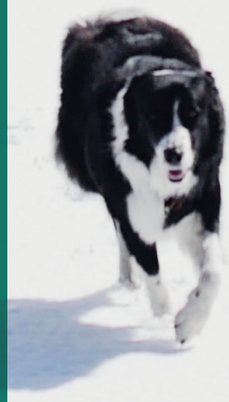
Cartrophen vet

contato@cartrophenvet.com.br

www.cartrophen.com.br



INTRODUÇÃO

Cartrophen Vet é um tratamento para as doenças articulares degenerativas (por exemplo: orteartrite, osteartrose, ostecondrite dissecante) e transtornos musculoesqueléticos associados em cães. Ele proporciona alívio ao agir na causa da dor e da claudicação.

Cartrophen Vet atua nas alterações metabólicas que ocorrem na doença articular. Ao reequilibrar os processos metabólicos, ele preserva a saúde da articulação e subsequentemente proporciona alívio dos sinais clínicos. As mudanças são evidentes em seus efeitos de longo prazo. Os benefícios são percebidos por um longo período após o tratamento de 4 semanas, em alguns casos, postergando novas administrações por até um ano. Por isso, é classificado como uma DMOAD (droga modificadora da doença articular).

Foto: Patrick Tomasso

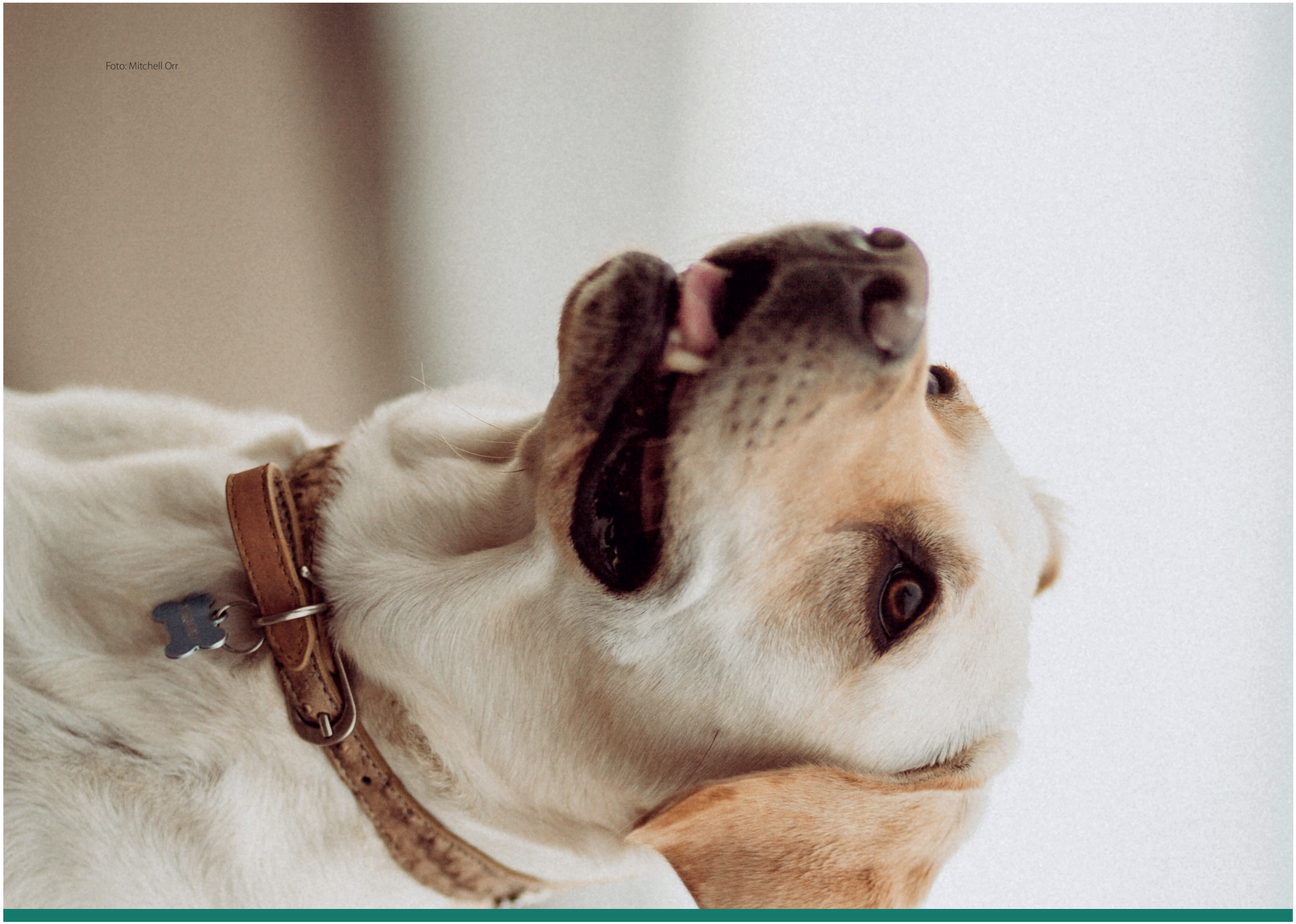
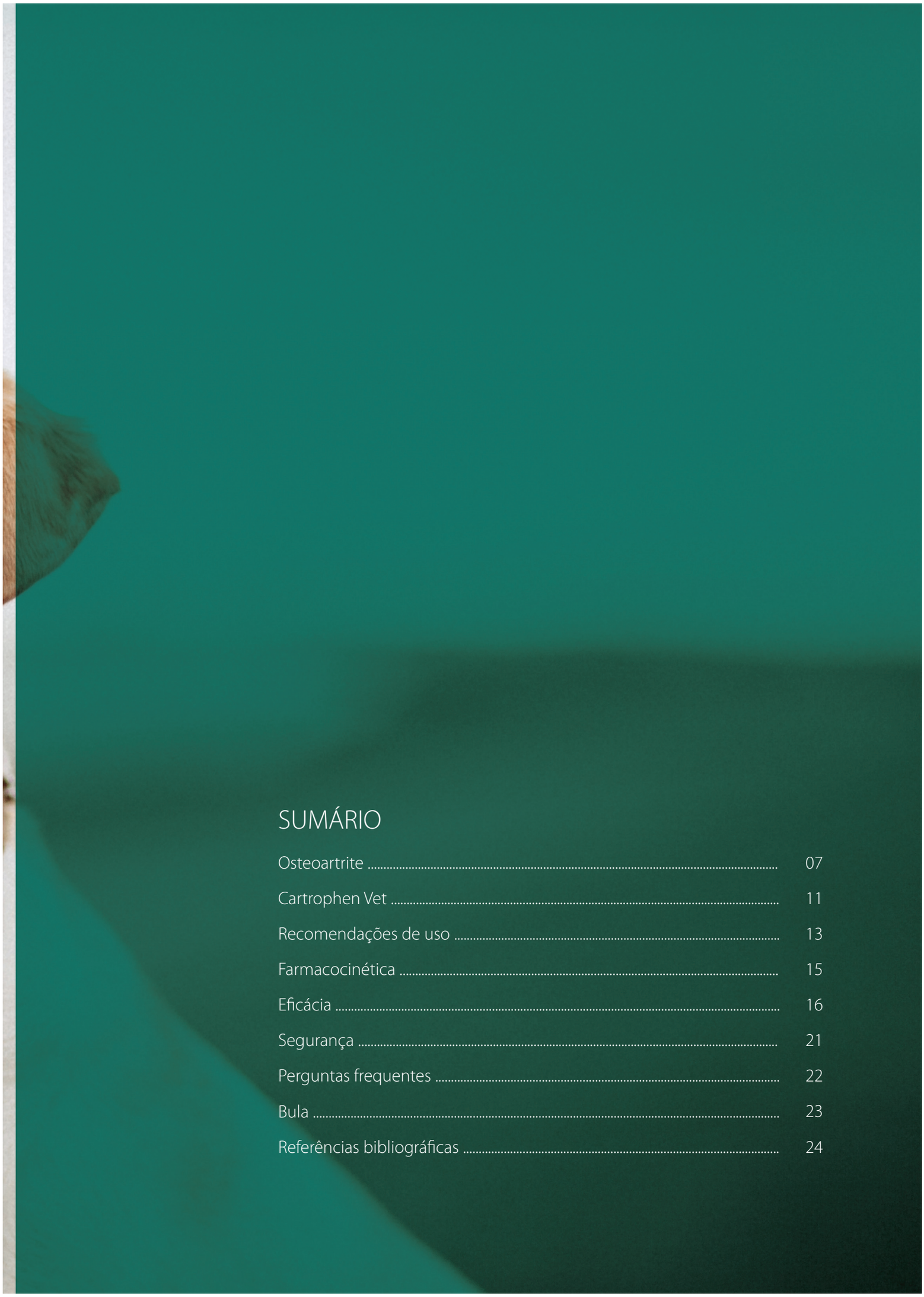


Foto: Mitchell Orr



SUMÁRIO

Osteoartrite 07

Cartrophen Vet 11

Recomendações de uso 13

Farmacocinética 15

Eficácia 16

Segurança 21

Perguntas frequentes 22

Bula 23

Referências bibliográficas 24

Foto: Tanner Vines

Osteoartrite

OS EFEITOS DEGENERATIVOS DA OSTEOARTRITE NA ARTICULAÇÃO

A cartilagem articular e o fluido sinovial são componentes essenciais para o desempenho mecânico ideal das articulações sinoviais. A falha destes tecidos contribui para a progressão da doença degenerativa articular.

Em articulações saudáveis, a cartilagem articular que cobre as extremidades dos ossos longos, juntamente com o fluido sinovial, proporciona uma superfície de suporte quase sem atrito, resistente ao desgaste. A cartilagem articular também dissipa a maioria das tensões de contato que atuam nas articulações diartrodiais durante a aplicação de cargas mecânicas, distribuindo mais uniformemente as forças que são transmitidas por meio do osso subcondral. O fluido sinovial geralmente tem sua qualidade (viscosidade) reduzida na osteoartrite (OA) devido a falhas na síntese de ácido hialurônico e ao aumento do catabolismo. Isso causa uma diminuição da lubrificação e estabilização da articulação, que resulta em trauma e desgaste adicionais na cartilagem. Ocorre a hipoxia, a redução de pH e a acumulação de lactato no fluido sinovial das articulações artríticas.

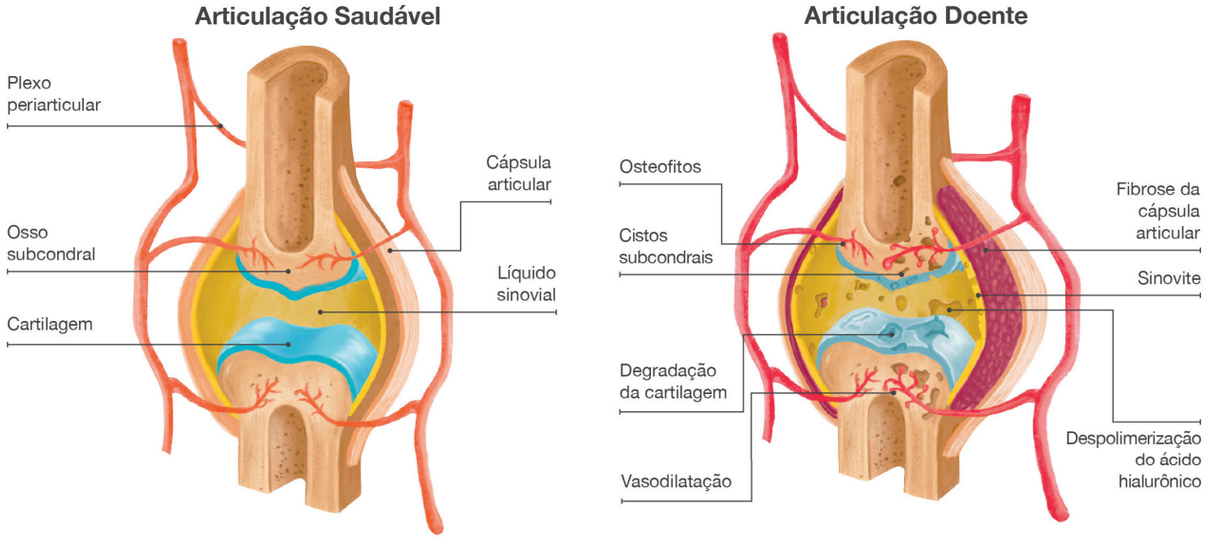


Fig. 1 – Estruturas e alterações na articulação durante a doença articular.

Um evento precoce na patogênese da OA é a fibrilação da cartilagem articular. Isso resulta em um declínio da sua capacidade funcional e, sob condições normais de suporte de peso, tensões de contato altas são transmitidas para áreas focais da cartilagem articular e do osso subcondral, exacerbando os danos causados nestes tecidos. Os fragmentos da cartilagem e os produtos de degradação da matriz (por exemplo, de proteoglicanos e colágeno Tipo II) liberados da cartilagem articular da-

nificada são antigênicos e, quando localizados na membrana sinovial, podem provocar uma resposta inflamatória (sinovite). Após a sinovite se estabelecer na articulação, as células do revestimento sinovial juntamente com os leucócitos recrutados do sangue, liberam uma série de substâncias tóxicas que podem perpetuar os processos de OA. Elas incluem proteases, prostaglandinas, citocinas (IL-1, TNF-α) e radicais livres que podem, direta ou indiretamente, degradar a cartilagem, o osso e o ácido hialurônico do fluido sinovial.

Os antígenos derivados da cartilagem liberados no fluido sinovial também podem ativar os leucócitos no sangue para expressar atividades pró-coagulantes e sintetizar citocinas. Isso pode resultar na acumulação de coágulos de lipídio e fibrina nos tecidos sinoviais e nos pequenos vasos sanguíneos que irrigam o osso subcondral. Quando o fluxo sanguíneo e a nutrição ao osso e às células sinoviais são comprometidos por estas oclusões, o resultado é a isquemia, a necrose celular e a dor nas articulações. Além disso, em resposta à necrose e trauma celular, há um remodelamento e espessamento do osso subcondral que altera sua conformidade mecânica. Isso aumenta as tensões de suporte carregadas pela cartilagem articular sobreposta e, portanto, submetendo-a a um excesso de tensões mecânicas. Todos esses fatores mecânicos contribuem para a falha da cartilagem na OA.

Uma grande variedade de agentes terapêuticos está disponível para o tratamento da OA, mas anti-inflamatórios esteroides e não esteroides (AINEs) são os mais amplamente utilizados atualmente. Embora as potentes atividades anti-inflamatórias e analgésicas destes agentes possam reduzir os sintomas, foi observado que o uso crônico de alguns AINEs e de corticosteróides acelera a destruição da articulação devido em grande parte à inibição dos processos celulares anabólicos. Os efeitos colaterais de AINEs no trato gastrointestinal, no fígado e nos rins são amplamente conhecidos.

OSTEOARTRITE E DOR

A dor na OA é o sinal clínico mais importante em humanos e animais domésticos. A dor é a principal causa da redução do desempenho e sua patogênese é geralmente multifatorial. O controle da dor é o objetivo principal no manejo da OA, no entanto, isso deve ser equilibrado com o importante papel que a neuroanatomia periférica das articulações e da dor desempenham na prevenção de danos futuros. Além disso, os outros objetivos do tratamento de OA também devem ser abordados, incluindo (1) recuperar a função normal da articulação, (2) prevenir a destruição da cartilagem, (3) prevenir a fibrose para preservar o alcance de movimento da articulação, (4) controlar a inflamação, (5) prevenir mudanças no osso subcondral e a formação de oteófitos, (6) manter um ambiente bioquímico normal na articulação e (7) preservar a viscosidade e a composição química do fluido sinovial (MCLAUGHLIN et al., 2000).

LOCALIZAÇÃO E DA DISTRIBUIÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS ARTICULARES

A neuroanatomia periférica das articulações é semelhante em muitas espécies e a classificação geralmente utilizada das terminações nervosas nas articulações apendiculares em mamíferos constitui quatro tipos receptores - tipos 1, 2, 3 e 4. É importante ressaltar a ausência de tecido nervoso na cartilagem articular.

TIPO 1

- mecanorreceptores localizados nas áreas superficiais da cápsula articular
- baixo limiar e sensíveis a estímulos mecânicos relativamente moderados
- permanecem ativos enquanto um estímulo mecânico persiste

TIPO 2

- mecanorreceptores localizados mais profundamente na cápsula da articulação
- baixo limiar e rápida adaptação
- inativos quando as articulações estão imóveis e ativos quando as articulações sofrem movimento ou enfrentam tensão

TIPO 3

- os mecanorreceptores são grandes e são restritos por ligamentos intra-articulares e periarticulares próximos às suas inserções
- alto limiar e baixa adaptação
- inativos em articulações estacionárias e com movimento ativo e passivo por um intervalo limitado
- ativos somente quando as excursões da articulação ocorrem próximas aos limites fisiológicos ou quando os ligamentos que os contêm vivenciam forças de tração potentes
- capazes de nocicepção e de modificar os reflexos mediados pelos receptores do tipo 1 e 2

TIPO 4

- são terminações nervosas livres em vez de órgãos-alvo específicos como os receptores 1 a 3
- há dois tipos - 4a e 4b
- alto limiar e nociceptores de baixa adaptação
- a ativação indica o dano iminente ou atual do tecido
- são polimodais e respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos como ácido lático, cininas, serotonina, histamina e prostaglandina E2

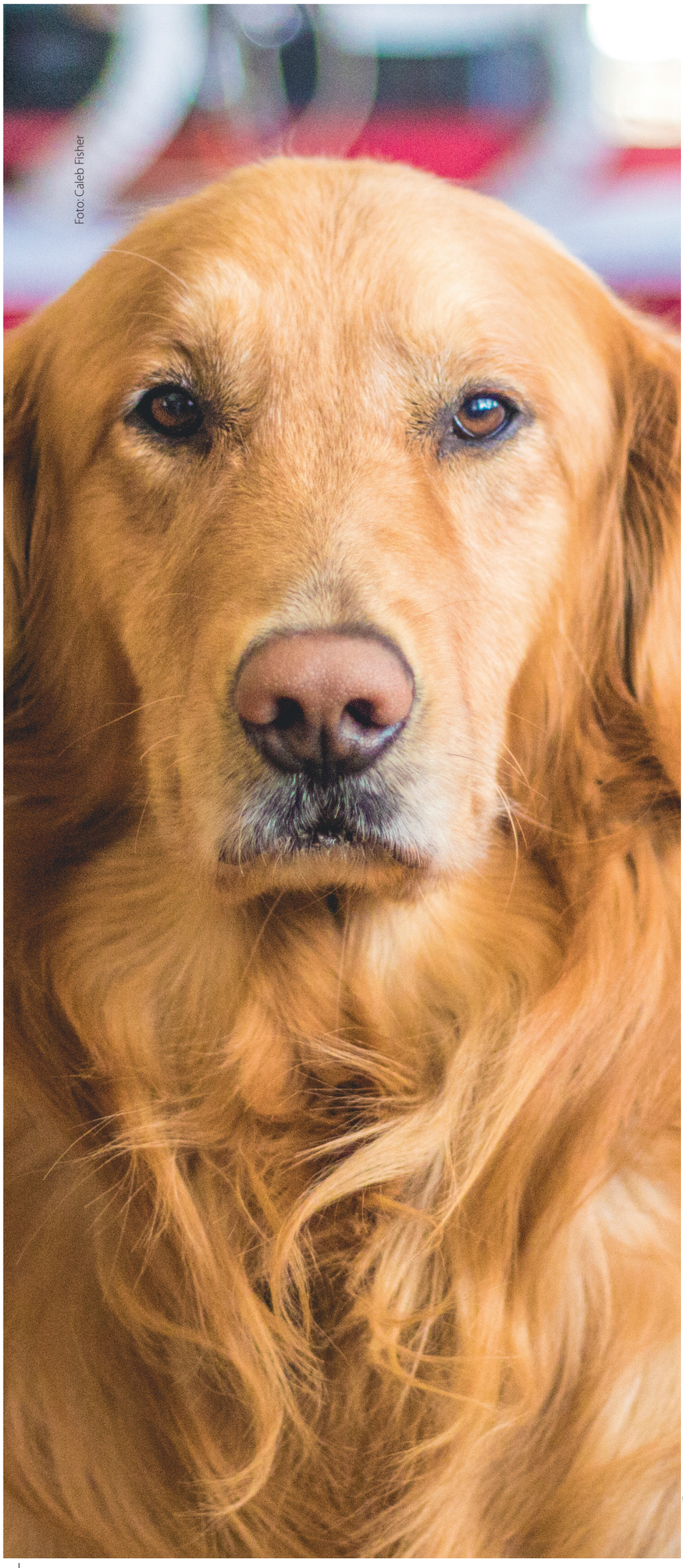


Foto: Caleb Fisher

A dor em animais domésticos pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional aversiva que se manifesta como um reconhecimento pelo animal dos danos ou da ameaça de dano à integridade dos seus tecidos. Isso causa uma alteração nas respostas fisiológicas do animal, além de um comportamento para reduzir ou evitar danos, reduzir a probabilidade de recorrência e promover a recuperação (ANIL et al., 2002).

O controle da dor é importante no tratamento de OA, no entanto, os papéis de proteção e restauração desempenhados pela dor devem ser reconhecidos para evitar comprometer os outros objetivos do tratamento de OA. Portanto, tratar a causa em vez das consequências da doença (e.g. dor) minimiza o risco de novos danos e maximiza a recuperação (e.g. ruptura parcial/tensão do ligamento cruzado).

Cartrophen Vet

Cartrophen Vet (100 mg/ml de pentosano polissulfato de sódio ou PPS) é um tratamento para as doenças articulares degenerativas (por exemplo: orteartrite, osteartrose, ostecondrite dissecante) e transtornos musculoesqueléticos associados em cães. Ele proporciona alívio contra dor ao agir na causa da dor e da claudicação. Cartrophen Vet atua através de diferentes mecanismos nos processos subjacentes à doença que ajudam a recuperar a saúde da articulação, incluindo a preservação da cartilagem. Por isso, é classificado como uma DMOAD (droga modificadora da doença articular).

O PPS é disponibilizado na forma de medicamento injetável cujo polissacarídeo sulfatado vem de origem vegetal. Seu uso beneficia cães em diferentes estágios devido à natureza progressiva da doença articular. Contudo, a intervenção antecipada com Cartrophen Vet maximiza a restauração da função normal do tecido conjuntivo.

Cartrophen Vet representa uma abordagem completa no tratamento médico, pois atua nos processos cíclicos das doenças articulares que chegam a acometer 20% dos cães com mais de 1 ano de idade.

Cartrophen Vet é um tratamento que possui atividades que trabalham para corrigir o metabolismo subjacente da OA. Ao reequilibrar os processos metabólicos, ele preserva a saúde da articulação e subsequentemente proporciona alívio dos sinais clínico da OA. As mudanças com relação à doença são evidentes em seus efeitos de longo prazo. Os benefícios são percebidos por um longo período após tratamento de 4 semanas, com alguns casos postergando novas administrações por até um ano. Cartrophen Vet provou ser eficaz em 80% dos animais tratados.

Cartrophen Vet atua através dos seguintes mecanismos:

- Estimula a produção de cartilagem – estimula a síntese de matriz cartilaginosa pelos condrócitos.
- Melhora a quantidade e a qualidade do líquido sinovial – estimula a biossíntese de ácido hialurônico pelos sinoviócitos, aumentando a concentração e o peso molecular.
- Estimula a atividade de células tronco e a diferenciação de condrócitos – promove a proliferação das MPCs (células precursoras mesenquimais) cuja presença é elevada na cartilagem doente.
- Aumenta o aporte sanguíneo e, por consequência, a nutrição da articulação e do osso subcondral – mobiliza depósitos de trombos, fibrina, lipídios e colesterol em tecidos sinoviais e vasos sanguíneos subcondrais para permitir que mais sangue flua para áreas importantes da articulação sinovial.
- Possui propriedades anti-inflamatórias – as atividades anti-inflamatórias do pentosano polissulfato foram consistentemente demonstradas em diversos modelos de inflamação grave.
- Inibe enzimas que degradam a cartilagem – a enzima catabólica colagenase é inibida pela estimulação do inibidor tecidual de metaloproteinases.
- Aumenta a eliminação de radicais livres – estimula as enzimas de eliminação de radicais livres superóxido dismutase e lipase.
- Estimula importantes fatores de crescimento que promovem o estado anabólico da cartilagem – aumenta a produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) que estimula a incorporação de sulfato e estimula o crescimento da cartilagem.
- Possui afinidade pela cartilagem – a forte aderência do princípio ativo na proteína da cartilagem gera concentrações terapêuticas por até 4 dias (dados no arquivo da Biopharm Australia Pty Ltd - dados internos).
- Inibe e modula uma série de substâncias tóxicas – regula mediadores pro-inflamatórios e aminas bioativas (histamina, serotonina e radical livre superóxido), enzimas catabólicas (elastase, hialuronidase, catepsina e enzima conversora de THF-α – TACE) e proteínas do sistema complemento que são implicadas na degradação dos componentes da matriz cartilaginosa.

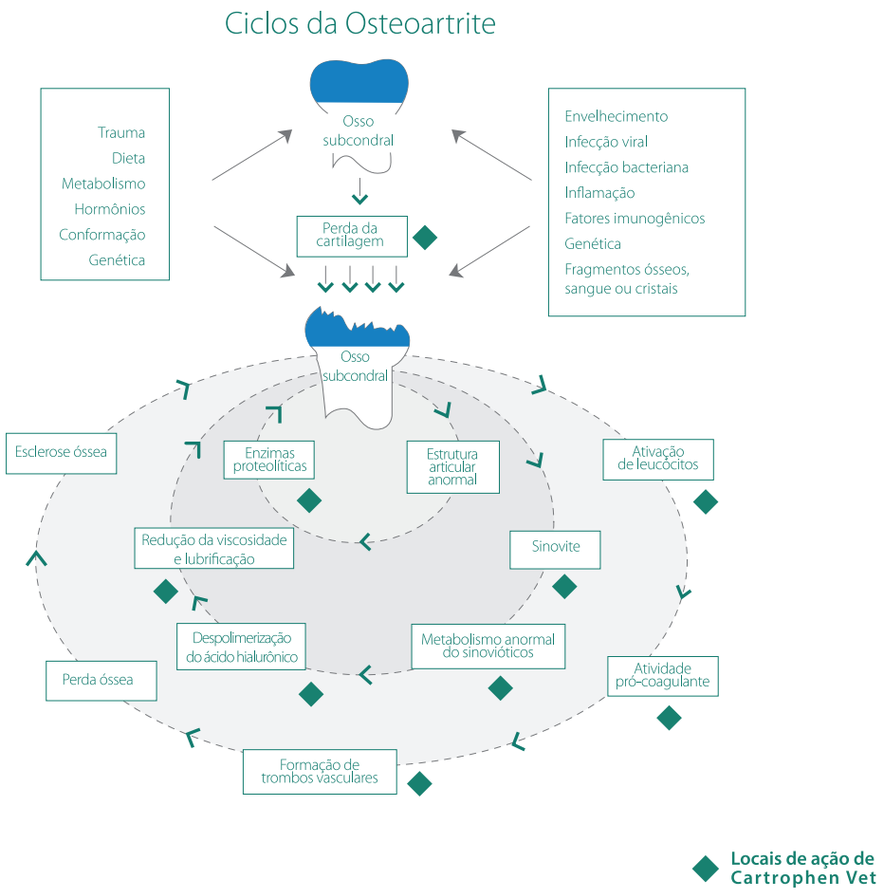
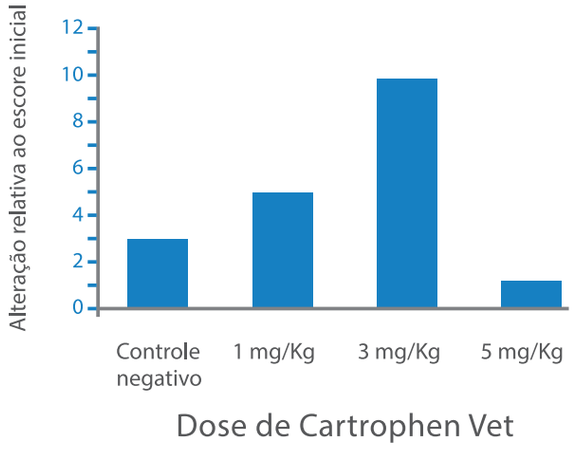


Fig. 2 – Diagrama dos ciclos que ocorrem na patogenia da AO e sítios de atuação de Cartrophen Vet.

Recomendações de uso



Gráf. 1 – Gráfico dose-resposta do uso de Cartrophen Vet nas doses 1, 3 e 5mg/kg.

Cartrophen Vet tem uma ótima eficácia clínica em cães com 3 mg/kg de pentosano polissulfato sódico (PPS) administrado de forma subcutânea em quatro ocasiões em intervalos de 5 a 7 dias. A dosagem é equivalente a 0,3 mL de solução a cada 10 kg de peso vivo do paciente.

Um estudo de dose-resposta em cães com OA demonstrou que 3 mg/kg de Cartrophen Vet foi ideal e que dosagens de 1 mg/kg e 5 mg/kg não foram eficazes. O escore de claudicação foi medido em uma escala de 5 pontos de gravi-

dade e mostrou uma redução após as quatro injeções semanais (READ et al., 1996).

O índice de eficácia foi o número de mudanças significativas no status clínico de cada grupo quando comparado a valores de referência. Dosagens mais altas demonstraram uma menor eficácia, o que não configurou um efeito tóxico, mas uma mudança para um equilíbrio menos favorável de atividades contra e a favor do catabolismo onde o efeito tecidual geral é menos favorável.

REGIME DE DOSAGEM

Todos os animais tratados com Cartrophen Vet precisarão de no mínimo 1 curso completo por ano. Também é recomendado que um acompanhamento seja realizado pelo menos a cada 6 meses após a OA ter sido diagnosticada. Isso é essencial para monitorar o progresso, manter a doença sob controle e para determinar a melhor hora de repetir as aplicações . O tratamento é baseado em cada paciente e o objetivo é prevenir que os sinais progridam ou desacelerar o desenvolvimento da doença.

A experiência veterinária mostra que a resposta clínica geralmente dura entre 3 a 12 meses e cada paciente deve ser avaliado individualmente. Embora varie de caso para caso, dependendo da experiência clínica, abaixo, encontram-se cursos de tratamento recomendados.

USO

O intervalo entre cursos* de tratamento pode variar entre 3 e 12 meses segundo a gravidade do quadro clínico ou intensidade dos sinais de dor e claudicação.

Sinais leves: 1 curso* a cada 12 meses

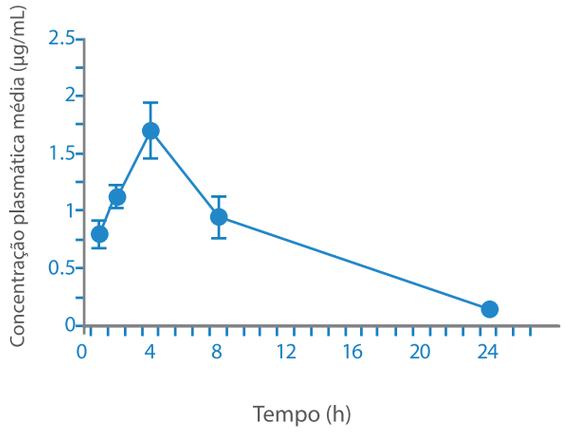
Sinais moderados: 1 curso* a cada 6 meses (2 cursos a cada 12 meses)

Sinais crônicos ou graves: 1 curso* a cada 3 meses (4 cursos a cada 12 meses)

*curso = 4 administrações com intervalo de 5 a 7 dias entre elas.

Farmacocinética

CARTROPHEN VET É RAPIDAMENTE ABSORVIDO

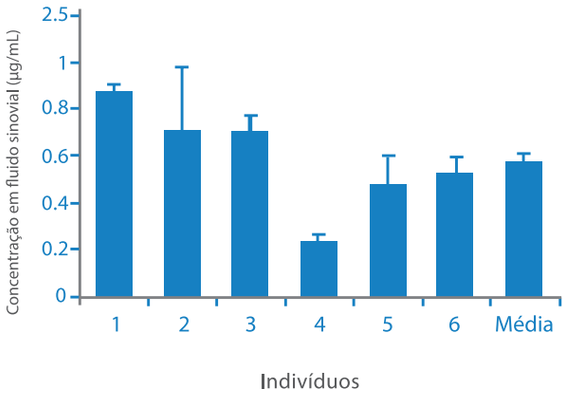


Gráf. 2 – Concentrações médias de PPS no plasma após uma única administração de 2 mg/kg.

O pentosano polissulfato a 2 mg/kg foi administrado por via intramuscular em seis animais saudáveis para um estudo. As amostras sanguíneas foram coletadas em 0, 1, 2, 4, 8 e 24 horas.

A concentração plasmática máxima de pentosano polissulfato foi medida após 4 horas da administração. As concentrações plasmáticas mensuradas até 8 horas após a administração permaneceram significativamente mais altas do que as medidas após 24 horas. A concentração plasmática máxima encontrada foi 1,7 +/- 0,27 µg/mL em comparação aos 3 µg/mL observados em humanos. Essa variação pode ter ocorrido devido a diferenças na eliminação ou excreção entre as espécies, mas também pode ter ocorrido devido ao pico plasmático não ter sido detectado por causa dos horários das amostras. Foi proposto que a ligação do pentosano polissulfato com os tecidos conectivos atua como um reservatório para a droga, o que significa que o pentosano polissulfato não precisa estar constantemente presente no plasma para atingir seus efeitos (FULLER et al., 2002).

CARTROPHEN VET ATINGE NÍVEIS TERAPÊUTICOS NO FLUIDO SINOVIAL



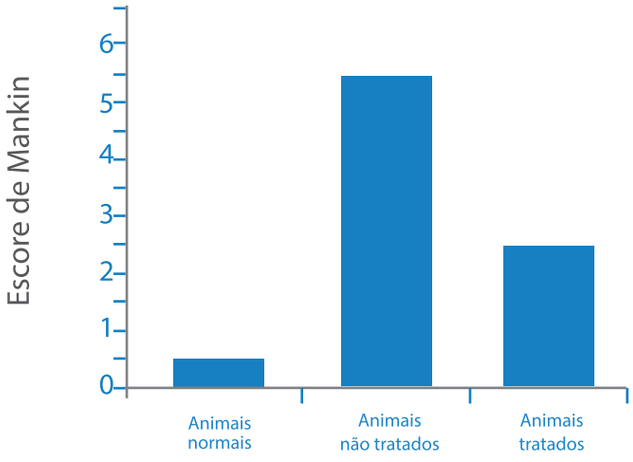
Gráf. 3 – Concentrações de Cartrophen Vet no fluido sinovial.

Num estudo farmacológico, o pentosano polissulfato (sal de cálcio) a 2 mg/kg administrado por via intramuscular demonstrou alta afinidade pelo tecido articular. O líquido sinovial foi coletado da articulação mediocárpica 4 horas após a aplicação. A concentração média de PPS foi de 0,6 µg/ml que, de acordo com a literatura, encaixa-se no intervalo reportado para estimular a síntese de proteoglicanos pelos condrócitos e a síntese de ácido hialurônico pelos fibroblastos. Esta concentração também pode

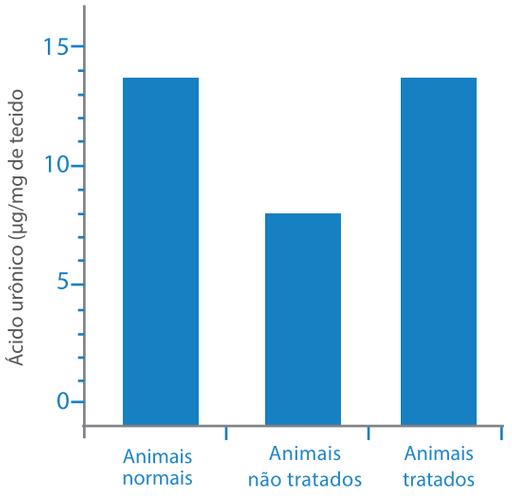
ser suficiente para inibir a metaloproteinase neutra (MMP)-3 e aumentar o inibidor tecidual de metaloproteinase (TIMP)-3. Foi proposto que a ligação do pentosano polissulfato com os tecidos conectivos atua como um reservatório para o princípio ativo, o que significa que o pentosano polissulfato não precisa estar constantemente presente no plasma para atingir seus efeitos (FULLER et al., 2002).

Eficácia

CARTROPHEN VET PRESERVA A INTEGRIDADE E A FUNÇÃO DA CARTILAGEM NA OA EM CÃES



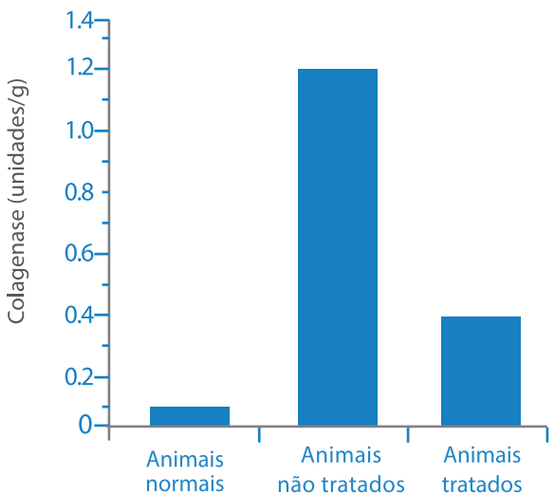
Gráf. 4 – Lesão na cartilagem mensurado pelo escore de Mankin em cães normais, não tratados e tratados com Cartrophen Vet.



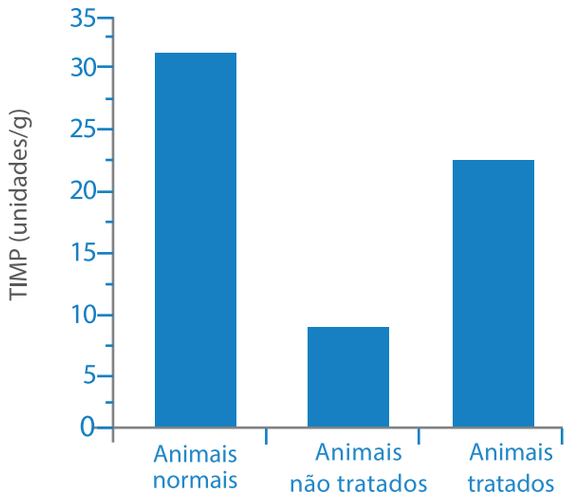
Gráf. 5 – Níveis de ácido urônico em cães normais, não tratados e tratados com Cartrophen Vet.

A classificação histopatológica da gravidade dos danos à cartilagem (escore de Mankin) foi significativamente reduzida num estudo em cães acometidos por OA. Os níveis de ácido urônico, indicador da quantidade de proteoglicanos na cartilagem que fornece a resiliência da cartilagem, retornaram aos valores de referência na cartilagem de cães tratados quando comparados a cães do grupo controle quatro semanas após um curso de quatro administrações (2 mg/kg) de pentosano polissulfato (ROGACHEFSKY et al., 1993).

CARTROPHEN VET INIBE AS ENZIMAS ENVOLVIDAS NA DEGRADAÇÃO DE CARTILAGEM NA OA



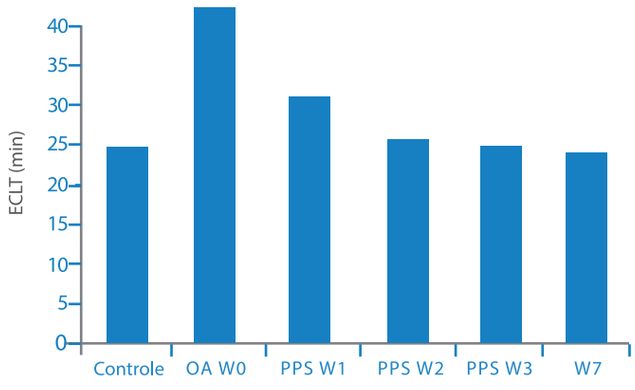
Gráf. 6 – Concentração de colagenase em cães normais, não tratados e tratados com Cartrophen Vet.



Gráf. 7 – Concentração de inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP) em cães normais, não tratados e tratados com Cartrophen Vet.

Os níveis de metaloproteinase ativa (como a colagenase) foram significativamente reduzidos e o inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP) foram elevados para a faixa normal na cartilagem de cães tratados quando comparados a animais do grupo controle quatro semanas após um curso de quatro administrações (2 mg/kg) de pentosano polissulfato (ROGACHEFSKY et al., 1993).

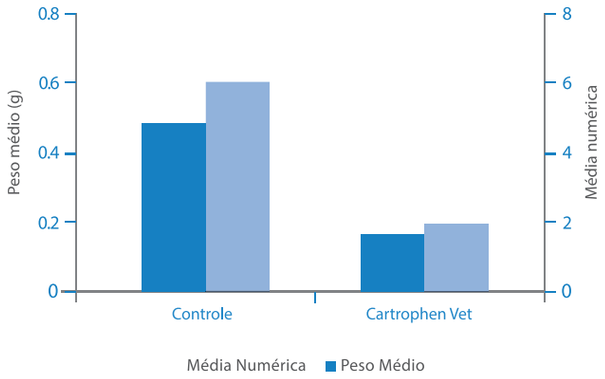
CARTROPHEN VET TEM UM EFEITO NORMALIZADOR NO SISTEMA FIBRINOLÍTICO QUE APRESENTA FALHAS NA OA, PERMITINDO O AUMENTO DA PERFUSÃO DOS TECIDOS ARTICULARES



Gráf. 8 – Taxa de fibrinólise (ECLT) em cães normais (controle), não tratados (OA w0) e tratados com Cartrophen Vet (PPS w1, PPS w2, PPS w3 e w7).

Os estudos sobre o plasma de cães com OA demonstraram que eles possuem uma capacidade reduzida de dissolver coágulos de fibrinas em comparação ao plasma de animais saudáveis. O defeito na fibrinólise, medido como o tempo de lise do coágulo de fibrina (ECLT), contribui para a trombose dos ossos periarticular e subcondral que pode produzir dor e osteonecrose nas articulações afetadas. O tratamento com quatro administrações (3 mg/kg) de pentosano polissulfato em intervalos semanais normalizaram o ECLT em cães com OA. O efeito ainda esteve evidente quatro semanas após a última aplicação (GHOSH & CHERAS et al., 2001).

CARTROPHEN VET PROMOVE A QUEBRA DOS TROMBOS VENOSOS O QUE RESULTA NUMA MELHOR PERFUSÃO DOS TECIDOS ARTICULARES

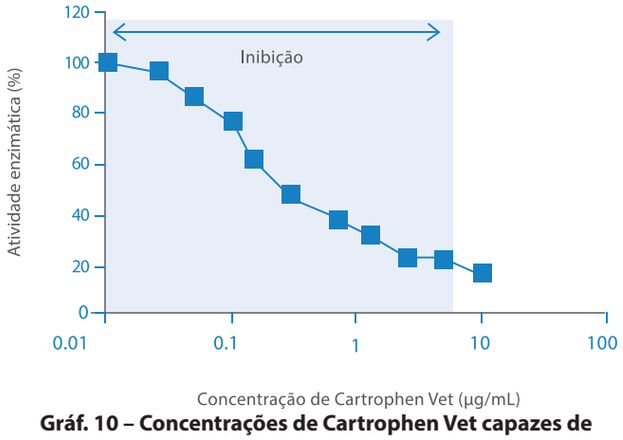


Gráf. 9 – Média numérica e peso médio de coágulos em cães tratados e controle.

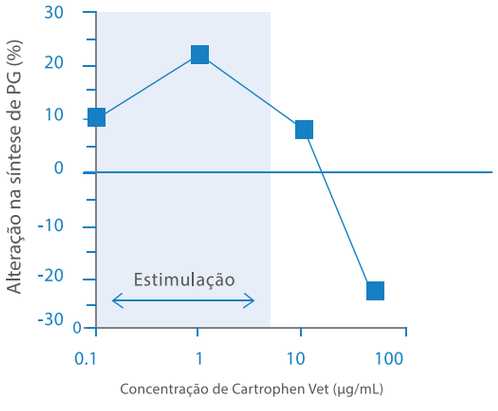
O pentosano polissulfato aumenta a fibrinólise ao estimular a liberação do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) das células endoteliais (EC). Essa proteína catalisa a produção de plasmina do plasminogênio que dissolve os coágulos de fibrina (FC) para um produto de degradação da fibrina (fdp) solúvel. Além disso, os pentosano polissulfato impede a liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) de monócitos ativados, reduzindo a liberação do inibidor do ativador de plasminogênio (KLUCKING & MARKWARDT, 1986).

Os estudos em cães confirmaram que o pentosano polissulfato reduziu o número e o peso médio de trombos venosos experimentais (FITZGERALD et al., 1967).

CARTROPHEN VET TEM UM AFINIDADE PELA CARTILAGEM, RESULTANDO EM CONCENTRAÇÕES TERAPÊUTICAS POR QUATRO DIAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO



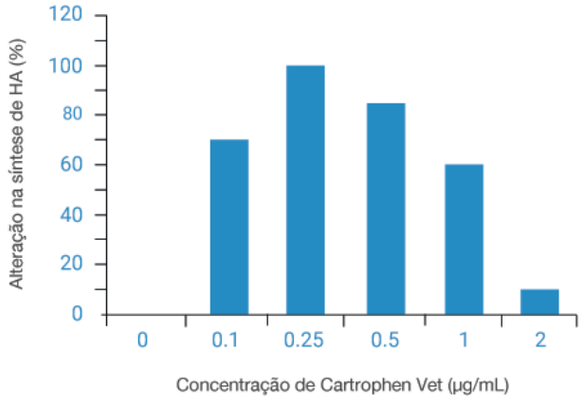
Gráf. 10 – Concentrações de Cartrophen Vet capazes de inibir a atividade da elastase.



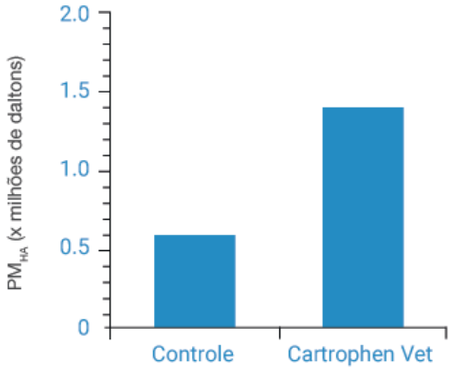
Gráf. 11 – Concentrações de Cartrophen Vet capazes de estimular a síntese de proteoglicanas (PG).

Estudos que utilizaram pentosano polissulfato radioativo demonstraram uma afinidade por cartilagem com uma concentração plasmática máxima estimada de 4 µg/g após uma administração 3 mg/kg e uma meia vida de 14 horas. Isso acontece devido à forte ligação entre o composto e as proteínas da cartilagem que resulta em níveis terapêuticos na cartilagem por até quatro dias após o tratamento. O nível de pentosano polissulfato na cartilagem seria adequado para inibir as enzimas envolvidas na degradação da cartilagem (como a elastase) e estimularia a síntese de proteoglicanos. (BAICI et al., 1981; COLLIER & GHOSH, 1989).

CARTROPHEN VET MELHORA A VISCOSIDADE DO FLUIDO SINOVIAL



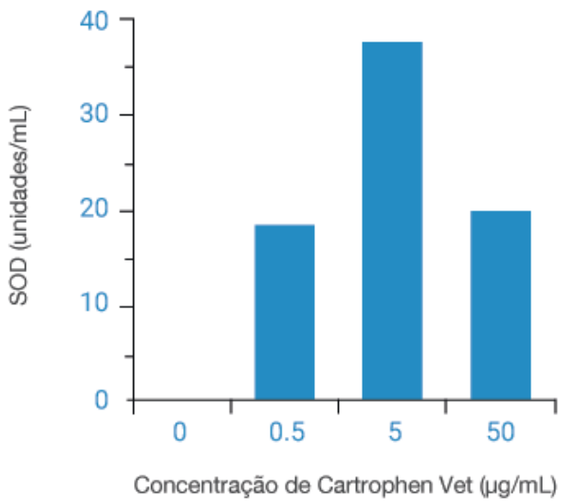
Gráf. 12 – Síntese de ácido hialurônico (HA) em resposta a crescentes concentrações de Cartrophen Vet.



Gráf. 13 – Peso molecular do ácido hialurônico (PM_{HA}) em resposta ao tratamento com Cartrophen Vet.

O ácido hialurônico (HA) confere ao fluido sinovial suas propriedades viscoelásticas únicas que proporcionam uma lubrificação excepcional e características de suporte de peso. Na OA, a síntese de HA por fibroblastos sinoviais é anormal e o peso molecular de HA pode ser reduzido. Isso resulta no comprometimento da capacidade articular de dissipar as forças compressivas e de cisalhamento necessárias para o movimento e a função normal da articulação. Nas concentrações atingidas pelo pentosano polissulfato no fluido sinovial após a administração da dose terapêutica recomendada, ocorre um efeito anabólico nos fibroblastos sinoviais com OA e um aumento da síntese de HA que restaura as características moleculares e físicas do fluido sinovial essenciais para a função articular (HUTADILOK et al., 1988; FRANCIS et al., 1993).

CARTROPHEN VET ESTIMULA A LIBERAÇÃO DE ENZIMAS QUE ELIMINAM RADICAIS LIVRES

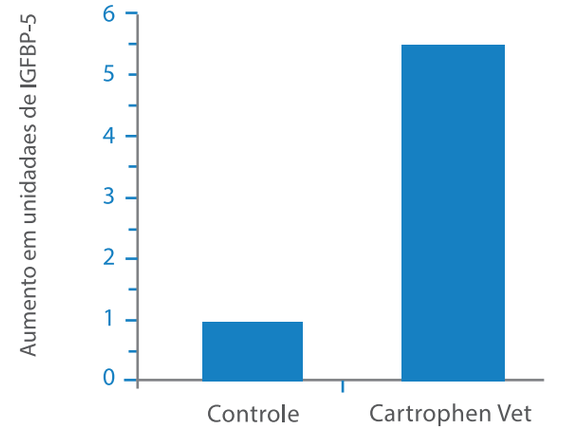


Gráf. 14 – Concentração da enzima superóxido desmutase (SOD) em resposta a diferentes concentrações de Cartrophen Vet.

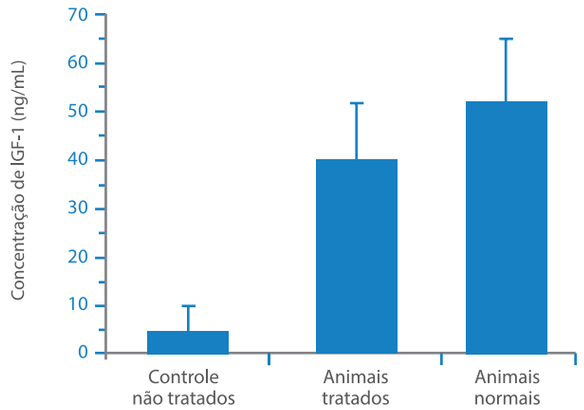
O pentosano polissulfato estimulou a produção de superóxido dismutase (SOD) sugerindo que ele protege o tecido conjuntivo contra radicais livres gerados na articulação durante a OA, preservando a função normal. (BOWMAN et al., 1994).

A partir da análise histopatológica dos tecidos articulares, identificou-se que o acúmulo de lipídios em microcapilares, bem como no espaço sinovial está envolvido na causa da congestão vascular em articulações de OA. Estudos realizados em cães e ratos com relação ao pentosano polissulfato (3 mg/kg e 25 mg/kg respectivamente) demonstraram a redução dos níveis dos lipídios no plasma devido à liberação de lipase, melhorando, assim, a perfusão da articulação (BRUNAUD et al., 1967).

CARTROPHEN VET ESTIMULA A PRODUÇÃO DE IGF-1 QUE É ESSENCIAL PARA UMA CARTILAGEM SAUDÁVEL



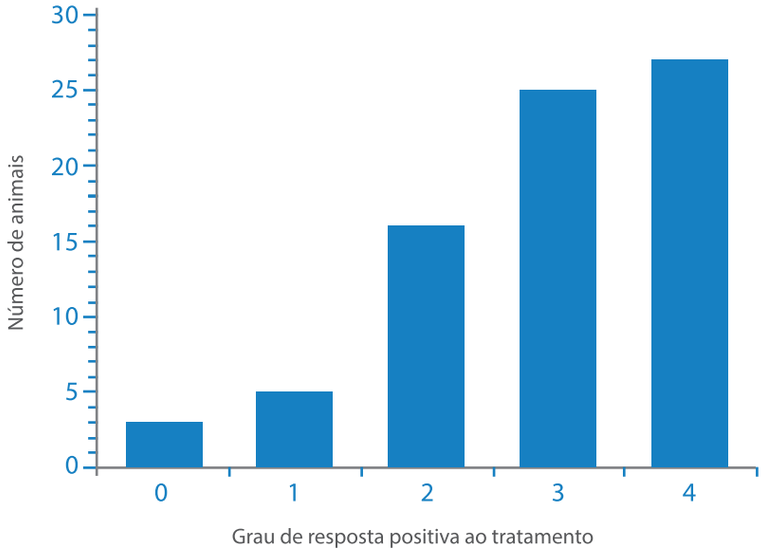
Gráf. 15 – Concentração da proteína ligante do fator de crescimento (IGFBP-5) em animais tratados com Cartrophen Vet.



Gráf. 16 – Concentração do fator de crescimento (IGF-1) em fluido sinovial de animais normais, não tratados e tratados com Cartrophen Vet.

O fator de crescimento (IGF-1) é essencial para uma cartilagem saudável, pois estimula a incorporação de sulfato e o crescimento da cartilagem. O pentosano polissulfato aumenta a produção de IGF-1 inibindo a porção C1 do sistema complemento, uma enzima que degrada a proteína ligante do fator de crescimento (IGFBP-5). A IGFBP-5 estabiliza e potencializa o IGF-1. O pentosano polissulfato também aumenta os níveis de IGF-1 no fluido sinovial (CLEMMONS et al., 2002).

CARTROPHEN VET É EFICAZ NO TRATAMENTO DOS SINAIS DA OSTEOARTRITE

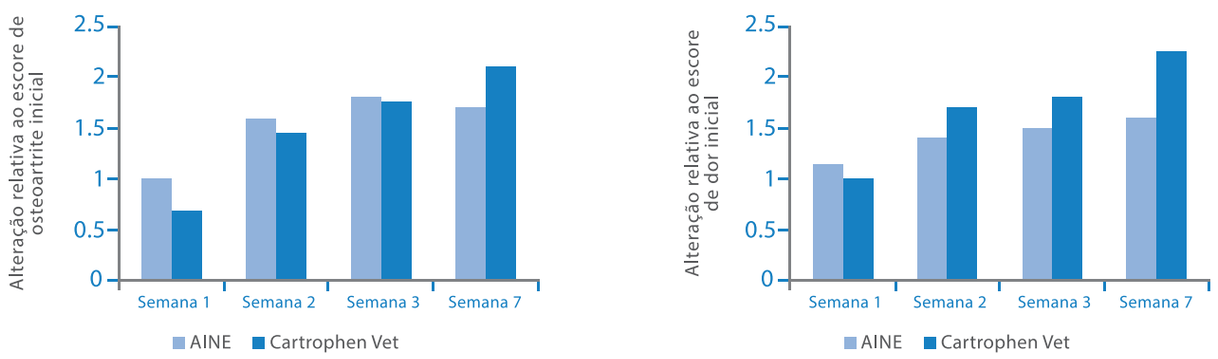


Gráf. 17 – Avaliação de veterinários sobre cães doentes em tratamento com Cartrophen Vet

A capacidade de Cartrophen Vet em controlar os sinais clínicos associados à OA, incluindo claudicação e dor, foi demonstrada num estudo clínico conduzido no Japão. De acordo com a avaliação de veterinários, 96% dos cães apresentaram melhora com o tratamento. A claudicação foi reduzida em 84,2% dos casos e a dor, em 76,3% (Dados internos, Biopharm Australia Pty Ltd).

CARTROPHEN VET APRESENTA EFEITO IGUAL OU SUPERIOR QUANDO COMPARADO A AINES

Num estudo comparativo com o carprofeno, Cartrophen Vet demonstrou ter resultados iguais ou superiores aos do carprofeno com relação ao alívio da dor e claudicação em testes clínicos. Essa é a primeira vez que uma DMOAD comprovou oferecer alívio significativo para dor comparável a AINEs convencionais. Cartrophen Vet tem início de ação mais lento, porém uma maior persistência desses efeitos após o curso recomendado de quatro semanas de tratamento (SMITH et al., 2001).



Gráf. 18 e 19 – Alteração no escore de osteoartrite e dor em cães tratados com Cartrophen Vet e um AINE de referência

Segurança

CARTROPHEN VET É SEGURO

Cartrophen Vet tem uma baixa incidência de efeitos colaterais que são leves e transitórios. A estimativa de incidência real de reações adversas associadas com o Cartrophen Vet no Reino Unido foi 0,074% por administração . Este dado foi obtido através de submissões ao Veterinary Medicines Directorate de 1991 a 1999 e já leva em consideração uma taxa de apenas 10% das reações reportadas. Pequenas mudanças de comportamento (apatia e/ou letargia e/ou inapetência) por 1 ou 2 dias após a administração foram considerados efeitos relacionados ao produto. Embora a causa dessas reações ainda seja desconhecida, algumas evidências sugerem que uma elevação transitória de histamina pode estar envolvida. O uso de anti-histamínicos foi proposto como um tratamento racional nesses casos. Não houve evidência de sangramento espontâneo (local ou sistêmico) atribuído ao Cartrophen Vet (HANNON et al., 2003).

CARTROPHEN VET NÃO TEM UM EFEITO GLOBAL NO SISTEMA DE COAGULAÇÃO

Após a injeção intravenosa em bólus do pentosano polissulfato no modelo de sangramento de orelha de coelho, um efeito hemorrágico mínimo, mas significativo, foi observado com 3 a 5 vezes a dose recomendada de Cartrophen Vet. O pentosano polissulfato em humanos e animais de laboratório mostra um leve efeito anticoagulante que está entre um sexto e um décimo da potência de heparina. No entanto, o pentosano polissulfato é um ativador potente do sistema fibrinolítico, pois estimula a liberação do ativador do plasminogênio tecidual do endotélio. O resultado do pentosano polissulfato nessas atividades é a dissolução de trombos em vasos sanguíneos sem um efeito anticoagulante acentuado. Por isso, o pentosano polissulfato, diferentemente da heparina, não exibe uma alteração global do sistema de coagulação sanguínea (MAFFRAND et al., 1991).

Perguntas frequentes

AINEs PODEM SER USADOS SIMULTANEAMENTE AO CARTROPHEN VET?

É seguro utilizar anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com Cartrophen Vet. No entanto, é recomendado que AINEs não sejam administrados simultaneamente devido aos seus modos de ação conflitantes. Além disso, o alívio contra dor oferecido pelos AINEs pode resultar em maior atividade do animal comprometendo a recuperação. A retomada prematura de exercício intenso pode agravar a doença. As respostas a dores graves entre o Cartrophen Vet e os AINEs após uma semana do começo do tratamento são semelhantes. Se for necessário alívio imediato da dor, AINEs ou outros analgésicos podem ser utilizados antes do início do tratamento com Cartrophen Vet.

OS NUTRACÊUTICOS E SUPLEMENTOS PODEM SER USADOS SIMULTANEAMENTE AO CARTROPHEN VET?

Nutracêuticos, como glucosamina e sulfato de condroitina, são produtos nutricionais e precisam de um consumo diário na maioria dos casos. Cartrophen Vet é uma DMOAD que aborda os desequilíbrios nos processos subjacentes das articulações. Com uma dieta balanceada, um suplemento nutricional não é necessário.

CARTROPHEN VET É FABRICADO DE PRODUTOS ANIMAIS?

Cartrophen Vet é de origem vegetal, sendo derivado da madeira de faia e não é fabricado a partir de produtos de origem animal.

CARTROPHEN VET PODE SER USADO APÓS UMA CIRURGIA?

Sim. Geralmente, o tratamento é iniciado quando as suturas são removidas.

Bula

Solução Estéril Injetável

PENTOSANO POLISSULFATO SÓDICO 10%

APRESENTAÇÃO

Solução aquosa transparente a ligeiramente amarelada para administração subcutânea ou intramuscular.

Frascos multidose de 10ml.

COMPOSIÇÃO:

Cada ml contém:
Pentosano Polissulfato Sódico..... 100mg
Excipiente, q.s.p. 1ml

PHARMACOLOGIA:

O Pentosano polissulfato sódico (PPS) é um polímero semi-sintético com peso molecular médio de 4000 Daltons, com atividade anti-inflamatória, efeitos moduladores na cartilagem e metabolismo sinovial e afinidade pela cartilagem. Através de sua ligação à cartilagem este polímero reduz o colapso da cartilagem e estimula a sua síntese.

A atividade terapêutica do produto é proveniente da ação do PPS nos processos patológicos subjacentes da osteoartrite (droga modificadora de osteoartrite ou DMOAD) o que resulta em efeitos analgésicos e regenetrativos.

Estudos em cães mostraram que o uso do Cartrophen causou melhora nos sinais clínicos da osteoartrite equivalente à observada com uso de anti-inflamatórios não esteróides (NSAID).

INDICAÇÕES:

Para o tratamento da claudicação e dor causadas pela osteoartrite (doença degenerativa da articulação) e desordens músculo-esqueléticas relacionadas.

i) Osteoartrite: especialmente quando afeta múltiplas articulações;
ii) Osteocondrite dissecante;
iii) Trauma na articulação e inflamação periarticular;
iv) Como tratamento pós cirurgia intra-articular.

ESPÉCIES ALVO:

Cães e cavalos.

POSOLOGIA:

Cães: 3mg de Pentosano polissulfato sódico/kg de peso vivo (equivalente a 0,3ml de Cartrophen Vet/10kg de peso vivo) via subcutânea por quarto vezes com intervalos de 5-7 dias ou conforme recomendação do médico veterinário.

Cavalos: 2-2,5mg de Pentosano polissulfato sódico/kg (10ml de Cartrophen Vet para cada animal de 400-500kg) via intramuscular por quarto vezes com intervalos de 5-7 dias ou conforme recomendação do médico veterinário.

O tratamento pode ser repetido conforme recomendação do médico veterinário

ADMINISTRAÇÃO:

Cães: Injeção subcutânea asséptica

Cavalos: Injeção intramuscular asséptica

SOBREDOSE:

Na posologia e duração do tratamento recomendados o aparecimento de efeitos colaterais é raro.

A administração do produto na dose recomendada aumenta o tempo de tromboplastina parcial ativada (aTTP) e o tempo de trombina (TT) que pode persistir por até 24 horas após a administração em cães saudáveis.

Repetidas sobredoses diariamente até cinco vezes a recomendada resultou em anorexia e depresão que foram reversíveis com a suspensão da droga.

Em caso de sobredose o animal deve ser mantido sob observação e a terapia de suporte deve ser realizada caso o medico veterinário considere necessária.

CONTRA INDICAÇÕES:

O PPS é contra indicado para o tratamento de artrite séptica. Neste caso a terapia antimicrobiana apropriada deve ser realizada.

Não utilizar em animais com distúrbios de coagulação e não utilizar 24 horas antes ou após ser submetido à cirurgia.

O Cartrophen Vet não deve ser administrado em cavalos 24 horas antes ou após atividades que geram grande stress ao animal ou atividades nas quais possam ocorrer danos físicos.

Não utilize concomitantemente com anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, incluindo fenilbutazona, ou no período de 24 horas da administração de tais princípios. Eles podem afetar a adesão dos trombócitos e potencializar a atividade anticoagulante do produto. Corticóides se mostraram antagônicos à inúmeras das ações do PPS. Além disso, o uso de anti-inflamatórios podem resultar em um aumento prematuro da atividade do animal, o que pode interferir na atividade terapêutica do produto.

Não utilize concomitantemente com heparina, warfarina ou qualquer outro anticoagulante.

EFEITOS COLATERAIS:

Em raros casos cães podem apresentar vômito imediatamente após a injeção. Tais animais geralmente não requerem tratamento sintomático e a recuperação é tranquila e certa, entretanto, não é recomendado que se continue a administração do PPS e nem que este animal seja submetido ao tratamento no futuro. Estes sinais podem ser resultados de reação de hiper sensibilidade e o tratamento sintomático pode vir a ser necessário, incluindo a administração de anti-histamínico.

Outro efeito colateral muito raro, seguido da administração do PPS em cães, é uma moderada depressão e letargia que dura no máximo 24 horas.

A administração na dose recomendada resulta em aumento do tempo parcial de tromboplastina ativada, o qual pode persistir por até 24 horas. Isso raramente resulta em efeitos clínicos.

PERÍODO DE CARÊNCIA:

Não aplicado. O produto não é recomendado para cães e equinos destinados à alimentação humana.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM

Armazenar o produto na posição vertical e em temperatura de 25ºC ou menos. Proteger do contato direto com o sol.

Após aberto utilizar dentro de 3 meses. Descartar qualquer produto aberto e não utilizado dentro do período.

MANTER LONGE DO ALCANCE DE CRIANÇAS

PRECAUÇÕES:

Não exceda a dose recomendada. Aumento na dose recomendada pode resultar em exacerbação da rigidez e desconforto.

USO DURANTE A PRENHEZ E LACTAÇÃO:

Não utilize durante a prenhez e lactação.

A segurança do produto em cadelas e éguas prenhes não foi estudada.

CATEGORIA LEGAL

MEDICAMENTO DE PRESCRIÇÃO

USO VETERINÁRIO

PRODUTO IMPORTADO

Representante, Importador e Distribuidor Exclusivo no Brasil:

Abase Comércio e Representações Ltda.
Av. Emílio Marconato, 1000 - Galpão B3
Jaguariúna/SP - CEP: 13820-000
Fone/Fax: (19) 3847-9900/9910
CNPJ: 63.982.896/0001-71

Responsável Técnico: Edison Hideyo Baba
CRMV-SP 2967

Licenciado no M.A.P.A. sob n° 10.048 em 2015

Fabricante: Biopharm Australia Pty Ltd

Referências bibliográficas

ANIL, S. et al. Challenges of pain assessment in domestic animals. *JAVMA*, v.220, n.3, p.313-319, 2002.

BAICI, A. et al. Inhibition of human elastase from polymorphonuclear leucocytes by gold sodium thiomalate and pentosan polysulfate (SP-54®). *Biochem. Pharmacol.*, v.30, n.7, p.703-708, 1981.

BOWMAN, L. et al. 7th Biennial Meeting, Sydney, Australia. *Int. Soc. Free Radical Res.*, 1994.

BRUNAUD, M. et al. Drugs Affecting Lipid Metabolism. *Progr. Biochem. Pharmacol.*, v.3, p.393-402, 1967.

CLEMMONS, D.R. et al. You have free access to this contentInhibition of insulin-like growth factor binding protein 5 proteolysis in articular cartilage and joint fluid results in enhanced concentrations of insulin-like growth factor 1 and is associated with improved osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, v.46, n.3, p.694-703, 2002.

COLLIER, S.; GHOSH, P. Evaluation of the effect of antiarthritic drugs on the secretion of proteoglycans by lapine chondrocytes using a novel assay procedure. *Ann. Rheum. Dis.*, v.48, n.5, p.372-381, 1989.

FITZGERALD, D.E. et al. The thrombolytic effect of heparin and a heparin-like substance, SP 54. *Thromb. Diath. Haem.*, v.17, n.3-4, p.418-422, 1967.

FRANCIS, D.J. et al. Pentosan polysulphate and glycosaminoglycan polysulphate stimulate the synthesis of hyaluronan in vivo. *Rheumatology International*, v.13, n.2, p.61-64, 1993.

FULLER, C.J. et al. Plasma and synovial fluid concentrations of calcium pentosan polysulphate achieved in the horse following intramuscular injection. *Equine vet J.*, v.34, n.1, p.61-64, 2002.

GHOSH, P.; CHERAS, P.A. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, v.15, n.5, p.693-710, 2001.

HANNON, R.L. et al. Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, v.44, n.5, p.202-208, 2003.

HUTADILOK, N. et al. Pentosan polysulphate stimulates hyaluronate and DNA synthesis in synovial fibroblasts and partially reduces the suppressive effect of hydrocortisone on fibroblast metabolism. *Curr Ther Res.*, v.44, p.845-860, 1988.

KLUCKING, H.P.; MARKWARDT, F. Release of plasminogen activator by pentosan polysulphate. *Thromb. Res.*, v.41, n.5, p.739-744, 1986.

MAFFRAND, J.P. et al. Experimental and clinical pharmacology of pentosan polysulfate. Seminars in thrombosis and hemostasis, v.17, p. 186-198, 1991.

MCLAUGHLIN, R. Management of Chronic Osteoarthritic Pain. *Vet. Clin. North Am: Sm. Anim. Pract.*, v.30, n.4, p.933-949, 2000.

READ, R. A.; CULLIS-HILL, D.; JONES, M. P. Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis. *Journal of Small Animal Practice*, v. 37, n. 3, p. 108-114, 1996.

ROGACHEFSKY, R.A. et al. Treatment of canine osteoarthritis with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate. *Osteoarthritis Cart.*, v.1, n.2, p.105-114, 1993.

SMITH, J. G. et al. A Randomised double blind comparator clinical study of the efficacy of sodium pentosan Polysulfate injection and carprofen capsules in arthritic dogs. *Journal of the Osteoarthritis Research Society International*, v. 9, p. S21-S22, 2001.

Cartrophen vet

www.cartrophen.com.br

Para mais informações, escreva para:
contato@cartrophenvet.com.br
Ou ligue para: (19) 989 266 855 • (19) 993 449 583

biopharm
australia pty ltd

Cartrophen vet

ABASE