



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Vanessa Sofia Chaves Coimbra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diferenças na Toxicidade de Medicamentos entre o Homem e os Animais de Companhia” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Fátima Vale, da Dra. Liliana Almeida e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

# Vanessa Sofia Chaves Coimbra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diferenças na Toxicidade de Medicamentos entre o Homem e os Animais de Companhia” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Fátima Vale e da Dra. Liliana Almeida e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Vanessa Sofia Chaves Coimbra, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214581, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diferenças na Toxicidade de Medicamentos entre o Homem e os Animais de Companhia” 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, 2 de Setembro de 2019

Vanessa Sofia Chaves Coimbra

(Vanessa Sofia Chaves Coimbra)

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos meus pais, por todo o apoio incondicional, por acreditarem mais em mim e naquilo do que sou capaz do que qualquer outra pessoa, por todo o amor, carinho, disponibilidade e por terem sempre feito os possíveis e impossíveis para que eu me tornasse em quem sou hoje e conseguisse chegar até aqui.*

*Um obrigada não é, nem nunca será, suficiente por tudo aquilo que fazem por mim.*

*Aos meus avós, por se orgulharem sempre de mim, e à minha tia, por todos os conselhos e ajuda e por me mostrar a importância de relativizar.*

*Ao meu gato, Tobias, por me demonstrar todo o amor e apoio que os animais conseguem dar e por me ter inspirado para a elaboração desta monografia.*

*Ao Pedro, por toda a paciência, por me aturar nos momentos mais complicados, por acreditar e confiar em mim, por ter sempre uma palavra reconfortante para me dar ou um sorriso para me mostrar, e por me ter feito viver a minha “Coimbra dos Amores”.*

*Ao Diogo e ao Ricardo, por terem estado presentes em todos os momentos, desde as práticas de sexta-feira às 8h15 da manhã até aos jantares em noites indefinidas. Por terem sofrido em conjunto comigo ao longo destes 5 anos, mas também por terem celebrado comigo cada pequena vitória. Sem vocês, não teria sido o mesmo.*

*À minha madrinha, Rita, por todos os conselhos sábios, por todos os apontamentos, por toda a amizade, paciência, carinho e disponibilidade que sempre demonstrou e por me ter feito sentir como se realmente fosse família.*

*Ao meu padrinho, João, por ter sido muito mais que um padrinho. Por todos os desabafos, por todas as conversas infinitas, por todo o carinho, pelas noites e saídas aleatórias e por me querer sempre mostrar o melhor da vida e de Coimbra.*

*À minha afilhada, Maria, por ser para sempre a minha eterna caloirinha, por ter confiado em mim para lhe mostrar o lado de Coimbra que ela ainda não conhecia, e por todas as conversas, conselhos e mimos ao longo destes anos.*

*Ao meu afilhado, Bruno, por todas as chamadas de telemóvel até às 2h da manhã, por todas as idas aleatórias à beira-rio a meio da noite, por todas as manchas de café nos meus apontamentos e pela presença constante em todos os momentos.*

*À Isabel e ao Amadis, por terem tornado a casa de Coimbra num sítio onde me realmente me sentia em casa, por nunca deixarem que o meu quarto perdesse a animação e por todos os momentos e histórias que vão ficar para sempre comigo.*

*Ao Alexandre e ao Fábio, pela amizade, pelas saídas à noite, pelos conselhos infinitos e por me fazerem sempre abstrair dos meus problemas e preocupações.*

*Ao meu orientador, Professor Doutor Saul Costa, por toda a simpatia, apoio, disponibilidade e orientação na elaboração desta monografia e por ter acreditado em mim e incentivado as minhas ideias.*

*Às minhas orientadoras de estágio, Dr<sup>a</sup>. Fátima Vale e Dr<sup>a</sup>. Liliana Almeida, pela oportunidade e por todos os ensinamentos e paciência, e às respetivas equipas, que me acolheram de braços abertos.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter acolhido, por me ter feito crescer como pessoa e por me permitir realizar um dos meus sonhos.*

*E por fim, a Coimbra, por todas as amizades, pelas aprendizagens, pelas tradições, pelas histórias, pelas recordações e por todas as memórias que levo comigo desta cidade. Por ter sido muito mais do que aquilo que eu imaginava, e por me ensinar o verdadeiro significado da palavra “saudade”.*

# ÍNDICE

## PARTE I

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

INTRODUÇÃO .....	9
1. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA.....	10
2. ANÁLISE SWOT .....	10
2.1 Pontos Fortes .....	11
2.1.1 Localização, horário e instalações da Farmácia .....	11
2.1.2 Equipa técnica e organização do estágio .....	11
2.1.3 Serviços Farmacêuticos.....	12
2.1.4 Preparação de medicamentos manipulados.....	14
2.2 Pontos Fracos .....	15
2.2.1 Associação da denominação comum internacional (DCI) ao nome comercial.....	15
2.2.2 Produtos homeopáticos.....	16
2.2.3 Formação em produtos veterinários .....	16
2.3 Oportunidades .....	17
2.3.1 Formações.....	17
2.3.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MSRM-EF) .....	17
2.3.3 Complemento à formação académica .....	18
2.4 Ameaças.....	18
2.4.1 Medicamentos esgotados.....	18
2.4.2 Estabelecimentos de venda de MNSRM.....	19
2.4.3 Alterações no PVP e nas comparticipações dos MSRM .....	20
3. CASOS PRÁTICOS.....	21
Caso Clínico 1 .....	21
Caso Clínico 2 .....	21
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
PARTE II	
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	
LISTA DE ABREVIATURAS .....	25
INTRODUÇÃO .....	26
1. ANÁLISE SWOT .....	27
1.1 Pontos Fortes .....	28
1.1.1 Acolhimento e formação inicial.....	28

1.1.2 Instalações, apoio logístico e recursos humanos .....	28
1.1.3 Conscientização ambiental.....	29
1.1.4 Melhoria contínua.....	29
1.2 Pontos Fracos .....	30
1.2.1 Duração do estágio.....	30
1.3 Oportunidades .....	30
1.3.1 Complemento à formação académica .....	30
1.3.2 Possibilidade de poder realizar um estágio curricular em IF.....	31
1.3.3 Auditorias.....	31
1.4 Ameaças.....	31
1.4.1 Formação académica não orientada para a área da Indústria .....	31
1.4.2 Reduzido número de Farmacêuticos no ramo da IF .....	32
CONCLUSÃO .....	33
PARTE III	
DIFERENÇAS NA TOXICIDADE DE MEDICAMENTOS ENTRE O HOMEM E OS ANIMAIS DE COMPANHIA	
LISTA DE ABREVIATURAS .....	35
RESUMO.....	36
ABSTRACT.....	37
1. DIFERENÇAS NA ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ENTRE O CÃO, O GATO E O HOMEM .....	38
1.1 Absorção.....	38
1.1.1 Diferenças ao nível do Trato Gastrointestinal (TGI).....	38
1.1.2 Outras vias de administração .....	39
1.2 Distribuição.....	40
1.3 Biotransformação.....	41
1.3.1 Reações de fase I .....	42
1.3.2 Reações de fase II .....	43
1.4 Excreção .....	45
1.4.1 Excreção renal .....	45
1.4.2 Excreção biliar.....	46
2. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS A INTOXICAÇÕES EM CÃES E GATOS .....	46
2.1 Paracetamol.....	46
2.1.1 Caracterização da substância.....	46
2.1.2 Mecanismo de toxicidade .....	47
2.1.3 Doses terapêuticas vs doses tóxicas.....	48

2.1.4 Sinais clínicos em cães e gatos.....	49
2.1.5 Tratamento e prognóstico em cães e gatos.....	50
2.2 Ibuprofeno .....	50
2.2.1 Caracterização da substância.....	50
2.2.2 Mecanismo de ação e toxicidade .....	51
2.2.3 Doses terapêuticas, doses tóxicas e sinais clínicos associados em cães e gatos .....	53
2.2.4 Tratamento e prognóstico em cães e gatos.....	55
3. ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA DE INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM CÃES E GATOS E SOBRE OS FÁRMACOS MAIS FREQUENTEMENTE PRESCRITOS PARA ESTES ANIMAIS.....	56
3.1 Objetivos .....	56
3.2 Material e métodos .....	56
3.3 Resultados e discussão .....	57
3.3.1 Respostas relativas às intoxicações medicamentosas ocorrentes em cães e gatos	57
3.3.2 Respostas relativas aos fármacos mais frequentemente prescritos para cães e gatos .....	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	64
ANEXOS .....	69
Anexo 1 – Quantidade relativa das subfamílias de CYP450 expressas no fígado humano, felino e canino. ....	69
Anexo 2 – Manifestações clínicas de intoxicações por paracetamol em gatos .....	69
Anexo 3 – Mecanismo de ação dos AINEs.....	70
Anexo 4 - Questionário entregue a clínicas veterinárias relativo a intoxicações e panorama de medicação em cães e gatos.....	71

# **Parte I**

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

Farmácia Gama Vieira

Tondela

Orientado pela Dr.<sup>a</sup> Fátima Vale

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CHTV** – Centro Hospitalar Tondela-Viseu

**CT** – Colesterol Total

**DCI** – Denominação Comum Internacional

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

**FGV** – Farmácia Gama Vieira

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**LVMNSRM** – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** – Medicamentos Manipulados

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MNSRM-EF** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia

**PA** – Pressão Arterial

**PNV** – Plano Nacional de Vacinação

**PUV** – Preparações de Uso Veterinário

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

**UC** – Unidade Curricular

**VR** – Valores de Referência

## INTRODUÇÃO

O presente relatório insere-se no âmbito da unidade “Estágio Curricular”, inserida no 5º ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

O estágio em farmácia comunitária permite estabelecer uma ligação entre os conhecimentos teórico-práticos adquiridos durante o percurso académico em MICF, e o contexto real de trabalho de um Farmacêutico, inserido numa equipa multidisciplinar. Para além disso, a realização deste estágio permite, pela primeira vez, o contacto com o doente.

O objetivo da realização deste relatório consiste em descrever a experiência vivenciada durante o estágio curricular, no meu caso, realizado na Farmácia Gama Vieira (FGV), situada em Tondela. O estágio decorreu de 7 de janeiro a 18 de abril de 2019, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Fátima Vale.

Neste relatório será, então, realizada uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), onde serão descritas as atividades, conhecimentos e competências adquiridas durante o estágio sob a forma de uma análise crítica, evidenciando os pontos fortes e fracos, e as ameaças e oportunidades que se evidenciaram ao longo do seu decorrer.

## I. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA

A FGV localiza-se no centro da cidade de Tondela, na Rua Dr. António Marques da Costa, desde 2009. A equipa técnica é constituída pelo proprietário e diretor técnico, Dr. Pedro Gama Vieira, pelas farmacêuticas, Dr.<sup>a</sup> Sophie Lopes, Dr.<sup>a</sup> Fátima Vale, Dr.<sup>a</sup> Ângela Vale e Dr.<sup>a</sup> Ana Baptista, pelas técnicas de farmácia, Catarina Coimbra e Marta Almeida, e ainda pela Iracema Leal, Maria Saraiva e Marlene Cardoso.

A farmácia encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h30 às 21h, e aos sábados das 9h às 14h sendo que, a cada 5 semanas, a farmácia encontra-se em turno de serviço permanente, passando a funcionar 24h por dia. Este horário é mantido durante uma semana, desde as 9h de segunda-feira até às 9h da segunda-feira seguinte.

Para além de garantir a dispensa de medicamentos de uso humano e de medicamentos de uso veterinário, bem como de outros produtos de saúde, a FGV assegura também a prestação de vários serviços, entre os quais se encontram consultas de nutrição e de podologia, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no PNV, e medição de parâmetros bioquímicos, como é o caso da glicémia, colesterol total (CT), triglicéridos e pressão arterial (PA).

## 2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma análise crítica do estágio de 673,5 horas realizado na FGV. Esta análise é feita a duas dimensões: a nível interno, onde são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), e a nível externo onde serão abordadas as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que senti ao longo destes meses.

<p><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localização, horário e instalações da Farmácia;</li><li>• Equipa técnica e organização do estágio;</li><li>• Serviços Farmacêuticos;</li><li>• Preparação de medicamentos manipulados.</li></ul>	<p><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Associação da denominação comum internacional (DCI) ao nome comercial;</li><li>• Produtos homeopáticos;</li><li>• Formação em produtos veterinários.</li></ul>
<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formações;</li><li>• Medicamentos Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MSRM-EF);</li><li>• Complemento à formação académica.</li></ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos esgotados;</li><li>• Estabelecimentos de venda de MNSRM;</li><li>• Alterações no PVP e nas participações dos MSRM.</li></ul>

**Esquema I.** Esquema-resumo da análise SWOT.

## **2.1 Pontos Fortes**

### **2.1.1 Localização, horário e instalações da Farmácia**

A FGV encontra-se localizada em pleno coração da cidade de Tondela. Nas suas proximidades encontra-se o centro-hospitalar Tondela-Viseu (CHTV), o centro de saúde, posto de GNR, escolas, central rodoviária e zonas comerciais e de restauração, pelo que considero a sua localização um ponto bastante forte, sendo também rodeada por inúmeros lugares de estacionamento, o que facilita a acessibilidade desta por parte dos utentes.

O seu horário alargado (durante os dias de semana das 8h30 às 21h, e aos sábados das 9h às 14h) torna perceptível a diferença de público entre as diferentes horas do dia e entre os dias de semana e o fim-de-semana. Durante a semana, essencialmente durante a parte da manhã e da tarde, os utentes habituais tratam-se de uma população idosa, que se dirige frequentemente à farmácia para levantar os seus medicamentos habituais, mediante a apresentação da respetiva prescrição médica. Ao longo do dia aparecem também inúmeros casos de utentes provenientes quer do CHTV, quer do centro de saúde. Por outro lado, ao final dos dias da semana, por se tratar de uma hora concomitante com o fim do horário de trabalho, e durante os fins de semana, os utentes que visitam a farmácia tratam-se de uma população mais diversificada e essencialmente mais jovem. Esta heterogeneidade de clientes permitiu-me ter contacto com uma maior variedade de situações, garantindo-me uma maior adaptação a diferentes situações e, conseqüentemente, a um enriquecimento do meu estágio.

Relativamente às instalações, a farmácia apresenta ótimas instalações e equipamentos, tendo um aspeto exterior profissional e de grande visibilidade, com a presença de uma rampa de acesso que assegura a acessibilidade por parte de todo o tipo de utentes, incluindo aqueles portadores de deficiência ou dificuldade motora. A zona interior é ampla e bastante luminosa, repleta de lineares com uma grande variedade de produtos, que variam desde produtos de dermocosmética, ortopedia, puericultura, suplementos alimentares e vitamínicos, produtos de alimentação infantil, entre outros. No interior da farmácia existe também um espaço dedicado às crianças, que contribui para a criação de um ambiente acolhedor. A organização dos medicamentos nas gavetas e armários é bastante intuitiva, permitindo uma fácil organização e arrumação dos mesmos, o que se traduz em atendimentos mais rápidos e eficientes.

### **2.1.2 Equipa técnica e organização do estágio**

A equipa da FGV é caracterizada por ser uma equipa jovem e dinâmica, onde apesar de existirem funções comuns a toda a equipa, cada elemento tem as suas funções específicas. Nesta equipa predomina um excelente ambiente de trabalho e de interajuda onde todos fazem

um esforço por desempenhar as suas funções com profissionalismo, ética e preocupação com a saúde e bem-estar do utente. Estas características associadas à simpatia e disponibilidade demonstradas por toda a equipa levam a que utentes que se deslocam à FGV pela primeira vez se sintam tentados a regressar, acabando muitas vezes por se tornar clientes habituais.

Desde o início do estágio, que toda a equipa da FGV me fez sentir como uma parte integrante desta, e nunca “apenas” como uma estagiária, ao mesmo tempo que sempre se mostraram disponíveis para esclarecer qualquer dúvida ou para me auxiliar na execução de alguma tarefa em específico, pelo que a minha integração foi bastante fácil.

A aprendizagem e integração nas tarefas diárias da farmácia foi feita de uma forma rápida e gradual. Inicialmente comecei por dar entrada das encomendas, garantir a arrumação dos medicamentos, realizar a medição de parâmetros bioquímicos, assistir à preparação de medicamentos manipulados (MM) e observar atendimentos. Assim que sentiram que estava pronta, comecei também a realizar atendimentos ao público, inicialmente sempre acompanhada e depois de forma independentemente, mas sempre com a certeza de que qualquer dúvida que surgisse seria esclarecida por qualquer membro da equipa.

Esta evolução gradual das funções desempenhadas durante o estágio deu-me o tempo necessário para me ambientar e conhecer melhor os diferentes medicamentos e situações propensas à sua dispensa, o que aliado à equipa exemplar que caracteriza a FGV resultou numa experiência extremamente positiva e enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional.

### **2.1.3 Serviços Farmacêuticos**

A Portaria n.º97/2018, publicada em Diário da República, define os diversos serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar que as farmácias comunitárias podem oferecer aos utentes, para além da dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde. <sup>1</sup>

A FGV oferece uma grande panóplia de serviços farmacêuticos, sendo eles, entregas ao domicílio, consultas de nutrição e de podologia, consultas de fisioterapia, administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (PNV), bem como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Estes serviços, para além de serem uma mais valia para a minha aprendizagem enquanto estagiária e para a farmácia em si, por contribuírem para uma maior relação de proximidade e confiança entre os utentes e a farmácia, incentivam, também, à autovigilância por parte da população, representando um pilar importante na garantia e manutenção da saúde pública.

### *Monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos*

A FGV permite aos seus utentes realizar a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente PA, CT, triglicéridos, glicémia, peso e Índice de Massa Corporal (IMC). Estas medições, com exceção do peso, são realizadas num gabinete de atendimento personalizado, garantindo o conforto e a privacidade do utente.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar a determinação dos diferentes parâmetros atrás mencionados, sempre adotando as técnicas mais corretas para a realização dos mesmos. Após a medição e registo dos valores obtidos num cartão individual, disponibilizado pela farmácia, realizava a interpretação dos resultados, sempre tendo em conta os valores de referência (VR) e a ideia de que é importante perceber a situação clínica do doente para fazer uma correta interpretação do resultado. Quando um utente apresentava valores fora dos VR, procurava saber quais as possíveis causas destes valores e aconselhava a adoção de medidas não farmacológicas e possível ida ao médico.

### *Administração de Medicamentos Injetáveis*

A FGV assegura a administração de vacinas não incluídas no PNV e de outros medicamentos injetáveis, por via subcutânea ou intramuscular, de acordo com o definido na Portaria n.º 1429/2007 de 2 de Novembro. <sup>2</sup>

Numa altura em que cada vez é mais perceptível a desinformação existente relativamente à temática da vacinação, resultando num aumento do número de pessoas não vacinadas, considero a existência deste serviço de máxima importância já que garante uma melhoria da acessibilidade às vacinas ou administração de outros medicamentos injetáveis e permite aumentar a taxa de cobertura de vacinação da população, bem como da informação relativa a esta.

### *Consultas de Nutrição, Podologia e Fisioterapia*

Outro dos serviços que a FGV dispõe é a realização de consultas semanais de nutrição, destinadas tanto a utentes que pretendam apenas adotar uma alimentação saudável e ajustada às suas necessidades, como também àqueles cuja adoção e manutenção de um regime alimentar especial e rigoroso é indispensável.

Conta, também, com a presença mensal de uma podologista, um serviço que considero altamente importante não só por proceder à análise e tratamento de situações ao nível dos pés de carácter mais “simples”, como é o caso de alterações dermatológicas, alterações ósseas e estruturais das unhas e dedos, mas acima de tudo por fazer o acompanhamento e tratamento do pé diabético, fundamental para a prevenção das complicações resultantes desta doença.

As consultas de fisioterapia são realizadas mediante marcação e são uma mais valia devido à existência de um elevado número de pessoas com problemas ou dificuldades motoras, e dores associadas a estas, exercendo este serviço um papel fundamental no conforto e bem-estar destes utentes, mas também daqueles que se encontram em situações de recuperação pós-operatório.

De modo a completar estas consultas, a farmácia dispõe de uma enorme variedade de suplementos alimentares, produtos de puericultura, de ortopedia e de fisioterapia (produtos que podem ser aconselhados durante a consulta), aumentando a satisfação dos utentes e contribuindo para a sua fidelização.

#### *Dispensa de medicamentos ao Domicílio*

O serviço de dispensa de medicamentos ao domicílio é realizado diariamente pela FGV e inclui a entrega de MNSRM e de outros produtos de saúde e bem-estar, cujo aconselhamento é feito através de telefone, e de MSRM aquando da entrega prévia das respectivas prescrições médicas. Os utentes que usufruem deste serviço têm ficha de cliente na farmácia, aberta no Sifarma 2000<sup>®</sup>, o que permite a consulta do histórico de vendas de modo a saber exatamente qual o medicamento e/ou produto que o utente toma, isto torna-se particularmente importante no caso de pessoas mais idosas, que reconhecem a sua medicação habitual pelas caixas, sendo importante a cedência sempre do mesmo laboratório de modo a evitar confusões e possíveis sobreposições de medicamentos.

Este serviço, para além de assegurar que todas as pessoas, mesmo aquelas que não têm possibilidades de se deslocar até à farmácia, têm acesso aos seus medicamentos de uma forma simples e segura, mostra também uma enorme disponibilidade e preocupação pelo bem-estar da população o que contribui para a fidelização de um maior número de utentes.

#### **2.1.4 Preparação de 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”*.<sup>3</sup> Todas as operações que envolvem MM devem efetuar-se num espaço adequado, designado por laboratório, que deve compreender o equipamento mínimo obrigatório.<sup>1,6</sup>

Atualmente, a maior parte dos MM são prescritos para situações cuja substância ativa pretendida não se encontra disponível no mercado na forma farmacêutica desejada, ou quando

é necessário o ajuste da dose por nos encontrar-mos perante populações especiais, como é o caso da pediatria ou geriatria.

A FGV destaca-se pela preparação de um elevado número de MM, pelo que durante o estágio tive a oportunidade de participar em todo o seu processo (preenchimento da ficha de preparação, preparação, cálculo do preço de venda ao público (PVP) de acordo com os valores dos honorários, acondicionamento e rotulagem). Dos MM com que pude contactar durante o estágio destaco a “pomada de enxofre a 10% + vaselina sólida + vaselina líquida”, utilizado para o tratamento de sarna numa criança de 18 meses, e “dermovate pomada + ácido salicílico a 6,25%”, utilizado para o tratamento de afeções da pele, como é o caso da psoríase.

Para além de MM, tive também a oportunidade de preparar suspensões orais de antibióticos, dos quais destaco o exemplo do Clavamox ES<sup>®</sup>. Estas suspensões exigem técnicas especiais de preparação e apenas podem ser reconstituídos no momento da venda devido à enorme instabilidade que apresentam.

A preparação deste tipo de medicamentos foi um dos pontos fortes do meu estágio por me permitir aplicar, em contexto real, conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico nas UC de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, para além de distinguir o papel do farmacêutico na sociedade como especialista do medicamento.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Associação da denominação comum internacional (DCI) ao nome comercial**

Aquando do início do estágio na FGV o meu conhecimento abrangia essencialmente o nome das substâncias ativas e não o nome comercial dos medicamentos, estando apenas familiarizada com aqueles mais comuns. Isto acontece pois, ao longo da formação académica, trabalha-se essencialmente com o nome das substâncias ativas, já o utente, quando pretende um medicamento original, tende a referir-se a ele pelo nome comercial, muitas vezes desconhecendo o nome da substância a ele associada.

Esta lacuna foi responsável por uma dificuldade no diálogo com o utente, principalmente durante o início do estágio pois, ao não conseguir fazer uma associação imediata entre a DCI e o nome comercial do medicamento, não conseguia responder de imediato às necessidades e dúvidas do utente. Contudo, ao longo do tempo, consegui reter cada vez mais nomes comerciais de medicamentos, e esta dificuldade foi-se desvanecendo.

### **2.2.2 Produtos homeopáticos**

Durante a realização do estágio foi possível aperceber-me que os produtos homeopáticos são muitas vezes solicitados por parte dos doentes, tendo a sua procura sofrido um aumento crescente nos últimos anos.

O Ministério da Saúde define Medicamento homeopático como “(...) *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.*”<sup>4</sup>

A FGV contém no seu espaço alguns medicamentos homeopáticos, sobre os quais fui colocando questões à equipa à medida que ia entrando em contacto com eles, sendo que senti uma enorme dificuldade no aconselhamento dos mesmos uma vez que a formação ao longo do curso nesta área é praticamente inexistente. Considero que seria necessário abordar esta temática ao longo do MICF, por se tratar de uma alternativa cada vez mais frequentemente procurada pelos utentes.

### **2.2.3 Formação em produtos veterinários**

Na secção de produtos e medicamentos veterinários da FGV encontram-se à disposição dos utentes uma grande variedade de produtos de veterinária e, por esta se situar numa área menos urbana, os atendimentos relativos a àrea veterinária incluem não só os animais de estimação, mas também os animais de produção (aves, suínos, ovinos e bovinos).

Apesar de termos formação nesta área, considero ser insuficiente para garantir um aconselhamento seguro e confiante aos utentes, sendo que a minha principal dificuldade nesta área foi sentida em aconselhamentos relativos aos animais de produção, dificuldade esta que foi diminuindo ao longo do estágio.

A formação em Preparações de Uso Veterinário (PUV) em MICF é constituída por uma componente excessivamente teórica, sendo praticamente inexistente ou mesmo nula a componente prática, com a aplicação de casos práticos que nos preparem para situações futuras de aconselhamento nesta área.

Vivendo numa sociedade onde o bem-estar dos animais assume um papel cada vez mais importante para os seus donos, considero importante a implementação de uma componente prática na cadeira de PUV, de modo a conseguir responder da melhor forma às necessidades e dúvidas do utente, garantindo a sua satisfação, e garantindo o acompanhamento da tendência do mercado, que caminha cada vez mais para uma maior importância e venda de produtos veterinários.

## 2.3 Oportunidades

### 2.3.1 Formações

A formação contínua dos elementos que constituem a equipa técnica de uma farmácia comunitária é fundamental para garantir que estes se mantenham atualizados acerca dos novos produtos que constantemente dão entrada no mercado, de modo a assegurar o aconselhamento mais eficaz possível ao público, que se tem tornado, ao longo dos anos, cada vez mais exigente.

Durante o estágio na FGV tive a oportunidade de assistir a formações internas, facultadas pelos delegados de informação médica de diversos laboratórios, como é o caso da Aboca<sup>®</sup>, Tilman<sup>®</sup> e GSK<sup>®</sup>. Estas formações, para além de me darem a conhecer novos produtos, permitiram também consolidar o conhecimento adquirido ao longo da minha formação académica nas áreas abordadas nestas formações, ao mesmo tempo que fomentaram as minhas técnicas de venda e de *marketing*.

Os materiais de consulta cedidos durante estas formações revelaram-se, também, extremamente úteis, por poderem ser utilizados *a posteriori* aquando o surgimento de pequenas dúvidas durante um atendimento, ou apenas para consulta periódica, de modo a recordar os conhecimentos adquiridos.

### 2.3.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MSRM-EF)

Com a implementação de legislação que permite a venda de MNSRM fora das farmácias, como é o exemplo das parafarmácias e das grandes superfícies surgiu a necessidade da criação de um subgrupo de medicamentos que embora possam ser adquiridos sem a apresentação de receita médica, apenas podem ser vendidos na farmácia – os medicamentos sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Esta classificação foi instituída em Portugal no ano de 2013, com a publicação do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro.<sup>5</sup>

O surgimento deste subgrupo adquire uma importância extrema pelo facto de nos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) poderem não existir farmacêuticos, o que pode levar a uma desvalorização da classe por parte da população e a uma utilização incorreta e inapropriada dos medicamentos. A criação desta lista implica, assim, que haja algum controlo na venda dos medicamentos pertencentes a este.

Durante o estágio, pude conhecer e contactar com diversos MNSRM assim como MSRM-EF. O conhecimento relativo a este tipo de produtos é uma mais valia e uma oportunidade não só para as farmácias que conseguem, com este subgrupo, combater o

aumento do número dos LVMNSRM, como também para os farmacêuticos, ao valorizar a importância da classe no aconselhamento e dispensa de medicamentos.

### **2.3.3 Complemento à formação académica**

O estágio curricular em farmácia comunitária revelou-se uma enorme oportunidade de aplicação e consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica em MICF. A realização de atendimentos exige a resolução constante de casos práticos no contexto real da população, o que demanda a constante associação de conceitos e pesquisa de informação adicional de modo a conseguir fazer o melhor aconselhamento possível ao utente e a responder da melhor forma às suas questões. Desta forma, a realização do estágio contribuiu também para o desenvolvimento de novas competências.

Destaco também a oportunidade de poder ter um papel ativo e interventivo no seguimento da terapêutica de alguns utentes da FGV, sendo que em determinadas situações este se revelou essencial, tendo-me deparado com casos de utentes que estavam a tomar a medicação prescrita a dobrar por terem adquirido, em momentos diferentes, o medicamento de marca e o respetivo genérico, e por não compreensão de que aquele se trata do mesmo medicamento, cabendo-me a mim intervir, alertando o utente para a situação e lembrá-lo de como deveria fazer a medicação. Este tipo de situações é uma realidade na nossa sociedade, e salienta a importância do farmacêutico como profissional de saúde pública.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Medicamentos esgotados**

Durante a realização do meu estágio foram vários os medicamentos que se apresentavam como esgotados, tanto por parte dos armazenistas como por parte dos laboratórios. Esta situação pode ser atribuída a várias causas, nomeadamente uma procura que excede a produção, o esgotamento das matérias-primas necessárias à produção do medicamento, entre outros, embora a exportação paralela seja apontada como a principal causa da rutura de stock de determinados medicamentos.<sup>6</sup>

Segundo a *European Association of Euro-Pharmaceutical Companies*, a exportação paralela de medicamentos e outros produtos farmacêuticos “(...) decorre das diferenças de preços entre os diferentes mercados nacionais no âmbito do Espaço Económico Europeu (EEE). Os distribuidores paralelos compram produtos comercializados pelo fabricante original a um preço inferior num país e vendem-nos a um preço mais elevado noutro país.”<sup>6</sup>

Das situações de medicamentos esgotados com que me deparei durante a realização do estágio, destaco o caso do Cardura<sup>®</sup> (doxazosina), que se manteve completamente esgotado durante um período superior a 3 semanas o que levou, conseqüentemente, a uma rutura de *stock* também dos genéricos disponíveis deste medicamento. Para além desta situação originar insatisfação por parte dos utentes, tem também um enorme impacto na saúde pública pois, os utentes, sem alternativas disponíveis para a toma do seu medicamento habitual, vêm-se obrigados a consultar o médico de modo a este averiguar qual o medicamento que mais se adapta às suas necessidades e que poderá substituir aquele que ele tomava, mas que se encontra impossibilitado de tomar por este se encontrar esgotado no mercado o que, em último caso, pode colmatar numa situação de abandono ou de falta de adesão à terapêutica por parte do doente em questão.

De modo a conseguir atenuar este problema, a FGV investiu num *stock* reforçado dos medicamentos que tendencialmente se encontram esgotados, de modo a tentar assegurar as necessidades dos utentes num possível momento futuro onde exista uma dificuldade, ou mesma uma impossibilidade, do seu abastecimento. Contudo, em casos como os do Cardura<sup>®</sup>, o reforço de *stock* não foi suficiente, e o número de embalagens deste medicamento na farmácia acabou mesmo por chegar ao zero.

Embora o reforço de *stock* constitua uma solução a curto prazo, prevê-se que as constantes medidas de redução de custos, com impacto direto no preço dos medicamentos, resultarão num ainda maior número de medicamentos esgotados pelo que é urgente a implementação de soluções a longo prazo para combater este problema.<sup>6</sup>

#### **2.4.2 Estabelecimentos de venda de MNSRM**

A venda de MNSRM fora das farmácias é uma realidade que tem aumentado ao longo dos anos, o que constitui uma enorme ameaça para a sustentabilidade das farmácias existentes.

Durante o meu estágio, foram vários os utentes que referiram comprar na farmácia apenas os MSRM, deixando todas as compras relativas a MNSRM e a outros produtos de saúde e bem-estar reservados às parafarmácias ou às grandes superfícies. O grande motivo para isto acontecer prende-se com o facto de os preços praticados nestes locais ser, geralmente, mais baixo por estes terem a capacidade de fazer compras em grandes volumes, garantido-lhes assim maiores descontos, sendo praticamente impossível para as farmácias competir com estes preços.

Apesar de existirem utentes que recorrem a LVMNSRM por não terem ideia que estão a ser atendidos por uma alguém que não apresenta suficiente formação e qualificação científica

para garantir um aconselhamento adequado, numa altura em que as pessoas estão cada vez mais informadas e mais preocupadas em poupar, a diferença de preços acaba mesmo por se tornar o factor decisivo no momento de aquisição de um determinado produto. Ao longo do estágio cheguei mesmo a presenciar atendimentos onde o utente recorreu à farmácia apenas para se aconselhar, indo posteriormente comprar o produto aconselhado a um LVMNSRM.

Estas discrepâncias nos preços criam também desconfiança por parte dos utentes, que muitas vezes não percebem o porquê destas diferenças e sentem-se enganados o que, em último caso, pode mesmo resultar na perda definitiva do cliente. Para além de uma enorme perda de rentabilidade das farmácias, a cedência de MNSRM nestes locais pode também representar um perigo para a saúde pública, por poder levar a um uso incorreto e irresponsável deste tipo de medicamentos.

Desta forma, é de uma elevada importância que as farmácias comunitárias consigam distinguir-se dos LVMNSRM, primando sempre pelo conhecimento técnico e científico dos seus profissionais e pela prestação de serviços de saúde diferenciadores.

### **2.4.3 Alterações no PVP e nas participações dos MSRM**

Durante os 3 meses e meio de estágio na FGV, pude constatar, aquando da verificação da data de validade e do PVP no momento de receção das encomendas, que existem mudanças frequentes no PVP dos medicamentos. Isto leva a uma desconfiança por parte do utente que, desconhecendo o circuito do medicamento, consideram muitas vezes essas mudanças de preço como responsabilidade da farmácia.

Aliado às alterações de PVP, ocorrem também mudanças constantes na participação dos diferentes medicamentos, o que dificulta o diálogo com o utente, que muitas vezes não consegue compreender o porquê de pagar um preço diferente por um mesmo medicamento aquando da aquisição deste em alturas temporais distintas.

Tudo isto contribui para um perda de confiança por parte do utente no farmacêutico e nas farmácias propriamente ditas, dificultando a execução da nossa função como profissionais de saúde.

### 3. CASOS PRÁTICOS

#### Caso Clínico 1

Uma utente na casa dos 30 anos dirige-se à farmácia queixando-se de um certo desconforto urinário. Aquando questionada acerca de outros sintomas, a utente refere uma sensação de ardor e prurido na região genital, mas nega a existência de corrimento vaginal, referindo que estes sintomas duram há mais de 3 dias.

Perante estes dados, expliquei-lhe que provavelmente estaria perante uma situação de candidíase vaginal, uma infeção causada pelo fungo *Candida albicans*, altamente frequente afetando pelo menos uma vez cerca de 75% das mulheres durante a sua vida.<sup>7</sup>

Aconselhei a aplicação de Gino-Canesten<sup>®</sup>, um creme vaginal que contém na sua composição 10mg/g de clotrimazol (antifúngico)<sup>8</sup>, tendo o cuidado de lhe explicar que este deve ser aplicado uma vez por dia, antes de ir dormir, durante 6 dias, salientando que caso não sentisse uma melhora dos sintomas após o fim do tratamento, deveria consultar um médico especialista.

#### Caso Clínico 2

Uma utente com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia afirmando ter tido relações sexuais desprotegidas na noite anterior e solicitando a contraceção oral de emergência.

Após questionada, a utente informa que é a primeira vez que recorre a este método e que não toma nenhum contracetivo oral porque ainda não teve a oportunidade de marcar consulta com o seu médico para que este fizesse a sua avaliação e a aconselhasse em relação a este assunto.

Tendo em conta estas informações, sugeri a Postinor<sup>®</sup> (1500 µg de levonorgestrel), alertando a utente relativamente aos seus efeitos adversos e salientando que se trata de um método contracetivo de emergência, nunca devendo ser utilizado de forma habitual. Informe-a, ainda, que a toma deve ser realizada o mais depressa possível e que deve ser repetida caso se verifique a existência de vómitos ou diarreia nas 4h seguintes.

Por último, alertei a utente para a importância da marcação de uma consulta com o seu médico, de modo a evitar a ocorrência de situações semelhantes a esta no futuro.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com a realização do estágio curricular na FGV pude constatar mais de perto a importância da Farmácia Comunitária como um local de prestação de serviços e de cuidados de saúde que, encontrando-se muito próxima da população, exerce um papel fundamental na sociedade e na garantia da saúde pública. Estando a relação farmacêutico-utente no centro de toda esta atividade, e tendo em conta que nos encontramos perante um público que se tem tornado, ao longo dos anos, cada vez mais exigente, é importante para o Farmacêutico manter-se sempre informado não só ao nível científico, como também ao nível ético e legal, sendo de maior importância a formação contínua, de modo a conseguir garantir sempre o aconselhamento mais eficiente, e que garante segurança e confiança ao utente.

A realização deste estágio representou umas das fases mais importantes e enriquecedoras do meu percurso académico, ao proporcionar-me a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos no contexto real do mundo de trabalho de um Farmacêutico, numa Farmácia Comunitária. O contacto com as várias tarefas desempenhadas neste ramo contribuíram para o desenvolvimento das minhas capacidades de trabalho em equipa, comunicação, autonomia, entre outras, capacidades estas que, sem dúvida alguma, contribuirão para me tornar uma melhor e mais versátil profissional no futuro.

Por fim, mas não menos importante, resta-me agradecer a todos os elementos que fazem parte da equipa da Farmácia Gama Vieira, por toda a paciência, simpatia e carinho demonstrados durante estes quase 4 meses de estágio, e por terem respondido a todas as minhas dúvidas, sempre com um sorriso na cara, incentivando-me e apoiando-me em todas as situações. Sem dúvida que foi uma experiência que me mudou não só a nível profissional, mas também como pessoa, e que irei para sempre recordar com um enorme carinho e saudade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n° 97/2018, de 9 de Abril**. Diário da República, 1ª série. 97 (2018) 1556–1557.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n° 1429/2007, de 2 de Novembro**. Diário da República, 1ª série. 1429 (2007) 7993.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n° 594/2004, de 2 de Junho**. Diário da República, 1ª série-B. 129 (2004) 3441–3445.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **DL n° 176/2006 de 30 de Agosto**. Diário da República 1ª série. 176 (2006) 6297–6303.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **DL n° 128/2013, de 5 de Setembro**. Diário da República 1ª série. 128 (2013) 5524–5626.
6. APIFARMA - **Caracterização e valorização do (des)abastecimento do Mercado Farmacêutico Nacional: Relatório Sumário**. [Acedido a 03 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/>
7. ACHKAR, J. M., FRIES, B. C. - **Candida Infections of the Genitourinary Tract**. Clinical Microbiology Reviews. 23:2 (2010) 253–273.
8. INFARMED, I.P. - **Gino-Canesten® 10 mg/g Creme Vaginal: Folheto informativo**. [Acedido a 03 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>

## **Parte II**

# **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Tondela

Orientado pela Dr.<sup>a</sup> Liliana Almeida

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CF** – Ciências Farmacêuticas

**CQ** – Controlo de Qualidade

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

**GC** – Cromatografia Gasosa

**HPLC** – *High Performance Liquid Chromatography*

**IF** – Indústria Farmacêutica

**LCQ** – Laboratório de Controlo de Qualidade

**MIA** – Métodos Instrumentais de Análise

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**TF** – Tecnologia Farmacêutica

## INTRODUÇÃO

O estágio curricular, para além de estabelecer uma ponte entre os conhecimentos teórico-práticos obtidos ao longo dos 5 anos de curso, representa também o primeiro contacto real com o mercado de trabalho. Este facto, associado à oportunidade única disponibilizada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), e ao meu grande interesse por esta área, levou a que no período de 2 de maio a 31 de julho de 2019 ingressasse num estágio numa IF localizada na zona de Tondela, tendo este decorrido sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Liliana Almeida. Por questões de confidencialidade e a pedido da empresa, o nome da IF em questão não será mencionado ao longo deste relatório.

O mercado hospitalar, o mercado internacional e a produção para terceiros consistem nas 3 áreas de atuação fundamentais da empresa. Durante os 3 meses de estágio, integrei a equipa do Laboratório de Controlo de Qualidade (LCQ) físico-químico da Unidade 4, responsável pela análise das cefalosporinas e penicilinas produzidas nas Unidades 4 e 5.

O presente relatório tem com objetivo fazer uma análise crítica do estágio curricular realizado em IF, salientando os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) com que me deparei durante este período.

## I. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que se segue tem como objetivo fazer uma análise crítica da minha experiência durante os 3 meses de estágio em IF. Desta forma, serão descritos os pontos fortes e os pontos fracos do estágio (Análise Interna), assim como as oportunidade e ameaças com que me deparei durante a realização do mesmo (Análise Externa). O diagrama que se segue apresenta um resumo desta análise, sendo que cada um dos pontos apresentados será posteriormente fundamentado ao longo do relatório.

<p style="text-align: center;"><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acolhimento e formação inicial;</li><li>• Instalações, apoio logístico e recursos humanos;</li><li>• Consciencialização ambiental;</li><li>• Melhoria contínua.</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzido período de duração do estágio.</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Complemento à formação académica;</li><li>• Oportunidade de poder realizar um estágio em IF;</li><li>• Auditorias.</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formação académica não orientada para a área da indústria;</li><li>• Reduzido número de Farmacêuticos no setor da IF.</li></ul>

**Esquema 2.** Esquema-resumo da análise SWOT.

## **I.1 Pontos Fortes**

### **I.1.1 Acolhimento e formação inicial**

O primeiro dia de estágio começou com o meu acolhimento pelos Recursos Humanos. Este departamento, para além de me explicar a história e as políticas seguidas pela empresa, foi também responsável por me dar uma série de formações iniciais em áreas como Boas Práticas de Fabrico, Segurança e Saúde no trabalho, *Compliance*, Vigilância e Gestão ambiental. Estas formações permitiram-me uma melhor integração não só no mundo da IF como também na empresa em si.

Nos 2 dias seguintes, já após o meu acolhimento no CQ pela Dr.<sup>a</sup> Liliana Almeida, que me mostrou todas as instalações e me apresentou ao restantes membros da equipa com quem iria trabalhar ao longo dos 3 meses seguintes, foram-me dadas formações mais específicas para o trabalho que iria desenvolver no LCQ, tendo recebido formações relativas a preparações de reagentes gerais e soluções, controlo de documentos e de registos, circuito e manuseamento do material no LCQ, monitorização das estufas, câmaras e frigoríficos, entre outras.

Estas formações iniciais permitiram-me obter uma visão alargada em relação ao trabalho praticado e às regras diárias do laboratório o que, em conjunto com toda a simpatia e disponibilidade com que todos me receberam foi, sem dúvida, um ponto fulcral para a minha melhor integração no dia-a-dia na empresa e para a minha evolução ao longo do estágio.

### **I.1.2 Instalações, apoio logístico e recursos humanos**

Um dos pontos positivos do meu estágio foram as instalações da empresa, providas de um elevado número de lugares de estacionamento tanto no interior da empresa como nas suas redondezas, facilitando o seu acesso, e o laboratório bem equipado. Para além do LCQ físico-químico existe ainda o laboratório de microbiologia, a zona de gabinetes, a sala de lavagem, as estufas e farmacotecas.

O LCQ físico-químico da unidade 4, local onde decorreu o estágio, era constituído por um número elevado de equipamentos com os quais tive a oportunidade de contactar durante o meu estágio, tais como, espectrofotómetro de infravermelhos e de ultravioleta, contador de partículas, equipamento de *Karl-Fischer*, medidor de pH, equipamentos de HPLC e de GC, entre outros. O contacto com estes equipamentos, e a disponibilidade de todo o material de laboratório necessário para a realização dos ensaios, levou a que pudesse aumentar os meus conhecimentos relativamente a estas técnicas e a que pudesse aproveitar ao máximo a oportunidade de estagiar no CQ de uma IF.

Durante o estágio foi-me fornecido todo o material de vestiário necessário e oferecido o almoço no refeitório, um grande ponto positivo pois mostra a preocupação da empresa para com o bem-estar dos estagiários. A minha integração no estágio foi também facilitada por toda a equipa, que desde o primeiro dia demonstrou uma enorme simpatia e disponibilidade.

As boas instalações e apoio logístico aliados à equipa multidisciplinar, dinâmica e proativa que tive oportunidade de integrar ao longo destes 3 meses contribuíram para que este fosse o local de estágio ideal.

### **1.1.3 Consciencialização ambiental**

A proteção do meio ambiente e a gestão de resíduos é uma das principais preocupações da empresa e, na minha opinião, um dos grandes pontos fortes deste estágio. Desde o momento de entrada na empresa que todos os colaboradores são instruídos de modo a contribuírem ativamente para a prevenção da poluição do meio ambiente e a serem ambientalmente responsáveis.

Para além desta formação inicial, existem ainda impressos, geralmente afixados próximos dos contentores, que fornecem instruções acerca da separação seletiva dos resíduos. Esta separação tem regras diferentes consoante nos encontramos numa área de produção, manutenção, armazéns, laboratórios ou áreas de refeições e/ou de convívio, devido às diferenças existentes entre os resíduos produzidos nas diferentes áreas.

A existência dos vários impressos explicativos em todas as áreas revelou-se de uma extrema importância numa fase inicial do meu estágio, principalmente quando o meu objetivo era fazer uma gestão dos resíduos no laboratório, que por se tratarem de resíduos diferentes daqueles produzidos em nossas casas, eram sujeitos a uma separação diferente daquela realizada para a separação de resíduos nos ecopontos comuns.

### **1.1.4 Melhoria contínua**

Ao longo do meu estágio no LCQ integrei várias reuniões com todos os membros do laboratório que tinham por objetivo a melhoria contínua e a transmissão de informação relativamente à situação atual dos trabalhos, sendo que eram ainda definidas prioridades e estratégias. Para além destas reuniões foram também várias as formações dadas a todos os colaboradores nas mais variadas áreas. Esta política permitiu a constante adaptação dos colaboradores relativamente às mudanças existentes no laboratório, garantindo uma melhoria contínua do trabalho desenvolvido.

Poder participar em todo este processo foi importante por permitir uma melhoria do meu espírito crítico e da minha qualidade de trabalho, contribuindo para me tornar uma melhor profissional no futuro.

## **1.2 Pontos Fracos**

### **1.2.1 Duração do estágio**

O estágio curricular em IF está limitado a um total de 3 meses, que considero serem insuficientes para a aquisição de várias competências e conhecimentos relativos a este ramo das Ciências Farmacêuticas (CF).

Uma maior duração do estágio seria importante não só para o desenvolvimento de uma maior autonomia na realização das tarefas por mim desempenhadas, como também para a minha passagem por diferentes setores para além do CQ físico-químico de antibióticos como, por exemplo, a passagem pelo laboratório de análises microbiológicas.

## **1.3 Oportunidades**

### **1.3.1 Complemento à formação académica**

O estágio em IF surge como um complemento à formação académica nomeadamente no que diz respeito ao contacto com certas classes de medicamentos e com técnicas e equipamentos laboratoriais.

Durante a realização do meu estágio tive de oportunidade de trabalhar diariamente com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, nomeadamente cefalosporinas e penicilinas. O contacto diário com este tipo de medicamentos fez com que aprofundasse os meus conhecimentos relativamente aos mesmos, nomeadamente em relação às características organoléticas de cada um, assim como o tipo de ensaios que é necessário realizar para provar a sua pureza.

O facto de grande parte dos produtos serem analisados através de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) permitiu que aprofundasse conceitos teóricos e laboratoriais adquiridos durante as aulas de Tecnologia Farmacêutica (TF) e Métodos Instrumentais de Análise (MIA). Durante o estágio tive a oportunidade de preparar amostras e padrões para análise no equipamento, observar e participar do estabelecimento das condições da análise e interpretar resultados.

### **1.3.2 Possibilidade de poder realizar um estágio curricular em IF**

Apesar da IF ser uma das áreas possíveis de entrada no mercado de trabalho após a conclusão do MICEF, em Portugal, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é a única Faculdade de que proporciona a oportunidade de realizar um estágio curricular nesta área.

A oportunidade de realização deste estágio torna-se importante, não só por permitir o contacto com a IF e dar a conhecer a realidade do mundo de trabalho de mais uma das áreas das CF, como também por ser uma forma de diferenciação relativamente aos outros profissionais que, sem dúvida, será uma mais valia no futuro.

### **1.3.3 Auditorias**

Durante os 3 meses de estágio em IF foi-me permitido testemunhar presencialmente várias auditorias realizadas ao LCQ assim como todo o trabalho realizado para a preparação das mesmas.

Estas auditorias podiam ser externas, onde a empresa era auditada por autoridades oficiais (que podem ser nacionais ou estrangeiras) ou por clientes, ou internas, ou seja, realizadas pela própria empresa com vista a detetar pontos a melhorar e possíveis não conformidades garantindo, desta forma, uma melhor preparação para as auditorias externas.

A oportunidade de poder presenciar auditorias, algo completamente inexplorado por mim até ao momento, permitiu-me perceber todo o processo associado às mesmas, o que sem dúvida exercerá uma enorme importância para o meu futuro como Farmacêutica.

## **1.4 Ameaças**

### **1.4.1 Formação académica não orientada para a área da Indústria**

Apesar de, ao longo do estágio, não ter tido muitas oportunidades de contactar com o trabalho de um Farmacêutico numa IF, pude constatar que o trabalho deste passa muito pela aprovação do trabalho dos analistas (responsáveis pela grande parte dos ensaios laboratoriais realizados), pela validação de métodos e pela gestão de recursos humanos e materiais.

O MICEF possui uma grande componente teórica que, sem dúvida, nos garante as bases fundamentais para o nosso futuro, e uma componente laboratorial também importante para a aquisição da prática necessária para a realização de ensaios laboratoriais num LCQ. Contudo, apesar de toda a bagagem adquirida durante a formação académica, considero que são poucas

as preparações que o curso nos dá para o trabalho exercido pelos Farmacêuticos nesta área, mais particularmente na área do CQ, sendo que considero de extrema importância a implementação de unidades curriculares, nomeadamente na área da gestão de empresas, que garantam uma formação mais completa e direccionada para este ramo.

#### **1.4.2 Reduzido número de Farmacêuticos no ramo da IF**

Através da realização do estágio no LCQ pude verificar que o número de farmacêuticos a trabalhar em IF é muito reduzido nos dias de hoje, sendo que se tem verificado uma maior facilidade para outros profissionais exercerem as mesmas funções desempenhadas por um farmacêutico neste ramo.

É importante a formação académica em CF continuar a insistir na formação de farmacêuticos multidisciplinares e com pensamento crítico. Seria importante o preenchimento de lacunas existentes no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) que garantiriam aos farmacêuticos uma maior diferenciação em relação aos outros profissionais e consequentemente resultariam numa maior empregabilidade nesta área.

## CONCLUSÃO

Durante o meu percurso académico foram várias as UC, como é o caso de TF e MIA, que fomentaram a minha curiosidade e interesse já existentes pelo ramo da IF. Para além disso, a possibilidade de realização do estágio curricular neste ramo aparece como uma oportunidade única de contacto com uma das áreas das CF que mais tem crescido e evoluído ao longo dos últimos anos, não só do ponto de vista económico como também aos olhos da sociedade. Deste modo, surgido o momento da escolha do local de realização do estágio curricular, não tive qualquer dúvida de que queria que parte deste fosse realizado numa indústria.

Os 3 meses de estágio em IF serviram para comprovar a ideia já existente do papel fundamental do farmacêutico industrial na sociedade, nomeadamente por este assumir uma enorme responsabilidade no que respeita em assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que chegam ao mercado.

Para além de todos os ensaios e metodologias que tive a oportunidade de realizar, observar e compreender, e que me garantiram uma expansão dos conhecimentos adquiridos durante a formação académica, tive também a oportunidade de aumentar os meus conhecimentos em relação a áreas como segurança no laboratório e gestão ambiental, que com certeza serão de uma enorme importância no meu futuro. A realização deste estágio foi também importante por ter assegurado o desenvolvimento de determinadas capacidades, como é o caso do sentido crítico e de responsabilidade.

Como forma de despedida, resta-me deixar um enorme obrigado a toda a equipa do LCQ da Unidade 4, por todo o apoio, carinho, simpatia, paciência e disponibilidade demonstrados durante esta que é uma das fases mais importantes da minha vida, e por terem tido um papel fundamental para que este estágio se tornasse numa experiência tão positiva e enriquecedora, que sem dúvida contribuiu para o meu desenvolvimento não só a nível profissional como também a nível pessoal.

## **Parte III**

### **Monografia**

# **Diferenças na toxicidade de medicamentos entre o Homem e os animais de companhia**

Orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**COX-2** – Ciclooxigenase-2

**FF** – Forma farmacêutica

**GSH** – Glutathiona

**NAC** – N-acetilcisteína

**NAPQI** – N-acetil-*p*-quinonaimina

**NAT** – N-acetiltransferases

**PAP** – *p*-aminofenol

**PGs** – Prostaglandinas

**SNC** – Sistema nervoso central

**SRAA** – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

**TFG** – Taxa de filtração Glomerular

**TGI** – Trato Gastrointestinal

**UGP** – Uridina difosfato-glucuronosiltransferase

**Vd** – Volume de Distribuição

## RESUMO

A prática da automedicação dos animais de companhia por parte dos seus proprietários tem-se estendido ao longo dos anos devido às crenças existentes de que “o que serve para tratar pessoas também serve para tratar animais” ou que “um gato é um cão mais pequeno”, o que leva a que a ocorrência de intoxicações medicamentosas no cão e no gato seja uma realidade bastante comum na nossa sociedade, podendo muitas vezes levar mesmo à morte do animal. A ingestão acidental de medicamentos, principalmente por parte dos cães, é o segundo motivo responsável pelo elevado número de intoxicações em animais.

São várias as diferenças existentes entre o cão, o gato e o Homem. Entre elas destacam-se as diferenças na absorção, distribuição e na eliminação dos fármacos do organismo, e a mais importante de todas, diferenças ao nível da biotransformação de fármacos. As diferenças verificadas ao nível da biotransformação nestes animais são essencialmente nas reações de fase II, que em condições normais são responsáveis pela transformação do fármaco em metabolitos menos tóxicos e mais hidrossolúveis de modo a facilitar a sua eliminação do organismo.

O Paracetamol e o Ibuprofeno são as duas substâncias mais frequentemente associadas a intoxicações medicamentosas em cães e gatos. Os gatos, por apresentarem uma deficiência na biotransformação de fármacos na fase da glucuronidação são extremamente sensíveis ao Paracetamol, sendo que pequenas doses do fármaco podem resultar em sinais de intoxicação. Em cães, apesar da administração de pequenas doses de paracetamol não resultar frequentemente em toxicidade, a administração de doses maiores resulta na saturação das principais vias de metabolismo do fármaco e numa consequente acumulação de metabolitos tóxicos, provenientes de vias metabólicas alternativas. O Ibuprofeno, por inibir a formação de prostaglandinas, principalmente aquelas que exercem funções importantes de homeostase, é responsável por uma enorme variedade de efeitos adversos (particularmente ao nível gastrointestinal e renal), sendo que os cães e os gatos são muito mais suscetíveis à ocorrência desses efeitos que o Homem.

Um pequeno estudo realizado com a ajuda de 4 clínicas veterinárias, pertencentes ao distrito de Viseu e de Coimbra, permitiu um maior esclarecimento em relação ao panorama de prescrições e de intoxicações em cães e gatos e revelou que um maior conhecimento desta temática é responsável por uma diminuição do número de casos de intoxicações relatados.

**Palavras-chave:** toxicidade, medicamentos, cão, gato, Homem, metabolismo, paracetamol, ibuprofeno.

## **ABSTRACT**

The practice of self-medication of pets by their owners has been on the rise these last few years mostly because of the belief that "what can cure people can cure other animals" or that "a cat is just a smaller dog". This makes the large number of intoxications in cats and dogs a scary reality in our society, often times even leading to the death of the animal. The accidental ingestion of drugs, especially by dogs, is the second most responsible cause of the high intoxication rate in pets.

The differences between the varying toxicity levels with different drugs between dogs, cats and humans are vast. Some highlights of these are the differences in absorption, distribution and elimination of drugs, but the most important one of them all is the difference between the biotransformation of drugs. The disparities seen within the biotransformation in these animals are almost exclusively on the second phase, which in normal conditions are responsible for the transformation of the drug into less toxic and more water soluble metabolites, making it easier to eliminate them from the organism.

Paracetamol and Ibuprofen are two of the most frequently linked substances to drug-induced intoxications in pets. Because they lack in the biotransformation of drugs on the glucuronidation phase, cats are highly sensitive to Paracetamol, so much that the slightest dose of the drug can result in signs of intoxication. Even though the administration of small doses of Paracetamol in dogs may not frequently result in toxicity, the administration of larger doses will result in the saturation of the main ways to metabolise the drug and consequently in an accumulation of toxic metabolites, weighting in from alternative metabolic ways. Because the Ibuprofen inhibits the formation of prostaglandins, especially those that carry important functions in homeostasis, it is responsible for a wide array of adverse effects (most notably at the gastrointestinal and renal levels), being that cats and dogs are much more susceptible to the occurrence of these effects than Humans are.

A small Inquiry, done with the contribution of 4 veterinary clinics from the districts of Coimbra and Viseu, has allowed for a larger enlightenment of the scenario of prescriptions and intoxications within cats and dogs and has revealed that with higher knowledge of this subject, comes a large decrease in the number of reported intoxications.

**Keywords:** toxicity, medicines, dog, cat, human, metabolism, paracetamol, ibuprofen.

# I. DIFERENÇAS NA ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ENTRE O CÃO, O GATO E O HOMEM

## I.1 Absorção

A absorção é definida como o movimento que o fármaco realiza desde o seu local de administração até ao momento em que atinge a circulação sistémica, e é expressa através da biodisponibilidade, que representa a quantidade ou percentagem de fármaco que é possível encontrar na corrente sanguínea após administração. <sup>1,2</sup>

A absorção consiste na passagem do fármaco através de várias barreiras celulares lipídicas. Acredita-se que a composição destas barreiras não varia o suficiente entre as 3 espécies de modo a justificar as diferenças observadas na absorção de alguns fármacos. <sup>3</sup> No entanto, existem várias diferenças entre as espécies capazes de causar variabilidade na absorção de fármacos, algumas das quais serão explicadas nos tópicos que se seguem.

### I.1.1 Diferenças ao nível do Trato Gastrointestinal (TGI)

As formas farmacêuticas (FF) orais são aquelas mais frequentemente vendidas pelos farmacêuticos comunitários não só para tratar e prevenir doenças nos seres humanos como também nos seus animais de companhia, como é o caso do cão e do gato. <sup>3</sup>

Tanto o ser humano (omnívoro), como o cão e o gato (carnívoros) se tratam de espécies monogástricas, com uma tendência natural para manter um pH gástrico baixo. <sup>4</sup>

Apesar das semelhanças existentes ao nível do mecanismo de absorção de fármacos, o trato gastrointestinal do cão, do gato e do homem apresentam características anatómicas e fisiológicas distintas e capazes de justificar as diferenças na biodisponibilidade oral de um mesmo fármaco quando administrado a cada uma destas espécies. <sup>5</sup> Como exemplos desta variabilidade temos o caso do clonazepam, que apresenta uma biodisponibilidade oral de 90% no Homem e que é reduzida a 44% quando administrada a cães, ou o caso do ganciclovir, cuja biodisponibilidade oral é limitada a cerca de 9% no homem e a 100% no cão.

As diferenças anatómicas que existem entre o TGI do homem, do cão e do gato, baseiam-se essencialmente no tamanho



**Figura 1.** TGI de um cão e de um gato. Adaptado de 7.

deste e dos seus segmentos (Fig. 1).<sup>3,4</sup> O comprimento do TGI pode mesmo variar dentro da mesma espécie, como é o caso dos cães, onde o TGI é responsável por apenas 2,8% do peso corporal em cães de raça grande, e de 7% quando estamos perante cães de raça pequena.<sup>6</sup> As diferenças fisiológicas, por outro lado, têm a ver com as diferenças de tempo de trânsito GI e de pH que existem ao longo do TGI destas espécies.<sup>3,6</sup>

Os carnívoros apresentam pH gástrico inferior aos omnívoros, facto que pode influenciar não só a biodisponibilidade dos fármacos (por exemplo, aumentando a biodisponibilidade dos ácidos fracos), como também o local onde o fármaco é libertado no organismo.<sup>4</sup>

O tempo de trânsito gastrointestinal é também um dos parâmetros que varia entre o Homem e estes animais, sendo que os cães são quem apresenta o valor mais pequeno das três espécies.<sup>4,7</sup>

As diferenças de pH observadas, em conjunto com o tamanho reduzido do intestino delgado nestes animais (principal local de absorção para os fármacos administrados oralmente) e as diferenças nos tempos de trânsito GI (Tabela I), levam a que FF de libertação prolongada não sejam apropriadas para administrar em cães e gatos.<sup>3,4</sup>

**Tabela I.** Diferenças verificadas ao nível do pH gástrico e do tempo de trânsito gastrointestinal entre o Homem, o cão e o gato. Adaptado da referência<sup>8</sup>.

ESPÉCIE	PH GÁSTRICO		TEMPO DE TRÂNSITO GI (HORAS)
	EM JEJUM	PÓS-PANDRIAL	
HOMEM	1,2	4-5	30-40
CÃO	2,0	1,1	7-9
GATO	2,1	2,5	26-35

Medicamentos de uso humano que se apresentem na forma de libertação prolongada provavelmente não exercerão qualquer efeito nos cães, sendo eliminados nas fezes. Uma FF gastrorresistente, concebida com o objetivo de libertar o fármaco no TGI distal dos humanos, apenas exercerá o seu efeito no duodeno dos gatos, por este possuir um pH próximo ao pH do cólon distal humano.<sup>4</sup>

### 1.1.2 Outras vias de administração

As vias de administração parenterais (intramuscular e subcutânea) são bastante comuns quando estamos perante animais como o cão e o gato. Apesar de praticamente não existirem barreiras através desta via de administração e de, portanto, a extensão da absorção não variar

significativamente entre as espécies, existem diferenças interespecies no local ideal para a administração de fármacos por estas vias (Fig. 2).<sup>3</sup>

A estrutura da pele sofre uma grande variação não só entre espécies mas também dentro do mesmo indivíduo (diferentes locais do corpo têm diferentes níveis de absorção tópica), pelo que uma FF de aplicação tópica formulada para uma espécie não terá a mesma biodisponibilidade quando aplicada a uma espécie diferente, sendo esta prática altamente desaconselhada, podendo mesmo, em último caso, causar a morte do animal.<sup>2,3</sup>



**Figura 2.** A imagem mostra o local ideal para a administração de fármacos via subcutânea em cães e gatos. É importante referir que embora este seja o local ideal para estes animais, o mesmo não acontece com o Homem. Retirado de <sup>3</sup>.

## 1.2 Distribuição

Após absorção, uma parte do fármaco liga-se de forma reversível às proteínas plasmáticas e outra é utilizada pelos reservatórios do organismo. Apenas a fração livre do fármaco vai conseguir entrar no processo de distribuição.<sup>9,10</sup> A distribuição é definida como o processo através do qual o fármaco se movimenta ao longo do corpo até atingir o seu local de ação.<sup>11</sup>

A distribuição depende de vários fatores como a velocidade do fluxo sanguíneo (maior fluxo sanguíneo resulta numa maior distribuição), a capacidade do fármaco para atravessar a barreira endotelial, e as propriedades físico-químicas do fármaco, como é o caso da solubilidade lipídica, propriedade importante para o fármaco conseguir atravessar as barreiras.<sup>2</sup>

A extensão da distribuição é quantificada através do volume de distribuição (Vd), que consiste no volume líquido no qual a quantidade total de fármaco administrado tem de ser diluída para atingir uma determinada concentração no plasma. Quanto maior o Vd, maior a distribuição do fármaco do sangue para os tecidos. (Tabela 2)<sup>1,2</sup>

**Tabela 2.** Volumes dos compartimentos de fluidos por unidade de peso em cães, gatos e humanos. Adaptado de <sup>3</sup>

	VOLUME DE SANGUE (mL/kg)	VOLUME DE PLASMA (mL/kg)	VOLUME DE FLUIDO EXTRACELULAR (mL/kg)
HUMANO	80	40	300
CÃO	78	50	200
GATO	66	50	200

Fatores como uma extensa ligação às proteínas plasmáticas, incapacidade de atravessar a barreira endotelial e variações interespecies no valor relativo do plasma, sangue e fluido extracelular são responsáveis pelo baixo Vd de um determinado fármaco.<sup>2,3</sup> Quando a mesma dose é administrada a cães e a gatos, é possível que a concentração plasmática do fármaco se apresente mais elevada nos gatos do que nos cães, devido ao facto do volume sanguíneo ser inferior nestes felinos do que nos cães.<sup>10</sup>

Em situações normais e com a maior parte dos fármacos, os animais são expostos a doses que não são suficientemente elevadas para causar a saturação das proteínas plasmáticas, apesar de esta saturação poder ocorrer com certas classes de fármacos, como é o caso das sulfonamidas, dos salicilatos e da fenilbutazona.<sup>4</sup> Os fármacos com extensa ligação às proteínas plasmáticas (>95%) são aqueles que se encontram mais frequentemente associados à ocorrência de efeitos adversos.<sup>3</sup>

Existem grandes variações no grau de ligação às proteínas plasmáticas de um mesmo fármaco quando administrado a espécies distintas.<sup>3</sup> Estas variações devem-se às diferenças que existem na sequência dos aminoácidos tanto da albumina como da alfa I glicoproteína ácida (proteínas plasmáticas mais importantes no transporte de fármacos usados em veterinária), principalmente no local de ligação do fármaco.<sup>3,10</sup> Isto significa que um fármaco que se liga extensivamente à albumina humana pode não apresentar o mesmo comportamento relativamente à albumina de outras espécies.<sup>3</sup>

A maior parte dos fármacos ligam-se primariamente à albumina, contudo, aqueles que se ligam à alfa I glicoproteína ácida têm tendência a ultrapassar a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas mais frequentemente do que aqueles que se ligam à albumina.<sup>4</sup>

### **1.3 Biotransformação**

Na biotransformação os fármacos sofrem uma transformação química que tem como objetivo transformá-los numa forma mais hidrossolúvel e mais facilmente excretável pelo organismo, sendo que este processo é realizado maioritariamente pelo fígado (podendo também ocorrer noutros órgãos num grau mais reduzido).<sup>10</sup>

O metabolismo dos fármacos é dividido em duas fases. Inicialmente ocorrem as reações de fase I que vão adicionar um grupo funcional à molécula do fármaco de modo a permitir que esta interaja com as enzimas específicas das reações de fase II. Estas enzimas vão conjugar o fármaco com uma molécula solúvel em água, que pode ser um glucuronido, um aminoácido, um sulfato ou a glutatona, consoante a reação que estamos a tratar.<sup>11</sup>

As diferenças no metabolismo de fármacos interespecies são conhecidas há já várias décadas, sendo apontadas como o principal fator responsável pela variabilidade na resposta terapêutica ou na toxicidade manifestada por espécies diferentes quando submetidas à mesma substância.<sup>5,12</sup>

### 1.3.1 Reações de fase I

As reações mais comuns de fase I consistem em reações de oxidação, redução, hidrólise e hidratação, sendo a oxidação aquela que desempenha um papel mais importante e ocorre maioritariamente no sistema microsomal hepático, mais particularmente na membrana do retículo endoplasmático liso.<sup>3,9</sup>

Estas reações têm a função de converter o fármaco num metabolito mais polar, geralmente resultando em metabolitos com menor atividade e/ou toxicidade, apesar de, em alguns casos, poder culminar na formação de um metabolito mais tóxico e/ou ativo<sup>10</sup> (como é o caso do acetaminofeno, discutido no Capítulo 2).

Grande parte das enzimas de biotransformação da fase I pertencem à superfamília do citocromo P450.<sup>10</sup> O sistema P450 é complexo e encontra-se dividido em famílias e subfamílias, sendo que existem, principalmente, três famílias de CYP envolvidas no metabolismo de fármacos, a CYP1, CYP2 e a CYP3.<sup>12</sup>

Existe alguma dificuldade em estabelecer uma relação entre o metabolismo realizado pelas CYP no organismo humano, no canino e no felino.<sup>3</sup> Esta dificuldade deve-se a uma variedade de fatores, entre eles:

- **Os nomes das CYPs humanas podem não corresponder aos das CYPs felinas e/ou caninas e vice-versa:** Uma CYP humana pode não apresentar o mesmo nome quando presente noutra espécie, isto acontece devido ao facto de as CYPs serem agrupadas e designadas de acordo com a sequência de aminoácidos (que varia imensamente entre espécies).<sup>3,12</sup> Como exemplo temos o caso da CYP3A4, a CYP humana que se considera como sendo a mais importante no metabolismo de fármacos<sup>3</sup>, cuja forma ortóloga nos cães é a CYP3A12<sup>13</sup>, e nos gatos acredita-se que existam dois ortólogos: CYP3A131 e CYP3A132.<sup>14</sup>
- **As CYPs de diferentes espécies podem apresentar especificidade para diferentes substratos:** Um fármaco metabolizado por uma determinada CYP humana pode ser metabolizado por uma CYP completamente diferente quando administrado a cães ou gatos.<sup>3</sup> É o caso do Diclofenac, que

nos humanos é substrato da CYP2C9, enquanto nos cães é substrato da CYP2B11, CYP2C21, CYP2C41 e CYP3A12.<sup>13</sup>

- **A quantidade relativa de famílias e subfamílias de CYPs nos diferentes tecidos pode variar entre o Homem, o cão<sup>13</sup> e o gato<sup>14</sup>:** O fígado e o intestino delgado são os locais com maior quantidade de CYPs responsáveis pela biotransformação de fármacos. Enquanto o fígado ocupa o lugar mais importante na eliminação de fármacos metabolizados pelas CYP, as CYPs encontradas na mucosa do intestino delgado contribuem para a diminuição da absorção de fármacos não metabolizados, limitando o risco de toxicidade desses fármacos quando administrados por via oral.<sup>13</sup> Diferenças na quantidade relativa de CYPs contribuem para a variação que ocorre ao nível da metabolização de fármacos pelas CYPs entre as três espécies.<sup>3</sup> Um exemplo é o caso da CYP2B, que surge numa quantidade relativamente elevada no fígado dos cães, representando cerca de 10% das CYPs expressas por este órgão, ao passo que nos gatos e nos humanos esta família representa apenas 2% das CYPs hepáticas.<sup>3,15,16</sup> A quantidade relativa de CYPs encontradas no fígado dos cães, gatos e Homem encontra-se representada no Anexo I.
- **Fármacos indutores e inibidores das CYPs:** O fenobarbital e a rifampicina induzem as CYPs humanas enquanto fármacos como o Omeprazol contribuem para a sua inibição. No entanto, estes fármacos podem ou não exercer efeitos sobre as CYPs caninas e felinas.<sup>3</sup>

### 1.3.2 Reações de fase II

As principais diferenças verificadas entre o cão, o gato e o Homem ocorrem ao nível do metabolismo de fase II<sup>12</sup>, cuja função é tornar os fármacos menos ativos, menos tóxicos e mais hidrossolúveis, de modo a facilitar a sua excreção, nomeadamente pela urina e pela bília.<sup>10</sup> As reações de fase II mais comuns nos mamíferos são a glucuronidação, a sulfatação, a acetilação e a metilação<sup>3</sup>, com a glucuronidação a desempenhar o papel mais importante.<sup>10</sup>

Têm sido explicadas ao longo dos anos várias diferenças existentes ao nível das reações de fase II no cão e no gato quando comparado com o que acontece no Homem, sendo a deficiente glucuronidação nos gatos e acetilação nos cães uns dos casos mais conhecidos.<sup>12</sup>

#### 1.3.2.1 Deficiência na conjugação por glucuronidação em gatos

A glucuronidação é catalisada por uma família de enzimas microssomais, a uridina-difosfato-glucuroniltransferase (UGP), encontradas no fígado, intestinos, rins, pele e cérebro.<sup>10</sup>

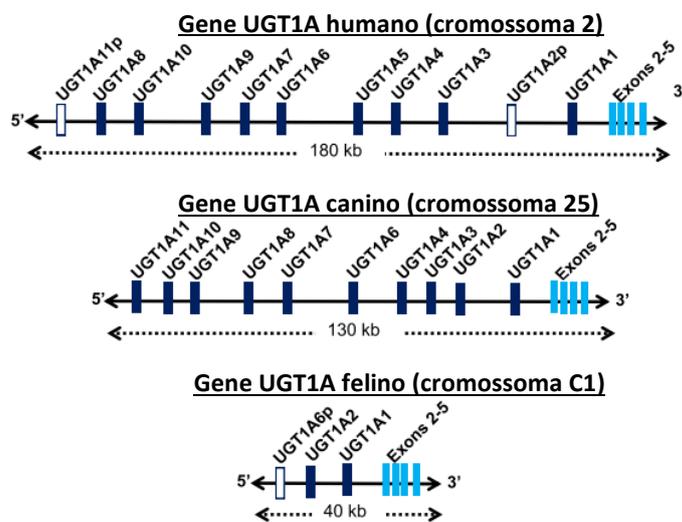
A deficiência que os gatos apresentam nesta reação de fase II leva a que sejam extremamente sensíveis a compostos fenólicos assim como a alguns fármacos, como é o caso do paracetamol.<sup>12</sup>

Existem 9 UGT ativas, pertencentes à família da UGT1A, codificadas por um único gene e capazes de catalisar a conjugação com o glucuronido no ser humano, e 10 no cão.<sup>3,17</sup> No fígado dos gatos apenas são expressas duas isoformas da UGT1A<sup>3</sup> (Fig. 3).

Estudos mostram que a baixa capacidade dos gatos para realizar a glucuronidação prende-se com uma mutação no gene da UGT1A6<sup>12</sup>, substrato preferencial para fenóis.<sup>10</sup> Esta mutação leva à expressão de uma pseudo-enzima, ou seja, uma proteína não funcional.<sup>12</sup>

É importante referir que a UGT1A1, isoenzima responsável pela glucuronidação da bilirrubina, encontra-se expressa no fígado felino, pelo que estes animais não apresentam uma deficiente metabolização dessa substância.<sup>3</sup>

Uma diminuição da glucuronidação dos fenóis pode levar a uma eliminação mais lenta dos fármacos que dependem desse processo, ou pode levar a que estes sigam uma via metabólica alternativa, como é o caso da oxidação, que por vezes pode gerar compostos mais tóxicos que o próprio composto.<sup>3</sup>



**Figura 3.** Comparação do tamanho, estrutura e exões do gene UGT1A em cães, gatos e humanos. Adaptado de<sup>17</sup>.

### 1.3.2.2 Deficiência de N-acetiltransferases (NAT) em cães e gatos

A N-acetilação, catalisada pelas NAT1 e NAT2 e responsável pelo metabolismo das sulfonamidas é uma via metabólica importante nos humanos.<sup>3,17</sup>

Os cães apresentam uma deficiência na via metabólica da N-acetilação uma vez que eles não expressam os dois genes responsáveis por codificar as duas NAT. Os gatos apenas conseguem expressar a NAT1, contudo em menor quantidade do que as restantes espécies.<sup>12,17</sup>

A deficiência da NAT1 e NAT2 é responsável pelos efeitos de toxicidade do acetaminofeno específicos destas espécies <sup>17</sup>, como a metemoglobinemia em cães e gatos, e a hipersensibilidade a sulfonamidas observada em cães. <sup>3</sup>

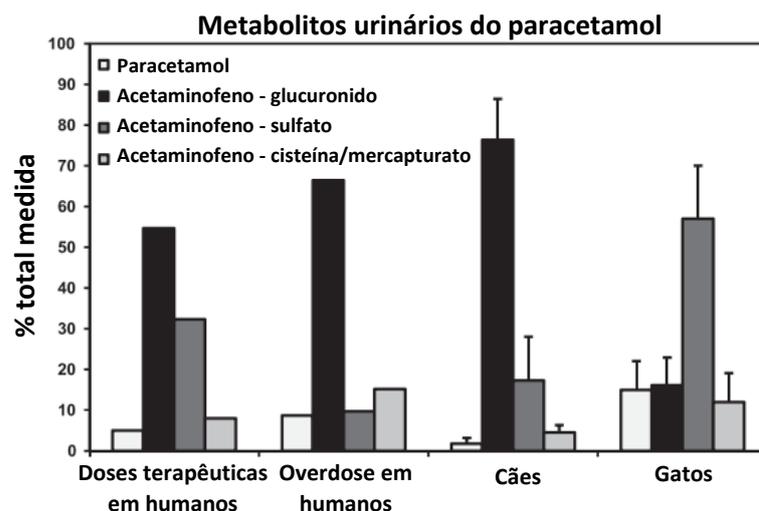
## 1.4 Excreção

Um fármaco quando presente no organismo pode ser excretado após sofrer biotransformação ou na sua forma inalterada. <sup>10</sup> A excreção renal (responsável pela eliminação de compostos hidrossolúveis, e pela maior parte dos fármacos e agentes tóxicos) e a excreção biliar (onde após biotransformação dos medicamentos pelo fígado eles são excretados pela biliar) constituem os dois processos mais importantes envolvidos na excreção de fármacos. <sup>9,10</sup>

### 1.4.1 Excreção renal

A função dos rins é bastante semelhante entre as diferentes espécies de mamíferos, não existindo diferenças significativas a nível anatômico ou fisiológico a não ser a capacidade de concentração da urina que varia entre as espécies, consoante o nível de desenvolvimento da medula renal, e o pH urinário, que tende a atingir valores mais acídicos no cão e no gato por se tratarem de animais carnívoros. <sup>12</sup>

O pH urinário pode afetar a eliminação de fármacos via renal e a concentração destes ou dos seus metabolitos na urina (Fig. 4). <sup>12</sup> Relativamente à capacidade de concentração da urina, gatos saudáveis tendem a concentrar a urina na proporção de 10:1 (urina-plasma), enquanto os cães e os humanos tendem a ter concentrações com proporções de ~ 4-6:10. <sup>3</sup>



**Figura 4.** Comparação dos metabolitos urinários encontrados em humanos, gatos e cães após a administração oral de paracetamol. Adaptado de <sup>17</sup>.

### **1.4.2 Excreção biliar**

A excreção biliar desempenha uma função importante na eliminação do fármaco e dos seus metabolitos do organismo, incluindo conjugados com o sulfato e com o glucuronido.<sup>3,9</sup>

Existem várias diferenças ao nível da excreção biliar de fármacos entre as diferentes espécies, podendo estas ser explicadas pela existência de diferenças fisiológicas, como é o caso do fluxo biliar nos cães e nos gatos, que apresenta o valor de aproximadamente 5mL/min/kg, o dobro do comum no Homem.<sup>3</sup>

## **2. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS A INTOXICAÇÕES EM CÃES E GATOS**

A ocorrência de intoxicações em animais de companhia devido a medicamentos é uma realidade bastante frequente nos dias de hoje sendo que, nos países da América e da Europa, o paracetamol e o ibuprofeno são os medicamentos mais frequentemente associados em intoxicações em cães e em gatos<sup>18,19</sup>, sendo por isso aqueles que serão abordados ao longo deste Capítulo.

### **2.1 Paracetamol**

#### **2.1.1 Caracterização da substância**

O paracetamol trata-se de um derivado sintético do *p*-aminofenol. Caracteriza-se por ser um fármaco não-opioide com propriedades analgésicas e antipiréticas, largamente utilizado na medicina humana desde 1983.<sup>20,21</sup> É amplamente comercializado tanto como componente isolado como em combinação com outras substâncias, sendo considerado o fármaco de 1ª linha no tratamento da febre e da dor leve a moderada em crianças e adultos.<sup>22</sup>

O mecanismo de ação do paracetamol ainda não é bem conhecido, apesar de se acreditar que as suas propriedades derivam da sua capacidade de inibir a ciclooxigenase 2 (COX-2) a nível central, com efeitos periféricos reduzidos, atuando no aumento do limiar da dor e na inibição das prostaglandinas a nível do sistema nervoso central (SNC), resultando num efeito analgésico e antipirético.<sup>23</sup> Outras teorias assumem que o mecanismo de ação do paracetamol pode, também, resultar do bloqueio das ações nociceptivas da substância P.<sup>24</sup>

Quando administrado nas suas doses terapêuticas, o paracetamol é caracterizado por um elevado nível de eficácia e segurança nos humanos, contudo, é completamente contraindicado o seu uso nos gatos. Nos cães, apesar de existirem doses terapêuticas, não é habitualmente prescrito devido à baixa segurança que apresenta nestes animais.<sup>25,26</sup>

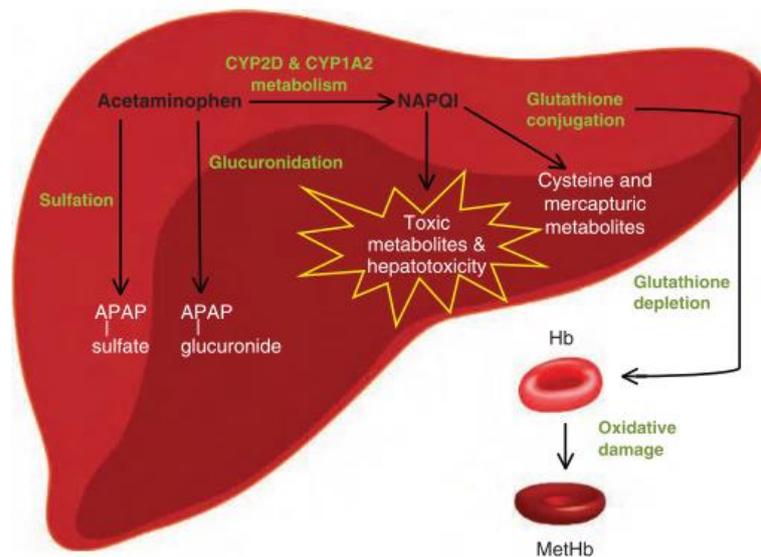
### 2.1.2 Mecanismo de toxicidade

O paracetamol sofre uma extensa metabolização hepática pelas vias da glucuronidação, sulfatação e oxidação (Fig. 5). Na maior parte das espécies, a glucuronidação e a sulfatação são as principais vias metabólicas deste fármaco, ao passo que a oxidação apenas é responsável por até 10% do seu metabolismo.<sup>26,27</sup>

Nos humanos, a glucuronidação é a principal via metabólica nos adultos, já no caso das crianças até aos doze anos a via da sulfatação tem um papel mais importante.<sup>28</sup> Nos cães, a principal via metabólica é a glucuronidação, seguida da sulfatação.<sup>23,24</sup> Os gatos, por outro lado, apresentam baixos níveis de glucuroniltransferases, enzimas necessárias à realização da via da glucuronidação, pelo que utilizam a sulfatação como principal via de metabolização do paracetamol.<sup>26,29</sup>

Os metabolitos resultantes da via da glucuronidação e da sulfatação não apresentam toxicidade, sendo posteriormente eliminados na bÍlis e na urina.<sup>26</sup>

A via oxidativa é realizada pelo citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e resulta na formação de um composto altamente reativo, a N-acetil-*p*-quinonaimina (NAPQI). Em condições normais este metabolito é conjugado com a glutathiona (GSH) de onde resulta um conjugado específico que por sua vez se decompõe em derivados do ácido mercaptúrico, não tóxicos.<sup>22,26</sup>



**Figura 5.** Metabolismo do paracetamol no fígado e mecanismo responsável pelos efeitos tóxicos observados. Retirado de <sup>20</sup>.

Com elevadas doses de paracetamol ocorre a saturação da glucuronidação e da sulfatação, o que leva a um aumento da atividade da via oxidativa, resultando numa maior produção de NAPQI e consequente diminuição dos níveis de GSH. Assim que os níveis de GSH se encontrem abaixo dos 70%, o NAPQI liga-se às proteínas das membranas das células hepáticas, causando necrose e hepatotoxicidade.<sup>20,22</sup>

A depleção dos níveis de GSH também resulta num dano oxidativo ao grupo heme dos eritrócitos, podendo resultar em metemoglobinemia, formação de corpos de Heinz e desnaturação da membrana dos eritrócitos.<sup>22,26</sup>

A metemoglobina é convertida em hemoglobina pela GSH, contudo a depleção dos seus níveis leva a que esta deixe de estar disponível para a conversão, o que resulta numa acumulação de metemoglobina no sangue e numa hipoxia tecidual.<sup>17,22</sup> A oxidação da hemoglobina pode também levar à formação de corpos de Heinz, cadeias desnaturadas de hemoglobina com grupos sulfidrilo oxidados, que precipitam e migram através das membranas das células tornando-as frágeis e diminuindo o tempo de sobrevivência dos eritrócitos, o que resulta em hemólise e anemia.<sup>23,27</sup>

Ao mesmo tempo que no ser humano e no cão o órgão mais afetado por uma intoxicação de paracetamol é o fígado, nos gatos predominam os efeitos hematotóxicos. Tal decorre do facto de existirem 8 grupos sulfidrilo na hemoglobina felina (ao passo que a hemoglobina canina tem 4 grupos sulfidrilo e a molécula em humanos tem apenas 2 destes grupos), o que torna os eritrócitos dos gatos mais suscetíveis ao dano oxidativo quando comparados com os eritrócitos do ser humano e do cão.<sup>30,31</sup>

Estudos demonstraram que *in vitro*, os eritrócitos dos cães e dos gatos são mais suscetíveis ao dano oxidativo pelo *p*-aminofenol (PAP) do que pela NAPQI o que tem levado a sugerir que o responsável pela metemoglobinemia verificada em alguns casos de intoxicações de cães e gatos com paracetamol não é o NAPQI, mas sim o PAP.<sup>32</sup> O PAP sofre metabolização através das duas N-acetiltransferases (NAT1 e NAT2). O ser humano possui as duas enzimas, e apesar de ser frequentemente exposto a intoxicações por paracetamol não desenvolve metemoglobinemia. Os gatos, por outro lado, apenas possuem a NAT1, enquanto os cães não possuem nenhuma das duas enzimas, o que significa que ambas as espécies apresentam dificuldade em eliminar este metabolito, e consequentemente apresentam uma maior quantidade de PAP nos eritrócitos.<sup>20,26,32</sup>

### **2.1.3 Doses terapêuticas vs doses tóxicas**

A dose recomendada de paracetamol em adultos varia dos 325-650mg a cada 4-6h, com um limite máximo de 4g por dia. Já nas crianças, a dose recomendada de paracetamol, varia consoante o peso, sendo 10-15mg/kg a cada 4-6h, com um limite máximo diário de 50-75mg/kg.<sup>33</sup>

O paracetamol pode ser administrado por via oral aos cães, como antipirético ou para o alívio da dor ligeira a moderada, sendo que a sua dose terapêutica é 10mg/kg a cada 8h.<sup>30,34</sup> A margem terapêutica do paracetamol é baixa nestes animais, e devido à dosagem dos

comprimidos existentes para os humanos, o risco de intoxicação através desta via de administração é elevado. A administração de paracetamol por via parentérica pode ser feita como terapêutica adjuvante na anestesia de cães, em especial aqueles que apresentam intolerância a AINEs, durante o período pré-operatório.<sup>19,34</sup>

Os cães, geralmente, não mostram sinais de toxicidade até doses superiores a 100mg/kg, dose a partir da qual é possível a ocorrência de hepatotoxicidade. Para doses superiores a 200mg/kg nestes animais é possível a ocorrência de metemoglobinemia.<sup>30,35</sup>

O uso do paracetamol em gatos é contraindicado devido à sua falta de segurança nestes animais, por apresentarem uma deficiente metabolização da substância. Alguns gatos demonstraram desenvolver sinais de toxicidade ao paracetamol após administração de uma dose tão baixa como 10mg/kg.<sup>25,36</sup>

#### 2.1.4 Sinais clínicos em cães e gatos

Os sinais clínicos das intoxicações de paracetamol (Tabela 3) resultam dos seus efeitos tóxicos a nível dos hepatócitos e dos eritrócitos.<sup>30</sup>

Metemoglobinemia clínica é o problema mais comum em gatos, podendo também acontecer após administração de doses elevadas em cães. Os sinais clínicos de intoxicação por paracetamol em gatos tendem a aparecer dentro de poucas horas após exposição à substância.<sup>25,30,35</sup> No Anexo 2 é possível encontrar exemplos de algumas manifestações clínicas verificadas em gatos intoxicados por paracetamol.

Os cães geralmente vomitam após a ingestão de doses elevadas de paracetamol, o que pode ter uma função protetora. Nestes animais (assim como nos humanos) a necrose hepática centro-lobular é a manifestação mais comum de intoxicação, sendo observáveis sinais de dano hepático 36h após o contacto com o fármaco.<sup>30</sup>

**Tabela 3.** Resumo dos sinais clínicos observados em intoxicações de cães e gatos por paracetamol.<sup>18,26</sup>

SINAIS CLÍNICOS		
FREQUÊNCIA	EFEITOS INICIAIS	EFEITOS TARDIOS (2-7 DIAS)
FREQUENTES	Cianose, taquicardia, dispneia, membranas mucosas pálidas, fraqueza, letargia, depressão, vômitos, diarreia, anorexia, edema facial e dos membros.	Hemoglobinúria, icterícia e outras evidências de dano hepático.
POUCO FREQUENTES	Hematúria, anemia e evidências de hemólise.	Coma, convulsões, edema pulmonar. Oligúria e dano renal (raros).

### **2.1.5 Tratamento e prognóstico em cães e gatos**

O objetivo do tratamento de intoxicações por paracetamol passa por assegurar a oxigenação do animal, prevenir a formação de mais metabólitos tóxicos resultantes do metabolismo do paracetamol através da administração de antídotos e prevenir as lesões ao nível do fígado e dos eritrócitos.<sup>26</sup>

Deve iniciar-se terapia de antídotos em animais que apresentem sinais de intoxicação ou que potencialmente tenham ingerido uma dose tóxica de paracetamol. A N-acetilcisteína (NAC) é o antídoto de referência. Trata-se de um precursor da GSH, que se liga aos metabólitos do paracetamol tornando-os inativos e pode aumentar a conjugação com o sulfato por se tratar de um “*sulfur donor*”. Nos cães a administração de NAC aumenta a eliminação do paracetamol, e nos gatos diminui a metemoglobinemia e a formação de corpos de Heinz.<sup>20,26</sup>

O prognóstico das intoxicações por paracetamol é dependente do tempo decorrido entre a exposição e o início do tratamento e da dose ingerida, podendo variar de bom a reservado. A severidade dos sinais clínicos tem também importância no prognóstico destes animais.<sup>20,21</sup>

Gatos com sinais severos de dano hepático ou de metemoglobinemia apresentam um prognóstico reservado, sendo que a principal causa de morte por intoxicação nestes animais é a metemoglobinemia. Casos de morte por falência hepática estão comumente associados a intoxicações por elevadas doses de paracetamol em gatos macho. O tempo de recuperação depende da dose ingerida e pode demorar vários dias.<sup>20,21,30</sup>

Em cães, é rara a ocorrência de casos mais graves, provavelmente devido a estes animais serem geralmente maiores que os gatos, conseguindo tolerar uma dose maior. Casos menos graves habitualmente resultam na recuperação do animal após 2 a 3 dias do início do tratamento, ao passo que casos mais graves evoluem para icterícia e morte, normalmente em menos de 4 dias.<sup>26,30</sup>

## **2.2. Ibuprofeno**

### **2.2.1 Caracterização da substância**

O ibuprofeno é um AINE (anti-inflamatório não esteroide) derivado do ácido 2-arilpropiónico, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, utilizado tanto na medicina humana como na medicina veterinária.<sup>37</sup> É largamente prescrito em todo o mundo para o alívio sintomático de vários estados, entre eles cefaleias, artrite reumatoide, mialgias, dismenorreias, febre, dor aguda ou crónica, luxações ou fraturas em adultos e crianças.<sup>37,38</sup>

Em Portugal não existem indicações para o uso de ibuprofeno em cães e gatos, sendo apenas utilizado na medicina humana.<sup>38</sup>

### 2.2.2 Mecanismo de ação e toxicidade

O mecanismo de ação do ibuprofeno é semelhante ao de todos os fármacos que se encontram dentro desta classificação, no entanto, tanto a toxicidade como a farmacocinética de cada AINE varia de acordo com o fármaco e com a espécie animal com que estamos a trabalhar, sendo que os gatos apresentam uma sensibilidade aos salicilatos superior às outras espécies, e os cães são particularmente sensíveis aos ácidos propiónicos.<sup>30,39</sup>

O mecanismo de ação dos AINEs (Anexo 3) resulta de um bloqueio reversível da ação das COX, inibindo a conversão do ácido araquidónico em tromboxanos e prostaglandinas (PGs).<sup>30,37,39</sup> A diminuição da quantidade de tromboxanos é responsável por garantir ao ibuprofeno também uma ação anticoagulante.<sup>38</sup>

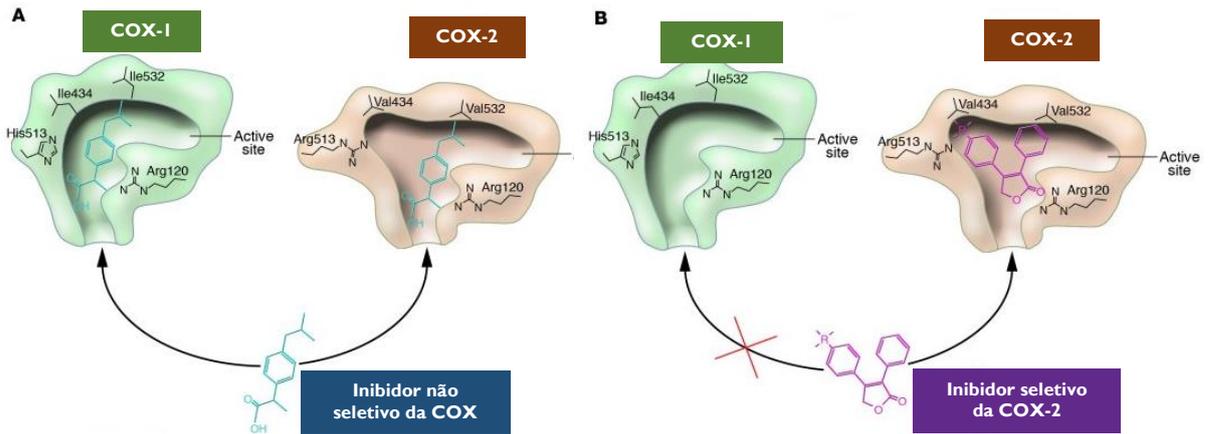
O efeito antipirético do ibuprofeno deve-se essencialmente à inibição da PGE<sub>2</sub>, um tipo de PG que exerce um importante papel como mediador no processo de regulação de temperatura corporal, que ocorre no hipotálamo. Por outro lado, a diminuição da quantidade de prostaglandinas presentes no local da inflamação conduz a uma redução da sensibilização dos terminais nervosos locais responsáveis pela dor durante um processo de inflamação, contribuindo assim para o efeito analgésico do fármaco.<sup>38</sup>

A dose de AINEs necessária para exercer efeitos anti-inflamatórios é maior do que aquela necessária para resultar numa inibição da produção de prostaglandinas, o que leva a crer que os efeitos anti-inflamatórios destes fármacos são mediados por outros mecanismos de ação.<sup>38</sup>

Existem duas isoenzimas da COX: a COX-1 e a COX-2 (Fig. 6), sendo que o ibuprofeno é um inibidor não específico, atuando ao nível das duas isoenzimas.

A COX-1 encontra-se em praticamente todos os tecidos, com predominância nos rins, estômago, endotélio, plaquetas e intestino.<sup>38</sup> Esta isoforma está associada à produção de PGs, assumindo a designação de enzima constitutiva, por se ver envolvida em importantes funções fisiológicas, como é o caso da regulação do fluxo sanguíneo nos rins e na proteção gástrica, entre outros.<sup>30</sup>

A COX-2, por outro lado, recebe a denominação de enzima induzível por se encontrar, principalmente, nos locais de inflamação, ocorrendo a sua expressão essencialmente em macrófagos, monócitos e sinoviócitos (células associadas ao processo inflamatório).<sup>38,40</sup>



**Figura 6.** Esquema representativo das diferenças estruturais encontradas ao nível do local de ligação do substrato à COX-1 e COX-2. Adaptado de <sup>54</sup>.

A inibição da produção de PGs, em particular daquelas produzidas pela COX-1 (envolvidas em processos de homeostase) é responsável pela maior parte dos efeitos secundários associados ao uso de AINEs, sendo por esse motivo preferível a utilização de AINEs que apresentem seletividade para a COX-2. <sup>41</sup>

Tanto no ser humano como no cão e no gato, a toxicidade do ibuprofeno manifesta-se através de sintomas gastrointestinais, renais e sintomas associados ao SNC sendo que, em todas as espécies, o sinal mais comum de intoxicação por AINEs é a irritação e/ou ulceração da mucosa gástrica. <sup>30,42</sup>

Como mencionado acima, a COX-1 encontra-se presente na mucosa gástrica, exercendo uma função importante na produção de prostaglandinas. Estas PGs são responsáveis por controlar a produção de ácido gástrico e estimular a secreção de muco e de bicarbonato pelo epitélio. Por causarem vasodilatação são também responsáveis por manter o fluxo sanguíneo. Os efeitos GI do ibuprofeno relacionam-se com o facto de este ser um inibidor não seletivo da COX, interferindo na integridade da mucosa gástrica. Estes efeitos associados ao facto do ibuprofeno possuir uma natureza acídica contribuem para uma irritação da mucosa gástrica e para um aumento do risco de aparecimento de úlceras. <sup>19,39,43</sup>

Nos rins, as PGs produzidas pela COX-1 regulam o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG), sendo responsáveis por manter a dilatação da arteríola aferente, por diminuírem a resistência vascular e melhorarem a perfusão renal. Em condições normais, a ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) conduz a um aumento da produção de PGs com funções vasodilatadoras, como forma de compensar o efeito

vasoconstritor da norepinefrina, da angiotensina II e da vasopressina. Estas PGs desempenham, então, um papel no controlo da libertação da renina e na manutenção do equilíbrio hídrico.

39,44-46

A inibição da síntese de PGs causada pelo ibuprofeno em uma situação de intoxicação por grandes doses deste fármaco, irá resultar na perturbação da função renal normal, diminuição do fluxo sanguíneo nos rins e perturbação dos mecanismos homeostáticos.<sup>39</sup> A diminuição da perfusão renal na arteríola aferente ocorre particularmente em indivíduos desidratados, hipotensos ou com comprometimento renal, resultando numa diminuição da TFG podendo evoluir para necrose tubular aguda, necrose papilar renal, nefrite intersticial aguda e insuficiência renal aguda.<sup>40,42,45</sup>

Ainda é desconhecido o mecanismo responsável pelos efeitos a nível do SNC do ibuprofeno, apesar de se acreditar que estes se relacionam com a acidose metabólica induzida pela toma de grandes doses deste fármaco, resultante da acumulação de metabolitos ácidos no sangue.<sup>39</sup>

Para além destes efeitos, nos humanos, o ibuprofeno é também associado a casos de hepatotoxicidade (especialmente em indivíduos em regime de uso prolongado) e de inibição da função plaquetária. O ibuprofeno diminui a produção de tromboxano A<sub>2</sub>, uma substância produzida pela COX que desempenha um papel essencial para a agregação das plaquetas e consequentemente para todo o processo de coagulação. A diminuição da quantidade desta substância leva à inibição da agregação plaquetária que se torna particularmente preocupante em indivíduos medicados com anticoagulantes ou antiplaquetários, sendo muitas vezes responsável pela ocorrência de hemorragias.<sup>42</sup>

### **2.2.3 Doses terapêuticas, doses tóxicas e sinais clínicos associados em cães e gatos**

Para pessoas com mais de 18 anos, recomenda-se uma dose de 800 a 1600mg/dia, repartida em várias tomas, em situações de inflamação e uma dose de 400mg a cada 4 a 6h para alívio da dor e da febre. Para crianças com peso superior a 40kg, a dose diária recomendada de ibuprofeno é de 20mg/kg de peso corporal. Para crianças com peso inferior a 40kg a toma deste fármaco é contraindicada.<sup>47</sup>

A margem de segurança do ibuprofeno é baixa nos cães. Em Portugal a utilização de ibuprofeno é exclusiva para uso humano, existindo países onde a dose recomendada é de 5mg/kg por dia.<sup>35,42</sup> Contudo, existem casos de úlceras gástricas e perfuração em cães associadas a estas doses, pelo que o seu uso prolongado não é recomendado. A toxicidade GI em cães pode ser vista em doses que variam entre 4 a 5x a dose terapêutica, ao passo que

doses superiores a 175mg/kg aumentam o risco de insuficiência renal aguda. Doses superiores a 400mg/kg podem causar efeitos a nível do SNC, incluindo depressão, convulsões e coma (Tabela 4).<sup>37,40,42</sup>

Os cães e os gatos são mais sensíveis aos efeitos adversos gastrointestinais e renais associados à toma de AINEs quando comparados com os humanos.<sup>3</sup> Os gatos, devido à sua baixa capacidade de conjugar compostos pela via da glucuronidação, são duas vezes mais sensíveis à toxicidade do ibuprofeno quando comparados aos cães.<sup>37,42,40</sup>

**Tabela 4.** Doses terapêuticas e doses tóxicas do ibuprofeno em cães e gatos. Adaptado de<sup>40</sup>.

AINE	ESPÉCIE	DOSE TERAPÊUTICA	DOSE TÓXICA (GI)	DOSE TÓXICA (RENAL)
IBUPROFENO	CÃO	5mg/kg a cada 24h	>25mg/kg	>175mg/kg (>400mg/kg associado a efeitos a nível do SNC)
	GATO	–	>10mg/kg	Desconhecido. Acredita-se serem duas vezes mais sensíveis que os cães.

Efeitos GI, como vômitos, diarreia, dores abdominais, náuseas e anorexia podem ser observados em cães que ingeriram doses de ibuprofeno entre 25 a 125mg/kg. A ingestão de doses superiores a 400mg/kg podem culminar no rápido aparecimento de vários sinais neurológicos, entre eles agitação, convulsões, hiperventilação e coma, e doses superiores a 600mg/kg podem ser letais para estes animais (Tabela 5).<sup>19,37,42</sup>

**Tabela 5.** Doses de ibuprofeno e sinais associados em cães. Adaptado de<sup>42</sup>.

DOSE	SINAIS ASSOCIADOS
25-125 mg/kg	Vômitos, diarreia, náuseas, dores abdominais, anorexia.
>175 mg/kg	Todas as descritas acima mais hematemese, melena, poliúria ou polidipsia, oligúria, uremia, falha renal aguda.
>400 mg/kg	Todas as descritas acima mais torturas, ataxia, coma e choque.
>600 mg/kg	Morte

Existe pouca informação no que diz respeito às doses tóxicas de ibuprofeno em gatos, no entanto, com doses superiores a 50mg/kg foram reportados casos de irritação GI e de hemorragia enquanto a ingestão aguda de 333-444mg/kg resultou em sinais GI e neurológicos.<sup>39</sup>

## 2.2.4 Tratamento e prognóstico em cães e gatos

O objetivo principal do tratamento das intoxicações por ibuprofeno é prevenir ou tratar os sinais renais e GI resultantes da intoxicação. Se tiver ocorrido a ingestão de uma dose elevada de ibuprofeno o tratamento poderá também ser direcionado para os sinais neurológicos.<sup>39</sup>

Após a ingestão de uma dose tóxica de ibuprofeno, deve ser aplicada a emese, especialmente se ainda não tiverem passado mais de 2h desde que ocorreu a ingestão do fármaco por parte do animal.<sup>42</sup>

De modo a prevenir possíveis complicações decorrentes da toxicidade do fármaco deve proceder-se a outros tratamentos, como é o caso da toma de protetores gástricos, como inibidores da bomba de protões ou inibidores do recetor H2. Alguns dos fármacos frequentemente utilizados nestas situações e o respetivo mecanismo de ação encontram-se resumidos na Tabela 6.<sup>39,42</sup>

**Tabela 6.** Exemplos de protetores gástricos utilizados no tratamento de intoxicações por paracetamol em cães e gatos e respetivo mecanismo de ação. Informação retirada de <sup>39</sup>.

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO
<b>MISOPROSTOL</b> (ANÁLOGO SINTÉTICO DA PG E1)	Efeito protetor da mucosa gástrica. Utilizado na prevenção e tratamento de úlceras.
<b>RANITIDINA, FAMOTIDINA, CIMETIDINA</b> (INIBIDORES DO RECETOR H2)	Reduz a secreção de pepsina e de ácido gástrico. Reduz o risco de formação de úlceras.
<b>OMEPRAZOL</b> (INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES)	Inibe a produção de ácido gástrico pelas células parietais ao inibir a bomba de protões. Reduz o risco de formação de úlceras.
<b>SUCRALFATO</b>	Liga-se às proteínas presentes no local da úlcera, protegendo-as do ataque posterior da pepsina e ácido gástrico. Efeito protetor.

O prognóstico da intoxicação é dependente de vários fatores, como a dose ingerida, qual a espécie animal envolvida (os gatos são duas vezes mais sensíveis aos efeitos tóxicos do fármaco do que os cães), e qual a rapidez e eficácia do tratamento. Os animais que apresentam sintomas GI e renais leves conseguem normalmente uma recuperação total, já os animais com perfuração GI, insuficiência renal grave e/ou sintomas neurológicos apresentam um prognóstico mais reservado.<sup>19,39,40</sup>

### **3. ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA DE INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM CÃES E GATOS E SOBRE OS FÁRMACOS MAIS FREQUENTEMENTE PRESCRITOS PARA ESTES ANIMAIS**

#### **3.1 Objetivos**

O presente estudo teve como objetivo avaliar os principais fármacos envolvidos em intoxicações no cão e no gato, bem como determinar qual a principal causa de intoxicações medicamentosas e qual o prognóstico mais comum para os animais neste tipo de situações. O conhecimento relativo às intoxicações medicamentosas mais comuns nestes animais assume uma enorme importância, contribuindo para a prevenção e diminuição do número de casos de intoxicações existentes.

O estudo tem também como objetivo determinar quais os fármacos mais frequentemente receitados. Um conhecimento geral do panorama de prescrição em animais de companhia garante uma maior perspectiva em relação ao mundo dos medicamentos, podendo também contribuir para uma diminuição do número de intoxicações.

#### **3.2 Material e métodos**

Para este estudo procedeu-se à realização de um questionário (Anexo 4), cujo preenchimento era destinado a médicos veterinários. Este encontrava-se dividido em duas partes, sendo a primeira parte destinada a perguntas relativas a gatos e a segunda parte relativa a cães.

O questionário era constituído por um total de 15 questões que indagavam sobre a frequência de intoxicações medicamentosas em cães e gatos, bem como quais os fármacos mais prescritos em medicina veterinária para estes animais. Estas questões procuravam compreender qual destes animais se encontrava mais frequentemente envolvido em intoxicações medicamentosas, qual a evolução ao longo dos últimos anos, assim como perceber as principais causas para a ocorrência destas intoxicações e qual o prognóstico associado. Existiam, ainda, perguntas relativamente ao número de cães e gatos atendidos em 2018 e destes, quantos surgiram com sintomas de intoxicações (sendo pedido aos inquiridos para especificar os fármacos responsáveis por estas intoxicações e respetivo número de animais afetados por cada um deles), relativamente aos 5 principais fármacos prescritos em cães e gatos bem como o número de prescrições de cada uma dessas substâncias ativas em 2018.

No final do inquérito foi adicionado um pequeno espaço que os inquiridos poderiam utilizar para acrescentar qualquer comentário que considerassem importante para o desenvolvimento desta temática.

Os questionários foram entregues em 4 clínicas veterinárias, duas situadas no concelho de Tondela e duas situadas na cidade de Coimbra, sendo elas a “Canifeli, Clínica Veterinária Lda.”, situada na cidade de Tondela, a “Canifeli, Clínica Veterinária Lda.”, localizada em Santa Comba Dão, e “Clínica Veterinária das Nogueiras” e o “Centro Veterinário do Vale das Flores”, localizadas no centro da cidade de Coimbra.

### **3.3 Resultados e discussão**

#### **3.3.1 Respostas relativas às intoxicações medicamentosas ocorrentes em cães e gatos**

Das 4 clínicas veterinárias inquiridas, as 2 clínicas localizadas no concelho de Tondela referiram que a espécie mais frequentemente envolvida em casos de intoxicações medicamentosas é o gato, ao passo que as 2 situadas em Coimbra referiram o cão como o animal mais propenso a este tipo de ocorrências.

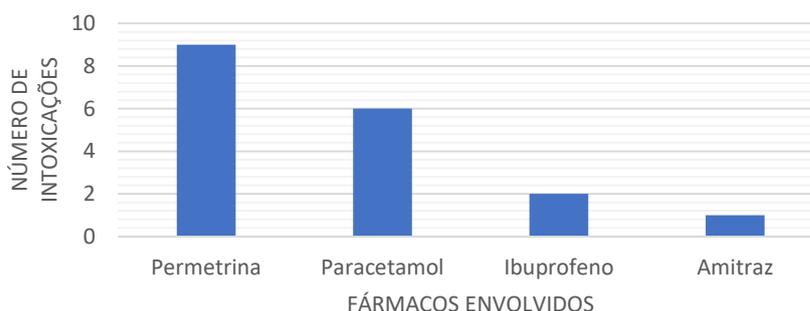
Relativamente à principal causa de intoxicações em gatos, as 4 clínicas estudadas referiram a automedicação por parte do dono do animal como a principal causa, sendo que duas clínicas referiram esta prática ocorrer maioritariamente com medicamentos destinados a uso humano e as outras 2 dizem ser com medicamentos de uso veterinário. Por outro lado, 3 das clínicas inquiridas referiram a ingestão acidental de medicamentos existentes em casa como a principal causa de intoxicações medicamentosas em cães, sendo que a quarta clínica referiu a automedicação por parte do proprietário, com medicamentos destinados ao uso humano como a principal causa.

Todas as clínicas veterinárias envolvidas no estudo indicaram a existência de uma diminuição do número de gatos assistidos devido a intoxicações medicamentosas nos últimos anos, enquanto em cães, 3 das clínicas veterinárias referem que este número se manteve estável e apenas uma aponta para uma diminuição deste número.

Uma interpretação dos 3 últimos pontos leva a crer que um menor conhecimento do tema por parte dos proprietários é diretamente responsável por um maior número de casos de intoxicações. Analisemos o caso das clínicas veterinárias de Tondela, todas apontando o gato como o animal mais frequentemente exposto a intoxicações, cuja principal causa referem ser automedicação por parte do proprietário. Já, as clínicas veterinárias de Coimbra (situadas num meio social mais desenvolvido) referem o cão como sendo a principal espécie afetada e

a ingestão acidental do medicamento por parte do animal como a principal causa. A diminuição do número de intoxicações em gatos ao longo dos anos, referida pela totalidade das clínicas inquiridas, vem reforçar o facto de que numa população mais informada o número de intoxicações animais diminui (principalmente em felinos) por haver uma diminuição da automedicação destes por parte dos seus donos, mais conscientes do perigo da administração de medicamentos aos seus animais de companhia sem aconselhamento profissional prévio.

Fazendo uma análise relativamente à totalidade de dados fornecidos em relação a intoxicações medicamentosas em gatos verificou-se que, no ano de 2018, num total de 2962 consultas, 18 foram devidos a intoxicações medicamentosas.

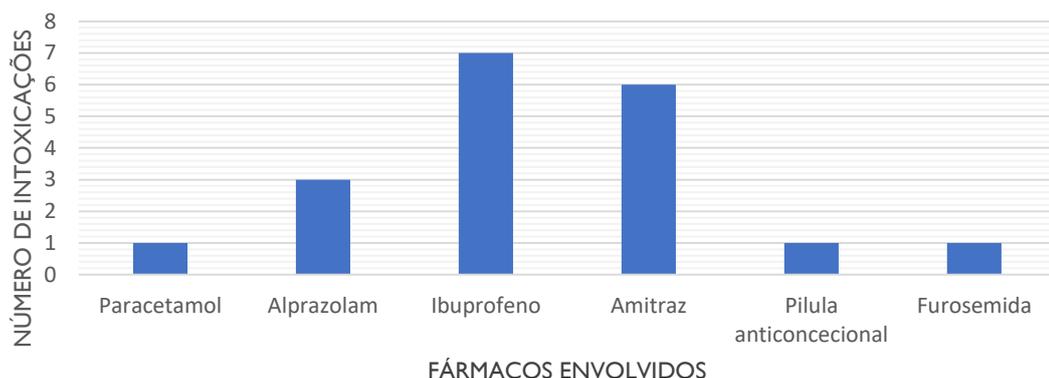


**Gráfico I.** Principais fármacos de uso humano e/ou veterinário envolvidos em intoxicações em gatos durante o ano de 2018.

Analisando estes dados conclui-se que o paracetamol é, sem dúvida, o medicamento de uso humano mais frequentemente associado a intoxicações em gatos (Gráfico I). A elevada toxicidade do paracetamol nestes animais deve-se à deficiente capacidade destes para realizar a glucuronidação.<sup>20</sup> As permetrinas, por outro lado, são o medicamento de uso veterinário mais frequentemente associado a intoxicações em gatos. Estes inseticidas encontram-se frequentemente em formulações *spot-on* de uso exclusivo para cães<sup>48</sup>, contudo, são responsáveis por grande parte das intoxicações observadas em gatos, muito devido à falta de informação por parte dos proprietários que administram as pipetas destinadas aos seus cães em gatos, por assumirem que por se tratarem de duas espécies veterinárias aparentemente semelhantes o efeito vai ser o mesmo. A elevada toxicidade das permetrinas nos gatos justifica-se por parte deste fármaco ser metabolizado via glucuronidação e estes animais apresentarem uma deficiência nos níveis de glucuroniltransferases, podendo, em muitos casos, resultar na morte do animal.<sup>48</sup>

Relativamente aos cães, num total de 3710 consultas a cães em 2018, 19 foram devido a intoxicações causadas por medicamentos de uso humano e/ou veterinário.

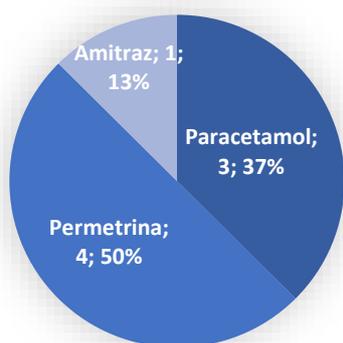
Nos cães, o ibuprofeno surge como o fármaco mais frequentemente responsável por intoxicações, seguido pelo amitraz (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Principais fármacos de uso humano e/ou veterinário envolvidos em intoxicações em cães durante o ano de 2018.

O ibuprofeno pertence ao grupo dos AINEs e é especialmente perigoso para os cães por estes serem particularmente sensíveis ao grupo dos ácidos propiónicos.<sup>39</sup> Apesar de se acreditar que os gatos são 2x mais sensíveis que os cães ao ibuprofeno devido à sua deficiente glucuronidação<sup>39</sup>, é expectável que o número de intoxicações medicamentosas nestes animais seja mais reduzida comparativamente aos cães, devido à capacidade que estes apresentam para diferenciar sabores, sendo muito rara a possibilidade de ingestão acidental do fármaco por parte do animal. Esta capacidade conduz ainda a que os proprietários que tentem a automedicação tenham uma tarefa dificultada, devido ao facto de estes animais não aceitarem prontamente FF orais. A toxicidade do ibuprofeno deve-se à diminuição na produção de prostaglandinas.<sup>41</sup>

O amitraz é um inseticida usado topicamente para o tratamento da demodicose e para o tratamento e prevenção de infestação por pulgas e carraças em cães.<sup>34</sup> Apesar de poder ser usado de forma diluída em gatos para o tratamento de demodicoses, estes animais são muito sensíveis a toxicoses causados por esta substância e desenvolvem sinais de toxicidade a doses muito mais reduzidas que os cães pelo que o seu uso nesta espécie é desaconselhado.<sup>34,49</sup> Grande parte das intoxicações causadas por amitraz em todas as espécies são devidas à ingestão das coleiras que contém na sua composição esta substância<sup>49</sup>, sendo esse o principal motivo por o número de intoxicações ser superior nos cães do que nos gatos.



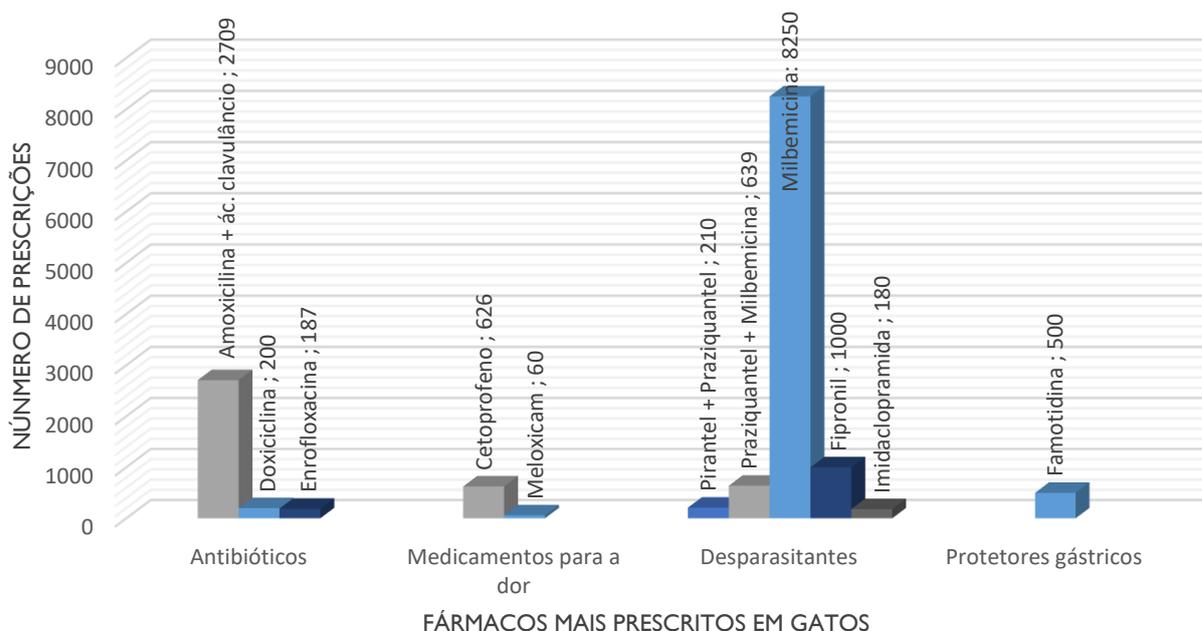
**Gráfico 3.** Número e percentagem de mortes de gatos associados a intoxicações medicamentosas relativas ao ano de 2018.

Relativamente ao desfecho mais frequentemente associado a intoxicações medicamentosas em gatos, 2 clínicas veterinárias referiram a cura completa como a situação mais comum em gatos, 1 respondeu ser a cura com sequelas temporárias e a 4ª clínica referiu mesmo que a morte é o desfecho mais comum nestes animais (Gráfico 3).

Já nos cães, 3 clínicas veterinárias referiram a cura completa após o tratamento da intoxicação como o desfecho mais comum, com a 4ª clínica a referir o desfecho mais comum como sendo a cura com sequelas temporárias após tratamento. Não foi relatado qualquer caso de morte em cães devido a intoxicações por fármacos durante o ano de 2018.

### 3.3.2 Respostas relativas aos fármacos mais frequentemente prescritos para cães e gatos

Em ambos os animais, os desparasitantes demonstraram ser o principal grupo utilizado, seguido pelos medicamentos para a dor e pelos antibióticos (Gráfico 4 e 5).



**Gráfico 4.** Fármacos mais prescritos para gatos em 2018 nas clínicas veterinárias analisadas e respetivo número de prescrições.

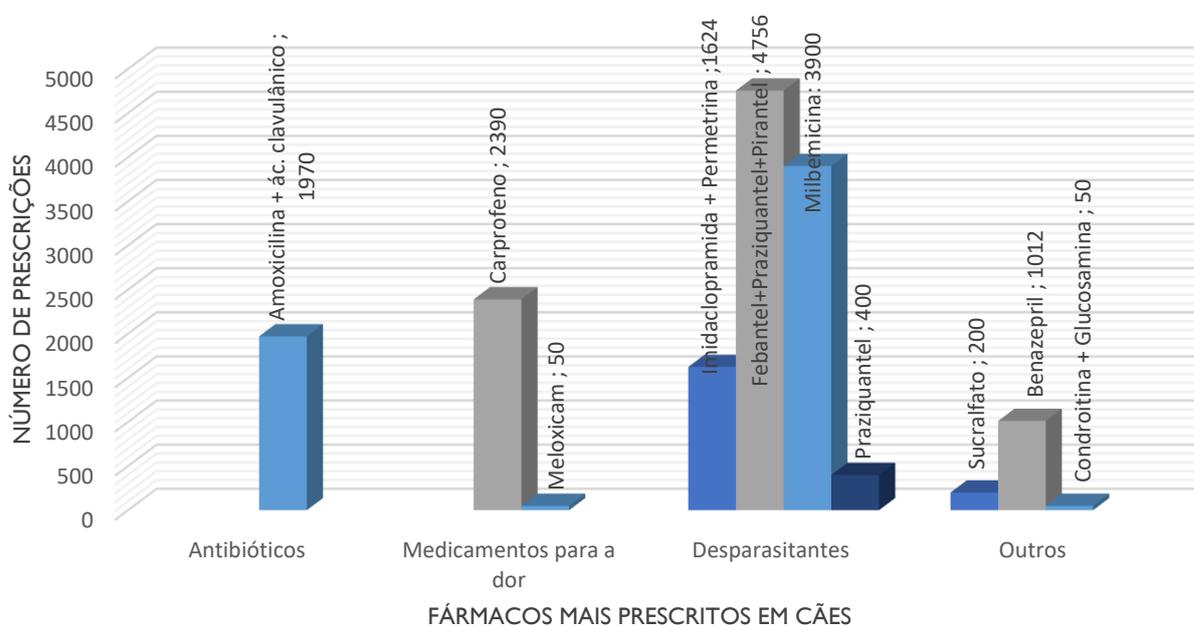
No caso dos gatos, os antiparasitários são definitivamente o grupo que mais se destaca quando nos referimos ao número de prescrições correspondente ao ano de 2018, com um total de 10279, dos quais a milbemicina é sem dúvida o mais frequente, com um total de 8250 prescrições. As milbemicinas são um grupo de macrólidos quimicamente relacionados com as avermectinas e foram isoladas pela primeira vez em 1972 a partir de *Streptomyces hygroscopicus*. A milbemicina pode ser administrada mensalmente em cães e gatos como terapêutica preventiva da dirofilariose.<sup>3,49</sup> Apresenta também indicação para o tratamento de infeções por

nemátodes, ancilostomídeos e lombrigas.<sup>3</sup> Uma conjugação de milbemicina com praziquantel garante também proteção contra céstodos.<sup>36</sup>

Os antibióticos ocupam o segundo lugar no número de prescrições em gatos no ano de 2018, sendo que a amoxicilina + ácido clavulânico é o mais frequentemente prescrito, com um total de 2709 prescrições. A amoxicilina (penicilina) em conjugação com o ácido clavulânico (inibidor das beta-lactamases) é largamente utilizado tanto em gatos como em cães no tratamento de infeções do trato urinário, da pele e dos tecidos moles quando causados por organismos sensíveis a estas substâncias.<sup>34,50</sup> Tem também indicação na doença periodontal em cães.<sup>34</sup>

Em terceiro lugar aparecem os medicamentos para a dor, onde em primeiro lugar surge o cetoprofeno, responsável por 626 prescrições. O cetoprofeno é um AINE derivado do ácido propiónico<sup>41</sup> utilizado para o tratamento da dor aguda em cães e gatos e para a gestão da dor crónica em cães com osteoartrite.<sup>36</sup>

Por fim, aparecem os protetores gástricos, com um total de 500 prescrições de famotidina em 2018. Este fármaco pertence à classe dos antagonistas do recetor H2, sendo utilizado em situações onde é necessário diminuir a produção de ácido gástrico (úlceras, gastrites, esofagites, refluxo gástrico duodenal e refluxo gastroesofágico).<sup>34</sup> Pode também ser utilizada em cães, apesar de haver pouca informação relativamente ao uso da famotidina nestes animais.<sup>36</sup>



**Gráfico 5.** Fármacos mais prescritos para cães em 2018 nas clínicas veterinárias analisadas e respetivo número de prescrições.

Relativamente aos cães, os antiparasitários são também o grupo responsável pelo maior número de prescrições em 2018, com a associação de febantel + praziquantel + pirantel a

liderar com um total de 4756 prescrições. Esta associação é utilizada em cães e tem como objetivo o tratamento de infeções simples ou mistas causadas por nemátodes, céstodos ou protozoários<sup>51</sup>, mostrando também eficácia quando nos referimos a gatos<sup>52</sup> (Gráfico 5).

Em segundo lugar aparecem os medicamentos utilizados para o tratamento de estados de dor, com o carprofeno a assumir um total de 2390 prescrições. O carprofeno é um AINE com uso aprovado em cães, cuja principal indicação consiste no tratamento da dor e da inflamação associada a osteoartrite nestes animais.<sup>30,37</sup> O uso deste AINE é contraindicado em gatos devido ao facto de cerca de 70 a 80% ser metabolizado pela via da glucuronidação<sup>37</sup>.

Os antibióticos aparecem como o 3º grupo de fármacos mais prescritos nestes animais onde, à semelhança dos gatos, a amoxicilina + ácido clavulânico é também o medicamento mais prescrito, com um total de 1970 prescrições em 2018.

O benazepril, o sucralfato e a associação de condroitina + glucosamina fazem também parte dos fármacos mais frequentemente prescritos para cães em 2018 de acordo com os dados analisados.

O benazepril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), e é utilizado particularmente em cães como vasodilatador, no tratamento de problemas cardíacos, e como anti-hipertensivo.<sup>34</sup> Pode também ser utilizado em gatos em casos de hipertensão, no tratamento adjuvante da cardiomiopatia hipertrófica e em casos de insuficiência renal crónica.<sup>34</sup> O sucralfato consiste num protetor gástrico largamente utilizado em situações de úlceras orais, esofágicas, gástricas e duodenais podendo também ser utilizado para prevenir a formação de úlceras aquando da toma de medicamentos que possam apresentar esse efeito secundário.<sup>34,36</sup> Já a condroitina + glucosamina consiste num suplemento que pode ser utilizado como tratamento adjuvante em casos de osteoartrite, podendo não só ser utilizado em cães como também em gatos.<sup>34</sup>

Apesar de os antiparasitários, os medicamentos para o tratamento da dor e os antibióticos serem as 3 classes de fármacos mais prescritas nas duas espécies, a interpretação dos dados fornecidos leva a concluir que existem diferenças significativas relativas ao panorama de medicação em cães e gatos, ajudando a compreender que existem certas substâncias, como é o caso das permetrinas que apesar de serem seguramente administradas e largamente utilizadas em cães, causam efeitos tóxicos graves em gatos, podendo mesmo resultar na morte do animal.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As intoxicações medicamentosas são um problema frequente nos animais de companhia. São vários os medicamentos “*over-the-counter*” (OTC) encontrados no seio do ambiente familiar. A maior destes são relativamente seguros quando administrados em doses elevadas em animais, não sendo expectáveis casos de toxicidade severa. O paracetamol e os AINEs, contudo, para além de serem uns dos fármacos OTC mais frequentemente utilizados, podem também causar toxicidade severa nos animais de companhia.<sup>19</sup>

O armazenamento dos fármacos existentes em casa, em locais acessíveis aos animais de companhia, pode representar um risco aumentado de intoxicação<sup>31</sup> sendo, no entanto, a falta de informação o principal fator responsável pelo elevado número de intoxicações existentes.<sup>35</sup>

É ainda muito reduzida a informação existente relativa a esta temática, havendo ainda um grande desconhecimento em relação aos efeitos adversos que certos medicamentos exercem nos animais de companhia, pelo que o investimento na descoberta e conhecimento dos mecanismos de ação e toxicidade nestes animais se torna fundamental.<sup>53</sup>

No futuro, é de elevada importância investir na consciencialização dos médicos veterinários, dos farmacêuticos e dos proprietários dos animais relativamente aos efeitos secundários dos fármacos e às diferenças verificadas entre espécies. A existência de informação cientificamente correta ao dispor de todos, apresentada de uma forma moderna e apelativa contribuirá de uma forma marcada para a redução do número de casos de intoxicações causadas por medicamentos.<sup>53</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TREPANIER, L. A. – **Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice.** The Veterinary clinics of North America - Small animal practice. 43:5 (2013) 1013–1026.
2. PLUMLEE, K. H. – **Clinical Veterinary Toxicology.** 1ª Ed. St. Louis: Mosby, 2004. ISBN 978-0-323-01125-9.
3. MEALEY, K. L. – **Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing.** 1ª Ed. Wiley-Blackwell, 2019. ISBN 978-1-119-40454-5.
4. BEASLEY, V. R. – **Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination: Differences Among Species.** In: BEASLEY, Val Richard. Veterinary Toxicology. Ithaca: International Veterinary Information Service, 1999. [Acedido a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/4bae/8ac45c8e1676c96af420497542c8a82227de.pdf>
5. RIVIERE, J. E., PAPICH, M. G. – **Veterinary Pharmacology and Therapeutics.** 10ª Ed. Wiley-Blackwell, 2017. ISBN 978-1-118-85588-1.
6. FLEISCHER, S., SHARKEY, M., MEALEY, K., OSTRANDER, E., MARTINEZ, M. – **Pharmacogenetic and Metabolic Differences Between Dog Breeds: Their Impact on Canine Medicine and the Use of the Dog as a Preclinical Animal Model.** AAPS Journal. 10:1 (2008) 110–119.
7. SUTTON, S. C. – **Companion animal physiology and dosage form performance.** Advanced drug delivery reviews. 56:10 (2004) 1383–1398.
8. POWER-PAK C.E. – **Module I: Anatomical and Physiological Considerations for Drug Therapy in Non-Human Species.** [Acedido no dia 15 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.powerpak.com/course/print/113719>
9. SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., NETO, J. P. – **Toxicologia aplicada à medicina veterinária.** 1ª Ed. Manole, 2008. ISBN 978-8-520-42257-1.
10. ANJOS, T. M., BRITO, H. F.V. – **Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas.** Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação. 7:23 (2009) 554–567.
11. GUPTA, R. C. – **Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principals.** 2ª Ed. USA: Elsevier, 2012. ISBN 978-0-12-385926-6.

12. CUNNINGHAM, F., ELLIOTT, J., LEES, P. – Comparative and Veterinary. In **Handbook of Experimental Pharmacology**. London: Springer, 2010. ISBN 978-3-642-10323-0. Vol. 199.
13. COURT, M. H., – **Canine Cytochrome P-450 Pharmacogenetics**. The Veterinary clinics of North America - Small animal practice. 43:5 (2013) 1027–1038.
14. HONDA, K., KOMATSU, T., KOYAMA, F., KUBOTA, A., KAWAKAMI, K., AKAKURA, H., UNO, Y., KITAZAWA, T., HIRAGA, T., TERAOKA, H. – **Expression of two novel cytochrome P450 3A131 and 3A132 in liver and small intestine of domestic cats**. The Journal of Veterinary Medical Science. 73:11 (2011) 1489–1492.
15. OKAMATSU, G., KAWAKAMI, K., KOMATSU, T., KITAZAWA, T., UNO, Y., TERAOKA, H. – **Functional expression and comparative characterization of four feline P450 cytochromes using fluorescent substrates**. Xenobiotica: the fate and safety evaluation of foreign compounds in biological systems. 47:11 (2017) 951–961.
16. MARTINEZ, M.N., ANTONOVIC, L., COURT, M., DACASTO, M., FINK-GREMMELS, J., KUKANICH, B., LOCUSON, C., MEALEY, K., MYERS, M.J., TREPANIER, L. – **Challenges in exploring the cytochrome P450 system as a source of variation in canine drug pharmacokinetics**. Drug metabolism reviews. 45:2 (2013) 218–230.
17. COURT, M. H., – **Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms**. The Veterinary clinics of North America - Small animal practice. 43:5 (2013) 1039–1054.
18. RICHARDSON, J. A., – **Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats**. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 10:4 (2007) 285–291.
19. BATES, N. – **Effects of exposure to human medicines in cats and dogs**. The Veterinary Nurse. 6:8 (2015) 482–487.
20. THOMER, A., KING, L. G. - **Acetaminophen Intoxication**. In: DROBATZ, K. J., HOPPER, K., ROZANSKI, E., SILVERSTEIN D. C. Textbook of Small Animal Emergency Medicine. Blackwell: Wiley, 2018. ISBN: 978-1-119-02899-4, 851–855.
21. DORIGON, O., ALMEIDA, A.C.V.R., COSTA, F.V.A. – **Intoxicação por Paracetamol em Gatos**. Revista de Ciências Agroveterinárias. 12:1 (2013) 88–93.
22. HODGMAN, M. J., GARRARD, A. R. – **A Review of Acetaminophen Poisoning**. Critical Care Clinics. 28:4 (2012) 499–516.

23. DUGGAN, S. T., SCOTT, L. J. – **Intravenous paracetamol (acetaminophen)**. *Drugs*. 69:1 (2009) 101–113.
24. JAHR, J. S., LEE, V. K. – **Intravenous acetaminophen**. *Anesthesiology Clinics*. 28:4 (2010) 619–645.
25. STEEMBERGEN, V. – **Acetaminophen and Cats: A Dangerous Combination**. *Veterinary Technician*. 24:1 (2003) 43–45.
26. BATES, N. – **Paracetamol poisoning in cats**. *Feline focus*. 2:1 (2016a) 261–267.
27. GELOTTE, C. L., AUILER, J. F., LYNCH, J. M., TEMPLE, A. R., SLATTERY J. T. – **Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults**. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 81:6 (2007) 848.
28. PRESCOTT, L. F. – **Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin**. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 10:2 (1980) 291S–298S.
29. SAVIDES, M. C., OEHME, F. W., NASH, S. L., LEIPOLD, H. W. – **The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats**. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 74:1 (1984) 26–34.
30. BISCHOFF, K., MUKAI, M. – **Toxicity of Over-the-Counter Drugs**. In: GUPTA, R. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. USA: Elsevier, 2012. ISBN 978-0-12-385926-6. 443–468.
31. CORTINOVIS, C., PIZZO, F., CALONI, F. – **Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use**. *Veterinary Journal*. 203:1 (2015) 52–58.
32. MCCONKEY, S. E., GRANT, D. M., CRIBB, A. E. – **The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats**. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 32:6 (2009) 585–595.
33. EUGENIO-PÉREZ, D., MONTES DE OCA-SOLANO, H. A., PEDRAZA-CHAVERRI, J. – **Role of food-derived antioxidant agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity**. *Pharmaceutical Biology*. 54:10 (2016) 2340–2352.
34. PLUMB, D. C. – **Veterinary Drug Handbook**. 9<sup>a</sup> Ed. Blackwell: Wiley, 2018. ISBN 978-1-119-34445-2.
35. RAMSEY, I. – **Small Animal Formulary**. 7<sup>a</sup> Ed. England: British Small Animal Veterinary Association, 2011. ISBN 978-1-9053-19-33-6.

36. PINTO, A. F.R. – **Panorama nacional da medicação de cães e gatos sem aconselhamento médico-veterinário**. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, 2012. [Acedido a 12 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.repository.utl.pt>
37. MCLEAN, M. K., KHAN, S. A. – **Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update**. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 48:6 (2018) 969–984.
38. SEABRA, C. R. – **Farmacocinética do Ibuprofeno**. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015. [Acedido a 14 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://bdigital.ufp.pt>
39. BATES, N. – **Ibuprofen toxicosis**. *Companion Animal*. 21:6 (2016b) 346–350.
40. SCHELL, M. M., BRANT, S. G. – **OTC Drugs**. In: POPPENG, R. H., GWALTNEY-BRANT, S. *Small Animal Toxicology Essentials*. Blackwell: Wiley, 2011. ISBN 978-0-813-81538-1. 231–239.
41. CURRY, S. L., COGAR, S. M., COOK, J. L. – **Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review**. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 41:5 (2005) 298–309.
42. DUNAYER, E. – **Ibuprofen toxicosis in dogs , cats , and ferrets**. Urbana: University of Illinois. [Acedido a 08 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.aspcapro.org>
43. KUKANICH, B., BIDGOOD, T., KNESL, O. – **Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs**. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 39:1 (2012) 69–90.
44. LOMAS, A. L., GRAUER, G. F. – **The Renal Effects of NSAIDs in Dogs**. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 51:3 (2015) 197–203.
45. MELGAÇO, S. S.C., SARAIVA, M. I.R., LIMA, T. T.C., JÚNIOR, G. B.S., DAHER, E. F. – **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteróides**. *Revista Medicina, Riveirão Preto*. 43:4 (2010) 382–390.
46. FITZGERALD, G. A., PATRONO, C. – **The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2**. *The New England Journal of Medicine*. 345:6 (2001) 433–442.
47. INFARMED, I.P. – **Ibuprofeno Generis® 400mg: Folheto informativo**. [Acedido a 14 de junho de 2019]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
48. RICHARDSON, J. A. – **Permethrin Spot-On Toxicoses in Cats**. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 10:2 (2000) 103–106.

49. HOVDA, L., BRUTLAG, A., POPPENGA, R. H., PETERSON, K. – **Blackwell's Five-Minute Veterinary Small Animal Toxicology Second Edition**. 2ª Ed. Blackwell: Wiley, 2016. ISBN: 978-1-119-03654-8 ISBN 9781119036548.
50. INFARMED, I.P. – **Amoxicilina + Ácido clavulânico 875mg + 125mg GP®: Folheto informativo**. [Acedido a 14 de junho de 2019]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
51. DGV – **Cazitel Plus®: Resumo das características do medicamento**. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/1089>
52. MACHADO, H. H.S., GOMES, F. F., FIUZA, V. R.S, TOLEDO, F. C.R.O. – **Utilização de fenbendazole e da associação febantel, pamoato de pirantel e praziquantel no controle de oxiurídeos em gerbis**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 59:1 (2007) 268–270.
53. SIROKA, Z., SVOBODOVA, Z. – **The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals – overview**. Polish Journal of Veterinary Sciences. 16:1 (2013) 181–191.
54. GROSSER, T., FRIES, S., FITZGERALD, G. A. – **Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities**. Journal of Clinical Investigation. 116:1 (2006) 4–15.

## ANEXOS

### Anexo I – Quantidade relativa das subfamílias de CYP450 expressas no fígado humano, felino e canino.

	CYP1A	CYP2A	CYP2B	CYP2C	CYP2D	CYP2E	CYP3A	Other
Human	4	5		2		3	1	
Canine			5	1	2		4	3
Feline	4	2			5	1	3	

Fonte: (MEALEY, 2019) <sup>3</sup>

### Anexo 2 – Manifestações clínicas de intoxicações por paracetamol em gatos

#### a) Quadro de dispneia em gato



Fonte: (DORIGON *et al.*, 2013) <sup>21</sup>

#### b) Mucosa palpebral pálida



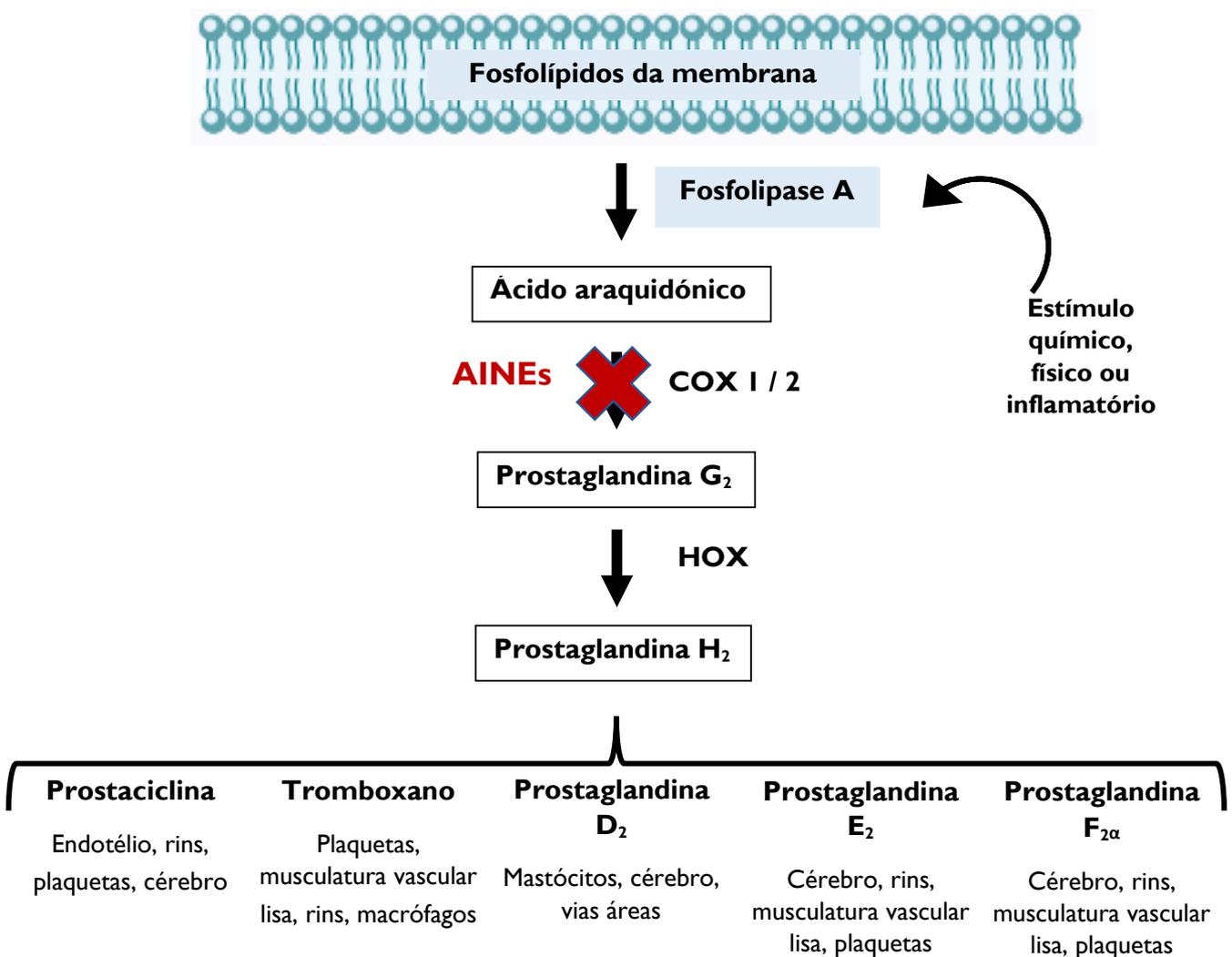
Fonte: (DORIGON *et al.*, 2013) <sup>21</sup>

c) Mucosa oral pálida



Fonte: (DORIGON et al., 2013)<sup>21</sup>

Anexo 3 – Mecanismo de ação dos AINEs



Adaptado de (FITZGERALD e PATRONO, 2001)<sup>46</sup>

**Anexo 4 - Questionário entregue a clínicas veterinárias relativo a intoxicações e panorama de medicação em cães e gatos**

 • U C • FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**QUESTIONÁRIO**

Ex.<sup>mos</sup> Srs.:

Este questionário insere-se num estudo para realização da monografia final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e tem como principal objetivo determinar a prevalência de intoxicações medicamentosas em cães e gatos, bem como descobrir quais os fármacos mais frequentemente prescritos nestes animais. Ao responder às perguntas que se seguem está a autorizar que os dados fornecidos sejam analisados, tratados e utilizados de forma estatística na monografia.

Desde já, um enorme obrigado pela vossa colaboração e disponibilidade.

Vanessa Sofia Chaves Coimbra  
(aluna do 5º ano de MICEF)

.....

Nome da clínica veterinária: \_\_\_\_\_

Localidade: \_\_\_\_\_

Qual a espécie mais frequentemente consultada devido a intoxicações causadas por medicamentos?     Cão     Gato

**PERGUNTAS RELATIVAS A GATOS**

1. Qual o número de gatos consultados em 2018? \_\_\_\_\_

2. Quais os 5 principais fármacos responsáveis por intoxicações em gatos, e qual o número de animais intoxicados por cada um desses medicamentos em 2018?

Princípio ativo	Nº de intoxicações em 2018

1

3. O número de gatos que apresentam intoxicações devidas a medicamentos tem vindo a aumentar, diminuir ou manteve-se estável ao longo dos últimos anos? \_\_\_\_\_

4. Qual a principal causa de intoxicação causada por medicamentos?

- Ingestão acidental, por parte do animal, de um medicamento existente em casa
- Auto-medicação pelos proprietários com medicamentos destinados ao uso humano
- Auto-medicação pelos proprietários com medicamentos destinados ao uso veterinário
- Outro: \_\_\_\_\_

5. Qual o desfecho mais comum nos casos de intoxicação medicamentosa em gatos?

- Cura completa após tratamento da intoxicação
- Cura com sequelas temporárias após tratamento da intoxicação
- Sobrevivência com sequelas permanentes
- Morte

6. Caso algum dos casos de intoxicação tenha resultado na morte do animal, indique qual(uais) os medicamentos responsáveis por esse desfecho e qual o número de casos relativos a cada um deles.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Quais as 5 principais moléculas prescritas para gatos e o qual o número de prescrições, em 2018, para cada uma delas?

Princípio ativo	Nº de prescrições em 2018



### PERGUNTAS RELATIVAS A CÃES

1. Qual o número de cães consultados em 2018? \_\_\_\_\_
2. Quais os 5 principais fármacos responsáveis por intoxicações em cães, e qual o número de animais intoxicados por cada um desses medicamentos em 2018?

Princípio ativo	Nº de intoxicações em 2018

3. O número de cães que apresentam intoxicações devidas a medicamentos tem vindo a aumentar, diminuir ou manteve-se estável ao longo dos últimos anos? \_\_\_\_\_
4. Qual a principal causa de intoxicação causada por medicamentos?
  - Ingestão acidental, por parte do animal, de um medicamento existente em casa
  - Auto-medicação pelos proprietários com medicamentos destinados ao uso humano
  - Auto-medicação pelos proprietários com medicamentos destinados ao uso veterinário
  - Outro: \_\_\_\_\_
5. Qual o desfecho mais comum nos casos de intoxicação medicamentosa em cães?
  - Cura completa após tratamento da intoxicação
  - Cura com sequelas temporárias após tratamento da intoxicação
  - Sobrevivência com sequelas permanentes
  - Morte



6. Caso algum dos casos de intoxicação tenha resultado na morte do animal, indique qual(uais) os medicamentos responsáveis por esse desfecho e qual o número de casos relativos a cada um deles.

---

---

7. Quais as 5 principais moléculas prescritas para cães e o qual o número de prescrições, em 2018, para cada uma delas?

Princípio ativo	Nº de prescrições em 2018

-----  
Utilize o espaço abaixo caso tenha algum comentário adicional que considere útil para a completar este questionário.

---

---

---

---

**OBRIGADA PELA COLABORAÇÃO!**