

Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia

Experiência Profissionalizante nas vertentes de Investigação e Farmácia Comunitária

(versão final após defesa)

Catarina Isabel Moura Neto

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba

Co-orientadora: Mestre Maria Suzel Costa de Sousa

abril de 2022

Em memória da minha Kitty,

*“A cat purring on your lap is more healing than any drug in the world, as the vibrations
you are receiving are of pure love and contentment”*

São Francisco de Assis

Agradecimentos

Em primeiro lugar, às minhas orientadoras, em especial à Professora Doutora Eugenia Gallardo, por me ter encaminhado para esta temática e por toda a disponibilidade e motivação que me proporcionou durante a realização da minha componente de investigação. Agradeço também à minha co-orientadora por me ter proposto este relevante e atual tema.

Depois, a toda a equipa da Farmácia Sousa Trincão, com ênfase na Doutora Maria do Rosário Sousa e Trincão, por me terem recebido e transmitido tanto conhecimento prático com tanto carinho, durante uma fase tão complicada na vida de todos.

Como não podia deixar de ser, aos meus amigos que sempre estiveram lá, em especial à Ana e ao João, por tudo.

Finalmente aos meus pais, ao meu irmão, à minha família e ao meu namorado, André, por sempre acreditarem em mim e permanecerem ao meu lado durante este longo caminho.

Obrigada.

Resumo

O presente relatório para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas encontra-se dividido em dois capítulos.

O Capítulo I é referente à componente de investigação e consiste numa revisão bibliográfica denominada “Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia”. Este tema torna-se relevante uma vez que o panorama geral das famílias portuguesas inclui cada vez mais animais de companhia, como cães e gatos. Deste modo, os cuidados com a saúde animal seguem uma tendência crescente, por vezes, implicando a administração de fármacos (entre os quais os anti-inflamatórios não esteroides) que, apesar do seu potencial terapêutico, podem desencadear reações adversas. Neste sentido, reuniram-se informações da última década acerca da toxicidade, doses terapêuticas e tóxicas, e ainda medidas de tratamento a aplicar em caso de sobredosagem com os anti-inflamatórios não esteroides aprovados em Portugal, nesta população alvo. Verificou-se, portanto, que têm vindo a aumentar as notificações aos Sistemas de Farmacovigilância, quer a nível nacional, quer a nível europeu. Também se observou que, desde 2010, têm sido realizados ensaios clínicos tanto de curta, como de longa duração, com a maioria dos fármacos estudados e vão sendo publicados *case reports* relativos a situações de sobredosagem acidental, tanto em ambiente doméstico, como em ambiente de clínica veterinária, e mesmo devido a erros de dispensa em farmácia comunitária. Apesar da indicação geral referida nos Resumos das Características dos Medicamentos Veterinários em caso de sobredosagem ser para aplicar tratamento de suporte geral, foram relatados quadros em que se utilizaram outras medidas terapêuticas, apresentando-se como vantajosas. Assim, concluiu-se que, embora a informação neste âmbito continue a surgir e os fármacos sejam desenvolvidos cada vez mais de forma a evitar a toxicidade, ainda há um caminho a percorrer para que a segurança destes seja otimizada e se reduzam as suas reações adversas, principalmente em terapêuticas de longa duração.

O Capítulo II descreve a minha experiência profissionalizante no decorrer do estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Sousa Trincão (Abrantes), entre março e julho de 2021, sob a orientação da Dr.^a Maria do Rosário Sousa e Trincão. Este período de aprendizagem apresentou uma enorme importância na minha formação enquanto farmacêutica, sendo especialmente desafiante devido ao atual contexto pandémico.

Palavras-chave

Anti-inflamatórios não esteroides; Animais de companhia; Toxicidade; Farmácia Comunitária.

Abstract

This project, for obtaining the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into two chapters.

Chapter I refers to my research component and consists of a literature review named “Study of the toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in companion animals”. This theme becomes relevant nowadays since the general panorama of Portuguese families already includes animals, such as dogs and cats. Thus, animal health care follows its growing trend, which sometimes involves the administration of drugs (including non-steroidal anti-inflammatory drugs); however, despite their therapeutic potential, these substances can present adverse reactions. In this regard, information was gathered from the last decade about toxicity, therapeutic and toxic doses, and also treatment measures to be applied in the event of an overdose with the non-steroidal anti-inflammatory drugs approved in Portugal, for this target population. It was therefore verified that notifications to Pharmacovigilance Systems have been increasing, both nationally and at European level. It was also observed that, since 2010, clinical trials have been carried out, both short and long term, with most of the drugs studied, and case reports have been published on situations of accidental overdose, whether at home or in veterinary clinics, and even due to dispensing errors in community pharmacy. Despite the indications mentioned in the package leaflet in the event of an overdose to apply general supportive treatment, cases with other therapeutic measures were reported, presenting advantages. Thus, it was concluded that, although information in this area continues to emerge and drugs are increasingly developed in order to avoid toxicity, there is still a way to go so that their safety is optimized and their adverse reactions reduced, mainly in long-term therapies.

Chapter II describes my professional experience during the curricular internship in Community Pharmacy at Farmácia Sousa Trincão (Abrantes), between March and July 2021, under the guidance of Dr. Maria do Rosário Sousa e Trincão. This learning period was extremely important for my training as a pharmacist, being especially challenging due to the current pandemic context.

Keywords

Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Pets; Toxicity; Community Pharmacy.

Índice

Capítulo I – Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia

1. Introdução.....	1
1.1. Anti-Inflamatórios Não Esteroides.....	1
1.1.1. Processo Inflamatório	1
1.1.2. Mecanismos de ação	3
1.2. AINEs utilizados em animais de companhia e sua classificação	5
1.3. Importância do uso de AINEs em animais de companhia	6
1.4. Toxicidade dos AINEs em animais de companhia	7
2. Contextualização e objetivos	15
3. Métodos.....	17
4. Resultados e Discussão	18
4.1. Butilpirazolidinas.....	19
4.1.1. Fenilbutazona	19
4.1.1.1. Caracterização do fármaco	19
4.1.1.2. Toxicidade em animais de companhia.....	20
4.1.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas.....	20
4.2. Oxicams	21
4.2.1. Meloxicam	21
4.2.1.1. Caracterização do fármaco	21
4.2.1.2. Toxicidade em animais de companhia.....	22
4.2.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas.....	25
4.3. Derivados do ácido propiônico	28
4.3.1. Cetoprofeno	28
4.3.1.1. Caracterização do fármaco	28
4.3.1.2. Toxicidade em animais de companhia.....	29
4.3.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas.....	30
4.3.2. Carprofeno.....	31
4.3.2.1. Caracterização do fármaco	31
4.3.2.2. Toxicidade em animais de companhia.....	32
4.3.2.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas.....	33
4.4. Fenamatos.....	36
4.4.1. Ácido Tolfenâmico.....	36
4.4.1.1. Caracterização do fármaco	36

4.4.1.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	37
4.4.1.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	37
4.5.	Coxibs	37
4.5.1.	Firocoxib.....	37
4.5.1.1.	Caracterização do fármaco.....	37
4.5.1.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	38
4.5.1.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	39
4.5.2.	Robenacoxib.....	40
4.5.2.1.	Caracterização do fármaco.....	40
4.5.2.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	41
4.5.2.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	43
4.5.3.	Mavacoxib	46
4.5.3.1.	Caracterização do fármaco.....	46
4.5.3.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	46
4.5.3.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	48
4.5.4.	Cimicoxib.....	48
4.5.4.1.	Caracterização do fármaco.....	48
4.5.4.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	49
4.5.4.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	50
4.5.5.	Enflicoxib	50
4.5.5.1.	Caracterização do fármaco.....	50
4.5.5.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	51
4.5.5.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	52
4.6.	Outros	53
4.6.1.	Grapiprant.....	53
4.6.1.1.	Caracterização do fármaco.....	53
4.6.1.2.	Toxicidade em animais de companhia.....	53
4.6.1.3.	Doses terapêuticas e doses tóxicas	54
5.	Conclusão e Perspetivas futuras	55

Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1.	Introdução.....	57
2.	Localização, organização e caracterização da Farmácia	58
2.1.	Contextualização, localização e horário de funcionamento	58
2.2.	Organização do espaço físico da farmácia.....	58
2.2.1.	Espaço Exterior	58

2.2.2.	Espaço Interior	59
2.3.	Recursos Humanos	60
2.4.	Sistema Informático	61
3.	Informação e Documentação Científica.....	63
4.	Aprovisionamento e Armazenamento	63
4.1.	Gestão de existências	63
4.2.	Critérios de seleção de fornecedores e de aquisição.....	64
4.3.	Realização de encomendas	64
4.4.	Receção de encomendas	65
4.5.	Marcação de preços	67
4.6.	Armazenamento.....	67
4.7.	Controlo de Temperatura e de Humidade.....	68
4.8.	Controlo de prazos de validade.....	68
4.9.	Gestão de devoluções e quebras	69
5.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	70
5.1.	Questões éticas e atendimento	70
5.2.	Programa VALORMED.....	71
5.3.	Farmacovigilância.....	71
6.	Dispensa de medicamentos.....	72
6.1.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	73
6.1.1.	Prescrição médica e validação	73
6.1.2.	Processamento informático da receita médica.....	75
6.1.3.	Dispensa de medicamentos prescritos	76
6.1.4.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes.....	77
6.1.5.	Regime de participações	78
6.1.6.	Realização de vendas suspensas.....	79
6.2.	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	79
6.2.1.	Automedicação e aconselhamento	80
7.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	80
7.1.	Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	81
7.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	82
7.3.	Produtos dietéticos infantis	82
7.4.	Produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares	82
7.5.	Medicamentos de uso veterinário.....	83
7.6.	Dispositivos médicos	84
8.	Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Sousa Trincão.....	85
8.1.	Testes Bioquímicos e Medição de Parâmetros Físicos	85
8.2.	Administração de Vacinas e Injetáveis	87

8.3.	Programa de Troca de Seringas.....	87
8.4.	Consultas de Nutrição	88
8.5.	Preparação Individualizada de Medicação.....	88
9.	Preparação de Medicamentos.....	89
9.1.	Medicamentos manipulados	89
9.1.1.	Cálculo do preço e regime de comparticipação de medicamentos manipulados	89
9.2.	Preparação Extemporânea	91
10.	Contabilidade e Gestão.....	91
10.1.	Processamento do receituário e faturação das entidades comparticipadoras...	91
10.2.	Metodologia <i>Kaizen</i>	93
11.	Formação Contínua.....	93
12.	A Farmácia Comunitária durante a pandemia COVID-19	94
12.1.	Medidas adotadas	94
12.2.	Aconselhamento ao utente.....	94
12.3.	Entregas ao domicílio	96
12.4.	Receção de medicamentos provenientes do hospital	96
12.5.	Margens legais de comercialização	97
13.	Projeto Saúde	97
14.	Conclusão	98
	Referências.....	99

Lista de Figuras

Capítulo I – Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia

Figura 1 – Vias da Lipoxigenase e da Cicloxigenase e representação do local onde os AINEs exercem a sua ação. Adaptado de [2]

Lista de Acrónimos

Capítulo I – Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia

AA	Ácido araquidónico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Transaminase
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
AST	Aspartato Aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>
ATCVet	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system for Veterinary medicinal products</i>
BUN	Ureia Nitrogenada no Sangue
COX	Cicloxygenase
COXIB	Inibidor da Cicloxygenase 2
COX-1	Cicloxygenase 1
COX-2	Cicloxygenase 2
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DR	Dose Recomendada
EMA	Agência Europeia do Medicamento
GI	Gastrointestinal
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
MSRMV	Medicamento Sujeito a Receita Médico-Veterinária
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
MV	Médico Veterinário
NO	Óxido Nítrico
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PG	Prostaglandina
PO	Per os, via oral
q 12h	A cada 12 horas
q 24h	A cada 24 horas
q 8h	A cada 8 horas

RCMV	Resumo das Características do Medicamento Veterinário
SC	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TX	Tromboxano

Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
BPF	Boas Práticas de Farmácia
CNP	Código Nacional de Produto
COVID-19	Doença por Coronavírus
DGAV	Direção Geral da Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral de Saúde
FST	Farmácia Sousa Trincão
FV	Farmacovigilância
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
MePS	Medicamentos e Produtos de Saúde
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácias
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PV	Prazo de validade
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UF	Unidade Regional de Farmacovigilância

Capítulo I – Estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia

1. Introdução

1.1. Anti-Inflamatórios Não Esteroides

Atualmente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) representam uma das classes farmacoterapêuticas mais utilizadas, tanto na Medicina Humana, quanto na Veterinária. Neste grupo incluem-se fármacos com propriedades anti-inflamatórias que não sejam esteroides, distribuídos por vários subgrupos de acordo com o seu mecanismo de ação ou estrutura química. Apesar da sua designação, alguns têm a vantagem de proporcionar cumulativamente efeitos analgésicos e antipiréticos sendo, por isso, administrados em situações de dor, traumatismos e doenças inflamatórias, particularmente, na osteoartrite. [1]

1.1.1. Processo Inflamatório

Em situação de homeostasia, quando surgem estímulos lesivos que ameaçam a integridade dos tecidos vascularizados, é desencadeada uma resposta essencial para a sua defesa. Este processo designa-se por inflamação, e varia de uma ação localizada, para uma extensão mais generalizada. Pode-se resumir este fenómeno protetor em alguns pontos principais: 1) lesão inicial que desencadeia a libertação de mediadores inflamatórios, como a histamina, serotonina, enzimas lisossomais e prostaglandinas (PG); 2) vasodilatação; 3) aumento da permeabilidade vascular e exsudação; 4) migração de leucócitos, quimiotaxia e fagocitose; e 5) proliferação celular do tecido conjuntivo. Esta resposta permite que o organismo localize e elimine microrganismos, partículas estranhas e células anormais, facilitando também a reparação dos tecidos onde a lesão ocorreu. Normalmente, é atribuída uma designação ao distúrbio adicionando o sufixo *-ite* ao órgão ou sistema afetado. [1,2]

A inflamação é descrita, classicamente, através de cinco sinais cardinais, *rubor* (vermelhidão), *tumor* (edema), *calor* (aquecimento da zona), *dolor* (dor) e *functio laesa* (perda de função). Podem ocorrer outras manifestações sistémicas para além dos sinais cardinais locais. A febre é um exemplo, podendo desenvolver-se quando os mediadores

químicos produzidos no local da inflamação conseguem penetrar na circulação sanguínea. Ao conjunto das manifestações sistêmicas que podem surgir de forma mais rápida, dá-se o nome de resposta de fase aguda. [2]

Efetivamente, o processo pode ser classificado em inflamação aguda e crónica. A primeira dura pouco tempo, desde alguns minutos até alguns dias, sendo caracterizada pela exsudação de fluido e componentes plasmáticos e pela migração de leucócitos (maioritariamente neutrófilos) para os tecidos extravasculares. A inflamação crónica possui, intuitivamente, uma duração mais prolongada (de dias a anos), estando associada à presença de linfócitos e macrófagos no local, proliferação dos vasos sanguíneos, fibrose e necrose tecidual. Não obstante, as duas formas são processos dinâmicos que ocorrem muitas vezes, simultaneamente, havendo múltiplos fatores que influenciam o seu progresso. [2]

Conforme referido anteriormente, os sintomas inflamatórios são desencadeados pelos mediadores químicos, sendo que estes podem derivar do plasma ou de células. Os mediadores derivados do plasma são sintetizados no fígado e incluem os fatores de coagulação, as proteínas do complemento e as proteínas de fase aguda. Estes mediadores circulam no plasma na forma de precursores, tendo de sofrer uma ativação proteolítica para obter as suas propriedades biológicas. Por outro lado, os mediadores derivados de células podem estar armazenados em grânulos intracelulares, sendo secretados em resposta a um estímulo (incluindo-se neste grupo a histamina, a serotonina e enzimas lisossomais), ou podem ser sintetizados *de novo* (prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação plaquetária, óxido nítrico, radicais livres derivados do oxigénio e citoquinas). Os estímulos que desencadeiam a síntese de mediadores podem ser microrganismos ou mesmo proteínas que pertencem ao organismo, como as do complemento, quinina ou da cascata da coagulação. O alvo destes pode ser uma ou mais células alvo, podem atuar em diversos locais, ou mesmo exercer efeitos diferentes consoante o tipo de célula. [1,2]

Os fosfolípidos da membrana celular têm a capacidade de libertar ácido araquidónico (AA) – fatores de iniciação vão interagir com recetores de membrana acoplados a proteínas G, ativando a fosfolipase A2 que hidrolisa os fosfolípidos, resultando assim na libertação de AA – que, através de várias reações, leva à síntese de leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos (TX). A produção de leucotrienos é mediada pela via da lipoxigenase (LOX), a partir do AA. Estes, por sua vez, têm a capacidade de induzir a contração do músculo liso, provocar a constrição das vias aéreas pulmonares e aumentar a permeabilidade microvascular. Por outro lado, a via da cicloxigenase (COX), resulta na síntese de prostaglandinas e tromboxanos. O ácido araquidónico, na presença de oxigénio e heme, interage com a COX, resultando em PGG₂ (endoperóxido cíclico); pela sua atividade

peroxidase, forma-se PGH_2 , porém estes dois compostos são instáveis quimicamente, decompondo-se com uma semivida de 5 minutos. A PGE isomerase e a PGH_2 (através de um sistema endoperóxido redutase) levam à síntese de PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$, respetivamente. A PGD_2 resulta da ação de isomerase ou glutathiona-S-transferase da PGH_2 . As prostaglandinas (como a PGD_2 , PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$) induzem a vasodilatação e broncoconstrição, assim como a função inflamatória da célula. Os tromboxanos (TXA_2 , por exemplo) desencadeiam vasoconstrição, broncoconstrição e promovem a agregação plaquetária. [1,2]

Os anti-inflamatórios não esteroides atuam nos primeiros passos da via da cicloxigenase, impedindo a síntese de PGG_2 e PGH_2 , tendo por consequência a diminuição da resposta inflamatória. [1]

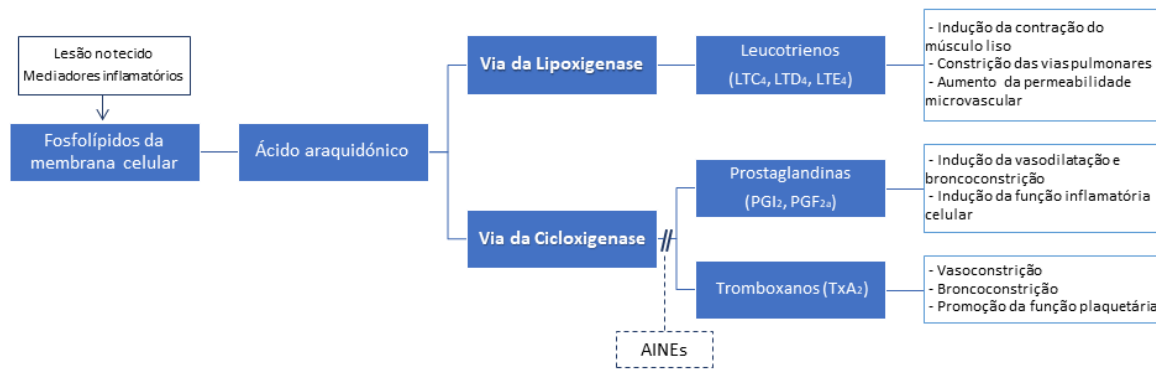


Figura 1 – Vias da Lipoxigenase e da Cicloxigenase e representação do local onde os AINEs exercem a sua ação. Adaptado de [2].

1.1.2. Mecanismos de ação

Como referido, os AINEs atuam na inflamação através de vários mecanismos, sendo que, principalmente, a sua ação resulta da inibição da síntese de prostaglandinas. Outros mecanismos incluem a interferência na adesão dos neutrófilos às células endoteliais, interferência na ativação dos neutrófilos, diminuição da expressão de moléculas sinalizadoras dos locais de migração leucocitária, prevenção da expressão da sintetase induzível do monóxido de azoto, assim como facilitação da apoptose. [3]

A classificação dos anti-inflamatórios, usualmente, é aplicada a fármacos que interferem com o metabolismo do ácido araquidónico (AA), inibindo uma ou mais etapas. De forma oposta aos corticosteroides, que inibem múltiplas vias, os AINEs atuam principalmente na redução da biossíntese de prostaglandinas pela inibição da via da COX. De uma forma geral, estes fármacos não inibem a formação de 5-lipoxigenase e, conseqüentemente, de

leucotrienos, nem a formação de outros mediadores inflamatórios, mas sim de PGG₂ e PGH₂. [1,3]

Após a descoberta das duas isoformas da COX – COX-1 e COX-2 –, o mecanismo de ação e a potencial toxicidade destes fármacos foram também melhor entendidos. A COX-1, expressa em praticamente todos os tecidos do organismo, catalisa a formação de prostaglandinas constitutivas, que medeiam vários efeitos fisiológicos normais, incluindo a hemóstase, a proteção da mucosa gastrointestinal e a proteção do rim de lesões hipotensivas. Pelo contrário, a COX-2 é ativada em tecidos lesionados e inflamados e catalisa a formação de prostaglandinas induzíveis, incluindo PGE₂, associada ao intensificar da resposta inflamatória. Esta isoforma também está associada à termorregulação e à resposta à dor. Assim, pensa-se que a inibição da COX-2 pelos AINEs será responsável pelas suas ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias. Contudo, a inibição concorrente da COX-1 pode resultar em muitos dos efeitos adversos, por exemplo, a ulceração gástrica e a toxicidade renal. Como os AINEs variam na sua forma de inibir cada isoforma da COX, um fármaco que iniba a COX-2 numa concentração mais baixa do que a necessária para inibir a COX-1, é considerado mais seguro. Os AINEs seletivos para a COX-2 surgiram com este conceito. Apesar dos rácios de inibição COX-1: COX-2 destes fármacos terem sido estudados em humanos e animais, é necessária precaução na interpretação dos mesmos, pois podem variar muito dependendo dos métodos de avaliação de seletividade usados. A seletividade das COX aos AINEs também varia de espécie para espécie e os rácios de seletividade reportados para humanos não podem ser diretamente extrapolados para outras espécies. Assim, fármacos com rácios sugestivos de atividade preferencial contra a COX-2 poderiam ter menos efeitos adversos devidos à menor inibição da COX-1. Contudo, apesar de em cães terem sido observados rácios favoráveis para carprofeno, meloxicam, firocoxib e robenacoxib, e rácios desfavoráveis para ácido acetilsalicílico, fenilbutazona e vedaprofeno, surge evidência de que também a inibição da COX-2 pode levar a reações adversas, contrariando deste modo a interpretação dos referidos rácios. [1,3,4]

Estas formas de atuação permitem que os efeitos terapêuticos desejados se manifestem, mas também que, eventualmente, surjam efeitos indesejáveis associados à sua toxicidade, fundamentalmente gastrointestinais, renais e cardiovasculares. [3]

1.2. AINEs utilizados em animais de companhia e sua classificação

Como acontece para outros grupos farmacológicos, os fármacos podem ser classificados de várias formas. No caso dos AINEs, uma delas é de acordo com a sua estrutura química, dividindo-se em ácidos carboxílicos e ácidos enólicos. No primeiro grupo incluem-se os salicilatos (por exemplo, o ácido acetilsalicílico), os ácidos indoleacéticos (ex.: etodolac), as indolinas (ex.: indometacina), os ácidos tiofeneacéticos (ex.: diclofenac), os ácidos 2-arilpropionícos (ex.: carprofeno, cetoprofeno, vedaprofeno), os ácidos antranílicos e as quinolinas. No segundo encontram-se os oxicams e as pirazolonas. Recentemente têm sido introduzidas novas classes de anti-inflamatórios, nomeadamente os inibidores seletivos da COX-2 (COXIBs), e surgido outras formas de categorização. [5]

Assim, um outro sistema passa pela Classificação ATCVet (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system for Veterinary medicinal products*). Este sistema é baseado nos mesmos princípios que o sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) para fármacos de uso humano, englobando todas as moléculas com ação terapêutica e permitindo uma comparação entre os dois. No sistema ATC para a classificação de medicamentos para uso humano, estes classificam-se, geralmente, de acordo com a indicação terapêutica principal da substância ativa. Porém, não se podem classificar fármacos neste sistema apenas tendo em conta a terapêutica. Isto é, em vários dos grupos ATC principais, a ação farmacológica foi associada ao segundo, terceiro ou quarto nível, o que permite que fármacos com um alargado espetro de utilizações sejam incluídos, embora não se especifique a ação principal. A subdivisão pode ser tanto em grupos químicos, quanto farmacológicos, contudo, é dada preferência ao estabelecimento de novos níveis do segundo tipo. Apesar de muitos fármacos terem utilização e aprovação para diversas indicações, geralmente, têm atribuído apenas um código ATC. [6]

Os códigos ATCVet são criados normalmente através da adição da letra Q antes do código ATC humano correspondente, contudo, para fármacos especificamente utilizados em animais, surgiu a necessidade de criar alguns códigos ATCVet adicionais. O sistema de classificação é atualizado anualmente de acordo com mudanças no sistema ATC. [7]

No contexto específico dos animais de companhia, as bases de dados incluem os múltiplos AINEs aprovados. De forma mais concreta, e de acordo com a classificação ATCVet, os AINEs dividem-se em várias categorias, como as butilpirazolidinas (QM01AA), oxicams (QM01AC) e coxibs (QM01AH). Para ter um conhecimento aprofundado acerca dos quais estão aprovados para cães e gatos – as espécies alvo deste estudo –, será necessário pesquisar nas bases de dados disponíveis a nível nacional.

1.3. Importância do uso de AINEs em animais de companhia

Nas últimas décadas, o bem-estar animal ganhou bastante importância, sendo que o número de AINEs aprovados pelas entidades reguladoras acompanhou esta tendência. Conseqüentemente, o controle da dor e inflamação através do uso de AINES, tem-se tornado uma rotina para os animais de companhia. Há, assim, um uso agora disseminado destes fármacos em muitas situações, nomeadamente no período peri-operatório, no tratamento de traumatismos, assim como em patologias do foro músculo-esquelético, agudas e crónicas. [4,5]

Quando se trata do mundo animal, pode ser difícil perceber quando e com que intensidade é sentida dor. Apesar disto, atualmente, já se sabe que fisiologicamente a sentem, por isso, há que extrapolar que também lhes causará desconforto em termos psicológicos. Para perceber mais concretamente até que nível, utilizam-se ferramentas tanto subjetivas (sistemas de pontuação semiquantitativos e escalas visuais análogas), como objetivas (“*Force Plate*”). [5]

De um modo geral, todos os AINEs (exceto o paracetamol) apresentam atividades **antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias**, sendo usados de forma comum no alívio de condições desta natureza, como a osteoartrite em cães. Em quadros de dor mais severa alguns destes fármacos podem ser administrados, como os provocados por tumores ósseos, otites externas ou pancreatite, podendo-se até otimizar a terapia associando um opioide. No perioperatório, têm como vantagem a redução do edema resultante prevenindo problemas subsequentes na zona da lesão, necessitando, porém, de doses mais altas do que para exercer o apenas o efeito analgésico. O uso deste grupo farmacológico é ainda padronizado em situações de dor pós-operatória, sendo considerados tão eficazes quanto os opioides. Os AINEs possuem, contudo, apenas a capacidade de aliviar a sintomatologia, não alterando de forma significativa o progresso patológico. [4,5]

No caso da dor crónica, associada, por exemplo, a artrose ou a neoplasia, os AINEs também são amplamente administrados. Em particular nos cães, a indicação mais comum é no controlo de exacerbações de curta duração ou no controlo contínuo deste tipo de patologias. Estas espécies podem beneficiar de uma redução da dor, melhorias na mobilidade e estabilidade das articulações, redução da atrofia muscular e da possibilidade de reduzir a velocidade de evolução da doença. [5]

Através da sua ação antipirética, os AINEs têm a capacidade de diminuir a temperatura corporal em situações de febre associadas a infeções. A resposta febril geralmente apresenta um efeito benéfico, contudo, a inibição da atividade da PGE₂ no hipotálamo por estes fármacos pode provocar um alívio sintomático, levando a uma recuperação mais rápida dos

hábitos alimentares do animal, especialmente quando em administração concomitante com agentes antimicrobianos. [4,5]

Na Europa são associados à terapêutica antibiótica em doenças respiratórias agudas de gado, podendo reduzir a morbidade através da sua ação antipirética e anti-inflamatória, e assim prevenindo o desenvolvimento de lesões irreversíveis. O efeito dos AINEs no metabolismo dos condrócitos tem sido também explorado, uma vez que, por exemplo, o AAS, o naproxeno e o ibuprofeno são considerados condrotóxicos (por inibição da síntese de proteoglicanos). Outros, como o carprofeno e o meloxicam podem mesmo estimular a produção de cartilagem, dependendo da dose administrada. [4]

Por fim, uma área terapêutica em que se têm vindo a mostrar promissores, é no tratamento e prevenção de neoplasias. Alguns estudos epidemiológicos em humanos mostraram que terapias prolongadas com AINEs se associam a uma redução significativa na incidência de cancro do colon. É sugerido que este efeito seja mediado pela inibição da COX-2, que pode estar aumentada em algumas neoplasias malignas, provocando resistência à apoptose e promoção do crescimento tumoral através da estimulação da produção de fatores de crescimento e da angiogénese. Na medicina veterinária, o piroxicam mostrou reduzir as dimensões de carcinomas de células de transição em cães. Os inibidores específicos da COX-2 mostram-se também úteis como terapia primária ou adjuvante em casos de neoplasias. [4]

De facto, estes fármacos revelam-se importantes em quadros de dor e inflamação, e mesmo noutros, como visto nesta secção, sem despoletar os efeitos adversos (metabólicos, hemodinâmicos e imunossupressores) associados, nomeadamente, aos corticosteroides. Apesar disso, é necessário ter em consideração que, mesmo assim, podem desencadear toxicidade, devendo-se monitorizar a sua utilização. [4]

1.4. Toxicidade dos AINEs em animais de companhia

Uma capacidade que quase todos os tipos de células possuem é a síntese de prostaglandinas. De facto, as PG têm uma presença ubíqua em vários processos, quer fisiológicos, quer patofisiológicos. Desta forma, quando se inibe a sua síntese, neste caso com a administração de AINEs, pode ser desencadeada toxicidade, apesar de os resultados desejados serem terapêuticos. [5]

Efetivamente, todos os AINEs têm potencial para induzir reações adversas, podendo mesmo algumas ser fatais. Reação adversa pode-se definir como “qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal na

profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, na correção ou na modificação de funções fisiológicas”. [8] Muitas destas são dose-dependentes e tipicamente reversíveis após a descontinuação da terapia e administração de tratamento de suporte. As reações adversas mais frequentes e clinicamente significantes ocorrem no trato gastrointestinal, contudo podem acontecer noutros órgãos e tecidos. [4] Neste sentido, serão descritos seguidamente os principais alvos de potencial toxicidade associada a estes fármacos.

- **Trato gastrointestinal;**

A nível gastrointestinal pode ocorrer irritação associada a vômitos, úlceras e erosão da mucosa, conduzindo a enteropatia e melenas. Apesar de a notificação de reações GI graves ser rara, estas podem ser fatais. [5]

A ulceração e a erosão da mucosa podem levar a uma perda de sangue ou plasma para a cavidade peritoneal em quantidade suficiente para desencadear choque hipovolémico, mas também provocar uma rutura na barreira mucosa que permita o acesso da microflora à circulação sistémica, podendo esta ser a causa de um choque endotóxico. Por outro lado, a irritação que o fármaco induz a nível do estômago pode desencadear emese persistente e, consequentemente, perda de fluidos. Este quadro exige tratamento com inibidores da bomba de prótons (omeprazol ou pantoprazol) ou antagonistas seletivos de recetores H₂ (famotidina). Devido à sua atividade citoprotetora e antissecretória gástrica, o misoprostol (análogo sintético da PGE₁) tem-se mostrado eficaz na diminuição do surgimento de lesões gástricas em cães tratados com doses elevadas de ácido acetilsalicílico, mas a sua eficácia ainda é desconhecida quando associado com os restantes AINEs. Um AINE em dose “ulcerogénica” reduz a concentração de PG na mucosa, diminuindo a secreção do muco protetor, alcalino e viscoso que serviria de revestimento nos tecidos, devido à inibição da COX-1. Também a secreção gástrica é diminuída por este motivo, assim como a acidez diminui e ocorre vasodilatação local. [5,9]

A COX-2 tem revelado funções na defesa da mucosa gastrointestinal pela manutenção da integridade da mucosa e na cicatrização de úlceras, devido ao aumento da sua expressão nas margens da lesão e consequente proliferação do epitélio celular, assim como aumento da expressão de fatores de crescimento. Tanto os inibidores seletivos da COX-2, como os não seletivos demonstraram inibir, na mesma extensão, a angiogénese através da ação direta nas células endoteliais, contribuindo para um atraso no tempo de regeneração do tecido ulcerativo. [5,10]

Para além da COX, também os neutrófilos podem ser relevantes na toxicidade GI dos AINEs, pois estes fármacos aumentam a adesão dos neutrófilos ao endotélio mucoso

vascular. Por outro lado, os anticorpos monoclonais, bloqueadores da adesão dos leucócitos, diminuem a gravidade das reações adversas GI induzidas pelos referidos fármacos. Em animais neutropénicos, a gastropatia também é reduzida. A lesão da mucosa pode surgir após a adesão de neutrófilos ao endotélio, libertando radicais livres derivados do oxigénio, assim como proteases. A adesão dos neutrófilos também pode levar a uma obstrução capilar, resultando na redução do fluxo sanguíneo da mucosa e, por fim, em hipoxia. Apesar disto, existem dados que contrariam o papel destas células sanguíneas na toxicidade gastrointestinal derivada dos AINEs. [5]

Um outro mecanismo indutor de gastrotoxicidade dos AINEs envolve a redução da formação do radical livre NO (óxido nítrico). O NO, sendo um vasodilatador, tem a capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo gástrico, assim como manter a integridade da mucosa e do epitélio gástrico. Por outro lado, associado à utilização de AINEs, o óxido nítrico consegue bloquear ou compensar a redução no fluxo sanguíneo da mucosa e inibir a adesão dos neutrófilos ao endotélio vascular. Tendo em conta estas propriedades, propôs-se a adição de um grupo dador NO, através de uma ligação éster, a um AINE, de forma a reduzir os efeitos tóxicos gastrointestinais causados pelos últimos. Assim surgiram os CINODs (inibidores da ciclooxigenase dadores de óxido nítrico, do inglês, *Cyclo-Oxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donating Drugs*), uma nova classe de fármacos que associa a atividade anti-inflamatória e analgésica do AINE correspondente, com os efeitos gastroprotetores derivados da libertação do grupo NO – aumento dos fluxos sanguíneos gástricos e intestinais, inibindo a isquemia e a hipoxia. Um exemplo destas substâncias é o naproxinod (NO-naproxeno), que administrado a ratos, duas vezes por dia durante 18 dias, demonstrou um menor dano a nível gástrico do que o naproxeno isolado. [5,11,12]

Por fim é, ainda de referir que a gastrotoxicidade dos AINEs pode derivar do desvio do ácido araquidónico para a via da lipoxigenase (uma vez que as vias da COX estão inibidas), dando origem ao leucotrieno B₄ (LTB₄) e a cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Estes metabólitos podem desencadear danos gástricos e ulceração, nomeadamente através da indução de lesões microvasculares e vasoconstrição, levando a uma degradação da barreira mucosa, estimulação da secreção ácida e, ainda, produção de Interleucina 1 e citocinas pró-inflamatórias. [5,13]

Para minimizar este tipo de toxicidade pode-se recorrer a abordagens como a administração do fármaco na alimentação ou com água, reduzindo assim a concentração de fármaco que entra em contacto com a mucosa gastrointestinal. Com as doses recomendadas, no cão, existe uma tendência para maior incidência e gravidade de efeitos tóxicos gastrointestinais com flunixinina e cetoprofeno; por outro lado, o carprofeno e o firocoxib apresentam uma melhor tolerância. De forma global, a literatura relativa ao ser humano demonstra um

melhor perfil de segurança gastrointestinal para os inibidores seletivos da COX-2, comparando com os não seletivos. Apesar disto, nem em humanos, nem em animais, se pode isentar esta classe de AINEs de reações adversas GI, especialmente com doses elevadas. [5]

- **Rim;**

Com as doses recomendadas de AINEs, geralmente, não ocorre nefrotoxicidade em animais saudáveis e normotensos com livre acesso a água potável. Por outro lado, dados de Farmacovigilância revelam uma incidência muito baixa de toxicidade a este nível em cães, com a administração de carprofeno e mavacoxib. No caso de gatos saudáveis, nem ácido tolfenâmico, nem vedaprofeno (administrados uma vez por dia, durante 14 dias) levaram a nefrotoxicidade demonstrável. [5]

No contexto da fisiologia renal, as prostaglandinas têm funções importantes, nomeadamente na regulação da filtração glomerular, libertação de renina e reabsorção do sódio tubular. Tanto a isoforma 1 como a 2 da COX se encontram presentes a nível intrarrenal, apresentando algumas diferenças entre espécies. Especificamente no caso do cão, é na mácula densa, na porção ascendente da ansa de Henle e nas células intersticiais, que a COX-2 é expressa constitutivamente. A via da COX regula a homeostasia renal através de três principais mecanismos: 1) *feedback* glomerulotubular que estabiliza a taxa de filtração glomerular (TFG); 2) resposta à redução da entrada (*intake*) de água ou ao aumento da perda de água; e 3) resposta à entrada aumentada de sódio. [5]

Efetivamente, os produtos da COX (possivelmente de ambas as isoformas) encontram-se envolvidos na autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da TFG, em resposta a uma redução da pressão arterial e/ou da depleção de fluidos e sódio. Por um lado, quando são detetadas elevadas concentrações de cloro pela mácula densa, é libertado um sinal que leva à constrição da arteríola aferente e a TFG é reduzida. Por outro lado, quando as concentrações de cloro detetadas pela mácula são baixas, é secretada PGE₂, PGI₂ e óxido nítrico. Estes sinalizam as células da arteríola aferente, levando-as à libertação de renina e, por consequência, à síntese de angiotensina I e, posteriormente angiotensina II, provocando a constrição da arteríola eferente, o que eleva a TFG. Subsequentemente, a angiotensina provoca a libertação de aldosterona no córtex adrenal, o que promove retenção de sódio e secreção de potássio. De outro modo, sob condições de privação de água, ocorre uma sobre-regulação da COX-2 na medula renal. Se, neste contexto forem administrados AINEs, existe a possibilidade de as células intersticiais sofrerem apoptose, desencadeando um quadro de necrose papilar renal. [5]

Para além disto, a porção ascendente da ansa de Henle transporta 25% do sódio filtrado, sendo que as células presentes nesta zona expressam COX-2 e libertam PGE₂. Se as concentrações de sódio forem aumentadas, a COX sofre uma sobre-regulação. Neste sentido, a administração de AINEs vai atenuar a resposta natriurética normal, aumentando a tendência de desenvolvimento de edema. Assim, considerando estes processos e o impacto que a administração de AINEs pode ter, algumas das potenciais reações adversas renais deste grupo de fármacos passam pela retenção de sódio (levando a edema), redução da TFG e hipertensão sistémica. [5]

Algumas das reações tóxicas dos AINEs podem ser explicadas através do bloqueio dos efeitos nefroprotetores conferidos pelas PG que são libertadas intrarrenalmente, tendo mesmo havido várias notificações de falha renal aguda com doses recomendadas de flunixinina, após a recuperação da anestesia no cão. Por este motivo, é recomendada a restrição da utilização de alguns AINEs no momento do pós-operatório, enquanto a pressão sanguínea e os fluidos não tenham sido repostos. [5]

Em situações fisiológicas ou patológicas como hiponatremia, depleção de fluidos e hipotensão, diabetes mellitus e função adrenocortical diminuída, as isoformas da COX podem manter a perfusão renal, TFG e função tubular. Apesar disso, todos os AINEs administrados nestas condições apresentam o potencial de provocar efeitos previamente referidos, como edema, TFG reduzida, hipercalemia e hipertensão. [5]

Este grupo de fármacos pode ainda interagir com outros, como os diuréticos da ansa (a terapêutica crónica com furosemina e carprofeno concomitantemente pode levar a uma redução reversível da TFG, em cães). Quando são administrados fármacos nefrotóxicos devem ser tidas em consideração as potenciais complicações da administração juntamente com AINEs. [5]

É de referir também que, geralmente, os cães e gatos que desenvolvem patologia renal têm uma idade avançada e vários problemas de saúde, como a osteoartrite, que necessita de tratamento sintomático através de AINEs. Apesar disso, foi demonstrada a sobre-regulação da COX em gatos com patologia renal na generalidade do rim, não se verificando uma associação entre proteinúria e a intensidade com que a enzima era expressa. Isto permite sugerir que a sobre-regulação da COX pode não se encontrar associada à doença renal progressiva, no gato. No caso específico da gravidez e dos neonatos, existe alguma apreensão com o uso destes fármacos, uma vez que os mecanismos de eliminação de fármacos (tanto renal, como hepático) se encontram imaturos. [5]

- **Fígado;**

Com doses clínicas de AINEs, a hepatotoxicidade é rara. Contudo, o carprofeno pode desencadear uma complicação rara no cão – necrose hepática aguda – sendo a predisposição maior no Labrador e nas raças relacionadas. Após descontinuação do fármaco, os sinais e alterações bioquímicas a nível hepático desaparecem. [5]

- **Sistema cardiovascular e sangue;**

Os principais eicosanóides que desempenham funções locais nos vasos e células sanguíneas são o tromboxano A₂ (TXA₂) e a prostaciclina (PGI₂) (vasodilatador e antiagregante plaquetário). Neste sentido, o sistema que integra o TXA₂ com a PGI₂ tem a capacidade de manter um equilíbrio da homeostase podendo, contudo, ser alterado pelos inibidores seletivos da COX-2, levando à elevação da tensão arterial e a uma maior tendência para a coagulação (formação de coágulos). [5]

Na medicina humana, tem sido explorado o possível risco de a inibição da COX-2 resultar em eventos cardiovasculares, como a formação de trombos e a ocorrência de enfarte do miocárdio. Apesar da existência de vários ensaios clínicos que investigaram este efeito, os resultados não são consistentes – o risco cardiovascular relativo mostrou-se aumentado com inibidores seletivos da COX-2, mas os efeitos cardiovasculares só surgiram após terapêutica contínua durante 18 meses ou mais. Este tipo de toxicidade relativo aos inibidores seletivos da COX-2 em humanos também indica ser dose-dependente, podendo o risco relativo não ser aumentado quando administradas doses mais baixas. Contudo, também não está claramente definida a relevância destes ensaios em humanos para as espécies veterinárias, sendo que os ensaios a nível veterinário existentes indicam uma relação benefício-risco positiva. [5]

O **ácido acetilsalicílico** diferencia-se de outros AINEs uma vez que a sua ação (inibição da COX) é irreversível, levando ao bloqueio da síntese de tromboxano A₂ e, consequentemente, a um efeito antiagregante plaquetário. Quando se administra este fármaco, deve-se ter em consideração o potencial para a inibição da hemóstase e aumento da duração de hemorragias, mesmo quando em baixas doses; com outros AINEs, este efeito deve ser tido em conta com doses elevadas. Com **fenilbutazona** foram relatadas discrasias sanguíneas em estudos com cães, não se tendo conhecimento se terá relação com a dose ou se são idiossincráticas, contudo estas foram detetadas também em equinos, com o mesmo fármaco. [5]

Outro exemplo específico é o do **paracetamol** que, apesar de bem tolerado pelo trato GI, é tóxico nos gatos. Os felinos apresentam uma deficiência na atividade da enzima glucoronil transferase, levando a uma reduzida capacidade para metabolizar através da conjugação com ácido glucurónico. Por outro lado, são sintetizados metabolitos tóxicos que sobrecarregam o sistema de “scavenging” da glutatona, resultando em meta-hemoglobinemia (uma elevação dos níveis de meta-hemoglobina no sangue) e, em casos mais raros, necrose hepática. Como antídotos são recomendadas substâncias antioxidantes, como a vitamina C ou N-acetilcisteína; o fármaco cimetidina, antagonista H₂ e inibidor enzimático microsomal hepático, pode também ser recomendado para inibir a formação de metabolitos tóxicos. No cão, podem surgir sinais de toxicidade semelhantes com altas doses do fármaco. [5]

- **Sistema reprodutor;**

A ovulação, fertilização e implantação do blastocisto envolvem a presença de prostanoídes, sendo que, ratinhos que não expressem COX-2, não conseguem efetuar estes processos normalmente. Nas fases iniciais da gravidez também esta enzima se encontra presente no epitélio do útero, devendo estar envolvida na implantação, angiogénese e parto. A COX-1 tem um possível papel no decorrer do início do parto, assim como nas contrações uterinas e na dilatação do cérvix. Por outro lado, a COX-2 é induzida por citocinas da membrana decídua, do trofoblasto ou fetal, sintetizando prostanoídes que suportam as contrações do miométrio e o amadurecimento do cérvix, levando à expulsão do feto. Assim, tendo em consideração as funções referidas da COX, são de prever possíveis efeitos tóxicos com a administração de AINEs a nível reprodutivo, como por exemplo, atraso no parto. A nível da função testicular, os efeitos destes fármacos ainda não foram extensivamente estudados, existindo alguns resultados contraditórios. Numa avaliação realizada com ratos, os níveis de COX-1, PGE₂ e PGF_{2a} revelaram-se significativamente diminuídos após administração de naproxeno sódico e meloxicam. A análise histopatológica mostrou danos nos túbulos seminíferos e diminuição do número e motilidade de espermatozoides. O mecanismo de toxicidade induzido por estes fármacos pode estar ligado à inibição da síntese de prostaglandinas; a indução de *stress* oxidativo pode ser considerada um fator secundário. [5,14]

- **Ossos, tendões e ligamentos;**

Os AINEs podem afetar a cicatrização dos tecidos moles e de fraturas, devido às funções que os produtos da COX-2 têm na resolução da inflamação aguda. [5]

- **Respiração;**

Um estudo em humanos com asma demonstrou que, ao administrar AAS e outros AINEs, se desenvolveu *stress* respiratório. Provavelmente este efeito resulta do aumento da produção de leucotrienos broncoconstritores, devido ao AA ser deslocado para a via da lipoxigenase. [5]

- **Pele;**

Ocasionalmente foram notificadas reações cutâneas, como urticária, *rash* e angioedema. Os mecanismos que levam a estes efeitos não estão bem definidos, mas possivelmente estará envolvida uma reação de hipersensibilidade relacionada com o alto grau de ligação às proteínas plasmáticas. [5]

- **Sistema Nervoso;**

A presença constitutiva da COX-2 nos corpos celulares dos neurónios e dendrites a nível cerebral, assim como as funções regulatórias das PG na temperatura corporal, hiperalgesia e no desenvolvimento neuronal, levam à hipótese de que a administração de AINEs possa desencadear toxicidade no sistema nervoso. Apesar disto, verifica-se uma maior incidência nos sistemas referidos anteriormente. [5]

De uma forma generalizada, é de referir que as manifestações clínicas da toxicidade não surgem na grande maioria dos animais com as doses recomendadas de AINEs, mas sim em situações de administração acidental, dose excessiva ou interações medicamentosas. Outros fatores a considerar passam pela baixa taxa de notificação de reações adversas, assim como a disponibilidade não sujeita a receita médica nas farmácias e parafarmácias de determinados AINEs, o que pode levar a casos de toxicidade grave, devido à falta de literacia relativa aos perfis farmacológicos e toxicológicos dos fármacos por parte dos donos. [5]

2. Contextualização e objetivos

Atualmente, o panorama das famílias portuguesas encontra-se alterado – existem mais cães e gatos, do que crianças. Dados do estudo GFK *Track.2Pets* (2015) mostram que “cerca de dois milhões de lares portugueses (54%) possuem pelo menos um animal de estimação”, mas ainda que, em 10% das famílias, habitam cães e gatos. Foi também determinado que os animais de companhia são, cada vez mais, tratados como um membro da família (como filhos, em muitos casos), sendo-lhes atribuídos sentimentos e características humanas pelos seus donos. [15]

De facto, estima-se que, em 2020, na União Europeia, 88 milhões (38%) de agregados familiares tinham pelo menos um animal de estimação, com uma população de mais de 89 milhões de cães e 110 milhões de gatos na Europa. Em Portugal, no mesmo ano, encontram-se registados no SIAC (Sistema de Informação de Animais de Companhia) mais de 2 milhões e 300 mil cães, mais de 360 mil gatos e 1400 furões. O registo de animais neste sistema tem vindo a aumentar, mostrando um crescente interesse pelo cumprimento dos deveres dos seus titulares, mas também um maior número de animais adotados. Durante a pandemia de COVID-19, nomeadamente durante o confinamento, verificou-se uma maior procura de animais de companhia para adotar ou adquirir, não só para atenuar a solidão, como devido ao aumento do tempo passado em casa. Como implícito na designação, os animais de companhia têm mesmo a capacidade de “fazer companhia”, mas ainda conceder equilíbrio emocional, reduzir a solidão, dar um propósito à vida – cuidar do cão ou gato –, e o desenvolvimento de uma maior resiliência, fator que se mostra relevante contra o surgimento de patologias do foro mental. [16–19]

Por outro lado, a associação *Animalife* levou a cabo um inquérito a “mais de 200 associações de proteção animal sobre o impacto da pandemia”, com resultados que revelam uma taxa de abandono entre os 10 e 20%, admitindo 20% das associações que tenha havido um crescimento de 30% nesta taxa. As principais justificações apontadas para o aumento do abandono de animais passam pelas dificuldades económicas, nomeadamente em situações de desemprego, e por uma “maior dificuldade no acesso a bens e serviços de primeira necessidade, como alimentação ou tratamentos médico-veterinários”. O aumento do número de mortes associado à doença provocada pelo Sars-Cov-2, levou ainda a que muitos animais de pessoas que viviam sozinhas ficassem sem proteção. [20]

Com o aumento dos cuidados, os animais atingem uma idade mais avançada sofrendo as consequências do envelhecimento, nomeadamente perdas de audição e visão, patologias cardíacas, renais, hepáticas, cancro ou artrose. Estas situações requerem tratamento veterinário, sendo que existem diversas opções terapêuticas, entre elas, nomeadamente

para a artrose, os AINEs. [21] Estes medicamentos têm um enorme potencial terapêutico, mas como todos os fármacos, podem gerar toxicidade.

Deste modo, o objetivo do trabalho de investigação que se apresenta é reunir a informação já conhecida, mas também a que tem vindo a surgir recentemente, no âmbito da toxicidade dos AINEs com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal e cujas espécies alvo são o cão e o gato, na prática da medicina veterinária. Para além disto, pretende-se recolher outros dados relativos, por exemplo, às doses terapêuticas e doses tóxicas destes fármacos, assim como medidas que se devem tomar em caso de intoxicação.

3. Métodos

Para a realização do estudo dos efeitos tóxicos de AINEs em animais de companhia efetuou-se uma pesquisa em várias bases de dados, designadamente, *PubMed*, *Web of Science* e *Google Scholar*, utilizando termos relacionados com a temática, em inglês. Entre estes termos, destacam-se “*non-steroidal anti-inflammatory drugs*”, “*veterinary drugs*”, “*adverse effects*”, “*toxicity*” e “*therapeutic indication*” combinados com operadores booleanos. Posteriormente, quando a pesquisa se focou nos fármacos, foi efetuada a partir de 2010 e através da nomenclatura destes, associada a alguns dos termos anteriores e às espécies alvo (exemplo: “*carprofen AND (cat OR dog) AND toxicity*”). Os resumos dos artigos foram depois analisados de forma a compreender se continham evidência de reações adversas aos fármacos em estudo.

Utilizou-se, adicionalmente, a Base de Dados de Medicamentos Veterinários “*MedVet*”, (disponível em <https://medvet.dgav.pt/>), assim como o “*SimposiumVet*” (disponível em <https://www.simposiumvet.pt/>). Estas plataformas nacionais permitem o acesso a informações detalhadas sobre os medicamentos, nomeadamente ao Resumo das Características do Medicamento Veterinário (RCMV), formulações, assim como as dosagens disponíveis. Através destas, foi possível perceber quais os AINES autorizados em Portugal para uso em animais de companhia, mais especificamente em cães e gatos.

Em relação à Base de Dados “*MedVet*”, é de referir que foi alvo de uma reestruturação profunda por parte da DGAV, em colaboração com a *Simposium Digital HealthCare*[®], durante o ano civil de 2020, deixando assim de disponibilizar várias funcionalidades de pesquisa, como pela classificação ATC, pelo menos até ao momento em que a recolha dos dados foi efetuada. Atualmente, esta plataforma permite que se pesquise por substância ativa, nome comercial, espécie alvo ou Titular de AIM, sendo que através da pesquisa avançada se pode selecionar o regime de dispensa (MSRMV) e o Titular de AIM.

No que diz respeito ao “*SimposiumVet*”, esta é uma plataforma direcionada aos profissionais de saúde animal, sendo também aberta a farmacêuticos e estudantes através de um registo obrigatório. Assim, é disponibilizada informação sobre os medicamentos de uso veterinário (MUV), produtos de uso veterinário e biocidas comercializados em Portugal, assim como os seus RCMV, guidelines e ainda artigos científicos relevantes para a área.

Para além das fontes anteriormente referidas, foram consultados os boletins de Farmacovigilância Veterinária da EMA e da DGAV. A pesquisa foi efetuada no período compreendido entre junho e julho de 2021, contudo, apenas em julho e agosto do mesmo ano foram disponibilizados alguns dos RCMV na plataforma “*MedVet*”.

4. Resultados e Discussão

O objetivo deste trabalho de investigação passou pela revisão da informação existente relativa aos efeitos tóxicos provocados por AINEs, em cães e gatos. Para tal, foram consultadas as bases de dados referidas anteriormente (“*MedVet*” e “*SimposiumVet*”) e determinados quais são os fármacos, aprovados em Portugal, pertencentes a esta classe. Posteriormente, foi recolhida informação presente nos RCMV de cada fármaco e confrontada com dados da literatura disponível ao momento.

Desta forma, nesta secção, são apresentados os fármacos estudados, sendo feita uma caracterização individual, apresentadas as reações adversas e de toxicidade, assim como as doses para obter o efeito terapêutico e as que desencadeiam toxicidade. Os fármacos encontram-se organizados de acordo com a classificação ATCVet. Todos os AINEs apresentados carecem de Receita Médico-Veterinária (RMV).

Doravante, quando referida a frequência do surgimento de reações adversas medicamentosas, serão utilizadas as designações definidas por convenção:

- “Muito frequente (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento);
- Frequente (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- Pouco frequentes (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados);
- Raros (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados);
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados)”.

É ainda de referir que, de forma geral, todos os RCMV dos medicamentos apresentados de seguida contêm a indicação de que não devem ser administrados durante os períodos de gestação ou lactação. São referidas também como contraindicações a hipersensibilidade às substâncias ativas ou a excipientes, perturbações gastrointestinais, hepáticas, cardíacas, renais e hemorrágicas; é de evitar a administração em animais desidratados, hipovolémicos ou hipotensos, uma vez que o risco de toxicidade renal pode aumentar. Cada medicamento refere a idade ou peso corporal mínimos para a sua administração, assim como uma adverte para uma maior monitorização em animais idosos.

Relativamente a interações medicamentosas, não se devem administrar concomitantemente com fármacos potencialmente nefrotóxicos, glucocorticoides, diuréticos, anticoagulantes, antibióticos aminoglicosídeos, substâncias com forte ligação às proteínas plasmáticas e outros AINEs, sendo que com estes deve ser mantido um intervalo de segurança de 24 horas.

Os Boletins de Farmacovigilância referentes a Portugal encontram-se disponíveis na página da DGAV, contudo entre 2010 e 2021, apenas são apresentados os de 2017, 2018 e 2019. Nestes, não são descritos os possíveis eventos adversos dos AINEs, nem se faz distinção entre espécies. Considerando isto, entre 1996 e 2016 existiram 20 notificações relativas a este grupo farmacológico (correspondentes a 2,09%), mas como em 2017 não foram notificadas possíveis reações adversas, no intervalo de 1996-2017, a percentagem desceu para 1,81% [22]. Em 2018 houve 1 notificação (0,72%), levando novamente a uma descida na percentagem entre 1996-2016 (1.69%) [23]; em 2019 ocorreram 2 notificações (0,85%) [24], mas como o boletim relativo a 2020 não se encontrava disponível à data da recolha destes dados, não se pode fazer uma comparação com os dados anteriores. Apesar de a frequência de relatos de reações adversas neste grupo ser baixa, a frequência geral das notificações recebidas pela DGAV tem aumentado – de 44 notificações em 2010 para 236 em 2019). [24]

A EMA disponibiliza também Boletins anuais de FV, encontrando-se atualizados até 2019. Nos Boletins de 2010 e 2011 é referido que aproximadamente 30% das notificações desses anos são relativas ao uso de AINEs, contudo, como os dados também não permitem distinguir entre espécies, enquadram-se nesta percentagem tanto animais de companhia, como animais produtores de alimento [25,26]. Nos restantes Boletins são mencionadas situações específicas para vários fármacos, nomeadamente meloxicam, robenacoxib, mavacoxib, cimicoxib e grapiprant, explicitadas de seguida, nas respetivas secções.

4.1. Butilpirazolidinas

4.1.1. Fenilbutazona

4.1.1.1. Caracterização do fármaco

No mercado português, este fármaco é disponibilizado apenas sob o nome Phenylarthrite® 200 mg/mL solução injetável para cães, sendo o seu Titular de AIM a Vetoquinol. Segundo o RCMV, encontra-se indicado em situações de artrite, tendinite, reumatismo articular e muscular, processos congestivos, hipertermia, golpe de calor e em complicações inflamatórias de processos traumáticos ou infeções microbianas graves. [27]

A fenilbutazona possui uma elevada atividade anti-inflamatória, antirreumática, analgésico e antipirética. Como é um derivado da pirizolidina, o seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese de prostaglandina H e prostaciclina, intervindo na fase mais precoce da inflamação, diminuindo a permeabilidade vascular, o edema e a diapedese. A metabolização é através de hidroxilação a nível hepático, sendo excretado 2% do produto na urina, quando são administrados 2 g para 450 kg. [27,28]

4.1.1.2. Toxicidade em animais de companhia

No RCMV do fármaco não são mencionadas reações adversas específicas, sendo apenas referido na secção da sobredosagem que fenilbutazona pode provocar **depressão do SNC, cólicas, diarreia, melena, hemorragias petequiais das membranas mucosas, erosões e úlceras do aparelho oral e gastrointestinal, necrose papilar renal e morte**. Se ocorrerem distúrbios gastrointestinais ou falta de apetite durante o tratamento, este deve ser interrompido. [27]

É de referir ainda que o fármaco tem potencial para interagir com outros, como penicilinas, sulfamidas, ácido acetilsalicílico e anticoagulantes cumarínicos, mas também que, devido à ligação às proteínas plasmáticas, pode ocorrer competição com fármacos administrados concomitantemente. De facto, foi demonstrado que, em cadelas, o volume de distribuição do tiopental, assim como o tempo de semivida, foram elevados com a administração de fenilbutazona, uma vez que a forma livre do fármaco anestésico se encontra aumentada, devido à competição referida anteriormente. Isto resulta numa distribuição do fármaco mais rápida para o tecido cerebral e, conseqüentemente, numa maior duração do seu efeito anestésico. [27,29,30]

Na secção 1.4. referiram-se as discrasias sanguíneas como um efeito tóxico da fenilbutazona. Neste sentido, Kritsepi-Konstantinou *et al.* (2016) refere que a administração repetida ou prolongada de fármacos específicos pode levar a neutropenia devida à supressão da medula óssea, sendo que a fenilbutazona se encontrará relacionada com uma toxicidade idiossincrática. [31] Por outro lado, foram reportadas anteriormente situações de agranulocitose transitória que surgem duas semanas após o início do tratamento e se resolvem com a descontinuação do fármaco. Este efeito pode ser mediado pelo sistema imunitário, ou pela supressão da divisão celular na medula. Existe ainda evidência de casos de cães que desenvolveram anemia aplástica (após vários meses de terapêutica com fenilbutazona), de necrose da medula óssea e de mielofibrose [32], contudo, estas reações não se encontram descritas no RCMV.

4.1.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A administração deve ser realizada por via IV de forma lenta ou pela via IM profundamente na massa muscular, sendo a dose terapêutica **1 mL/kg** q 24h, durante 6 dias. Em caso de necessidade podem ser administradas doses para consolidar os resultados da terapêutica, após 1 a 2 semanas. Se após 6 dias não se verificar melhorias, não se deve aumentar a dose prescrita, nem a duração do tratamento. [27]

4.2. Oxicams

4.2.1. Meloxicam

4.2.1.1. Caracterização do fármaco

A nível nacional, o meloxicam apresenta-se sob diversos nomes comerciais – nomeadamente, Acticam® (Ecuphar NV), Adocam® (Calier Portugal, S.A.), Inflacam® (Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.), Loxicom® (Norbrook Laboratories Ltd), Melosus® (CP-Pharma Handelsgesellschaft MbH), Meloxidolor® (Le Vet Beheer B.V.), Meloxidyl® (Ceva Saúde Animal), Meloxoral® (Le Vet Beheer B.V.), Metacam® (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) e Rheumocam® (Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.) – e formulações – comprimido, comprimido mastigável, suspensão oral e solução injetável. Segundo os RCMV, em cães e gatos, encontra-se aprovado para o alívio da inflamação e dor provocadas por patologias músculo-esqueléticas agudas e crónicas, assim como diminuição da dor e inflamação pós cirúrgica (cirurgia ortopédica, em cães, ovariectomia, em gatas, e cirurgia dos tecidos moles, em ambos). Destinado a felinos, existe sob a forma de suspensão oral na dosagem de 0,5 mg/mL e solução injetável nas dosagens de 2 mg/mL e 5 mg/mL. Para caninos, encontram-se disponíveis comprimidos mastigáveis de 1 mg e de 2,5 mg, suspensões orais de 0,5 mg/mL e 1,5 mg/mL e soluções injetáveis de 5 mg/mL. [33–42]

O fármaco pertence ao grupo dos oxicam e atua através da diminuição da síntese de prostaglandinas, pela inibição da COX. Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram uma maior inibição da COX-2, comparativamente à COX-1. O meloxicam diminui também a infiltração leucocitária no local da inflamação e, em menor extensão, a agregação trombocitária induzida pelo colagénio. [33–42]

Quando administrado por via oral, o meloxicam é completamente absorvido, atingindo-se concentrações plasmáticas máximas entre 4,5h e 7,5h (dependendo da formulação). Verificou-se que, em felinos em jejum, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 3 horas; se a administração for pós-prandial, a absorção pode ser retardada. Seguindo um regime de dosagem recomendado, no segundo dia de terapêutica as concentrações plasmáticas de fármaco são estáveis. Administrado por via SC, a biodisponibilidade é completa e as concentrações máximas no plasma são atingidas 1,5 horas (felinos) ou 2,5 horas (caninos), após a injeção. A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 97%. Todos os metabolitos de meloxicam se mostraram farmacologicamente inativos, sendo eliminado maioritariamente através das fezes (75%) e o restante pela via urinária, com um tempo de semivida de 24 horas. [33–42]

4.2.1.2. Toxicidade em animais de companhia

Considerando os RCMV, as reações adversas mais frequentemente notificadas com a utilização de meloxicam são **perda de apetite, vômitos, diarreia, sangue oculto nas fezes, apatia e insuficiência renal**. Em casos mais raros verificou-se **diarreia hemorrágica, hematêmese, ulceração gastrointestinal e aumento das enzimas hepáticas**. Estas reações normalmente são transitórias, ocorrendo mais na primeira semana de tratamento e desaparecendo quando se interrompe a administração do fármaco. Apenas casos muito raros mostraram um desenvolvimento grave ou que levasse à morte. A margem terapêutica do meloxicam é estreita em gatos, podendo surgir sinais clínicos de toxicidade mesmo em níveis de sobredosagem baixos. Se ocorrer sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático. [33–42]

De referir que, durante o período de pós comercialização, foram relatados casos muito raros de reações anafilactóides graves e, por vezes, fatais, que devem ser tratadas sintomaticamente. [33–42]

No Boletim de FV Veterinária da EMA de 2017 foram recomendadas alterações no RCMV da suspensão oral de Metacam® para cães, relativas ao procedimento de medição da dose a administrar. É assim recomendado que as seringas tenham uma dimensão que as permita introduzir no frasco, e que disponham de uma escala com o peso corporal em kg que corresponda à dose de manutenção. Para cães com peso inferior ou superior a 10 kg devem ser disponibilizados dois tipos de seringa, uma menor e outra maior. [43] Esta informação encontra-se no RCMV do fármaco e permite uma maior eficiência no momento da medição da dose, reduzindo ainda a possibilidade de erros que poderiam levar a sub- ou sobredosagens. O Boletim de 2019 remete para a mesma questão, mas também para a necessidade de monitorização de sobredosagens adicional em cães de pequeno porte. [44]

Relativamente aos dados presentes na literatura, em concordância com os dados do RCMV, encontram-se vários relatos de toxicidade gastrointestinal. Mabry *et al.* (2021), após a determinação da prevalência de erosões da mucosa GI com o uso crónico de AINEs (entre os quais, meloxicam) em cães, sugere que esta, em níveis subclínicos, é mais elevada que o esperado. Isto pode ditar uma precaução adicional na utilização do fármaco em casos de animais com predisposição para a ulceração GI. [45] Outros estudos, embora não diretamente com o objetivo de investigar efeitos adversos do fármaco, revelaram reações potencialmente provocadas pelo meloxicam, como é o caso de Cozzi *et al.* (2013), em que cinco cães apresentaram casos considerados graves com diarreia e vômitos, Gruen *et al.* (2015) relatou três casos de gatos com vômitos e um episódio convulsivo, Teixeira *et al.* (2013) relatou uma alta incidência de vômitos quando administrado meloxicam em cães e no estudo de Mullins *et al.* (2012) um dos cães apresentou hematoquezia ligeira. [46–49]

Em KuKanich *et al.* (2021) um dos gatos com doença renal crónica a que foi administrado meloxicam apresentou sinais de toxicidade GI intermitentes (sendo que os parâmetros analíticos renais se encontravam equilibrados), como perda de peso e obstipação, mas também inapetência e letargia. Quando a resposta ao tratamento de suporte aplicado deixou de se verificar, o animal foi eutanasiado. A autópsia revelou pancreatite ligeira e nefrite intersticial moderada. [50]

Por outro lado, Hicks *et al.* (2011) determinou que vários AINEs *in vitro*, entre os quais meloxicam, provocam um aumento na condutância elétrica e permeabilidade do manitol em tecido gástrico canino, sugerindo que o fármaco pode comprometer tanto a integridade, como a função barreira da mucosa em cães. [51] Ainda neste sentido, o estudo de Roskar *et al.* (2010) em cães da raça Beagle mostrou que o meloxicam alterou a permeabilidade GI e levou a uma depleção da produção de prostaglandinas, mas também que o misoprostol pode prevenir estes efeitos. [52]

Elfadadny *et al.* (2021) identificou eventos adversos e alterações hematológicas em cães com úlceras gástricas induzidas por meloxicam. No grupo de animais a que foi administrado o fármaco (0.2 mg/kg PO q 24h, durante 15 dias consecutivos), observou-se falta de apetite ligeira em dois cães, que evoluiu para anorexia em seis; outros cinco animais manifestaram sinais de dor abdominal, até ao final dos 15 dias. No último dia de administração do fármaco observaram-se vômitos, em quatro cães, e melena, noutros quatro. Após observação da mucosa gástrica dos animais em estudo aos 10 dias de administração do fármaco, todos apresentavam erosão superficial da mucosa e uma coloração vermelha escura. Aos 15 dias de estudo, as lesões de todos os cães evoluíram para úlceras profundas atingindo a camada submucosa e com um centro castanho escuro (sugerindo a existência de coágulos sanguíneos secos). No mesmo grupo foi observada diminuição da concentração de hemoglobina, contagem de eritrócitos e hematócrito, mas também aumento da gastrina sérica. [53]

Ainda no sentido das alterações hematológicas, é de referir que Mullins *et al.* (2012), através da análise PFA-100¹, observou um aumento do tempo de fecho com a administração de meloxicam (0,2 mg/kg PO no 1º dia, seguido de 0,1 mg/kg PO q 24h, durante 6 dias). Este resultado indica uma diminuição da capacidade hemostática, podendo isto levar ao desenvolvimento de hemorragias. Após a suspensão do tratamento decorreram 11 dias até

¹ A técnica PFA-100 (analisador da função plaquetar) consiste na adição de uma amostra de sangue citratado (anticoagulado) a um cartucho que possui uma membrana biologicamente ativa, revestida com colagénio e adenosina difosfato (Col/ADP) ou colagénio e epinefrina (Col/EPI). Após um período de incubação de 3 minutos a 37°C, a amostra é aspirada de forma a entrar em contacto com a membrana e a ativar as plaquetas, levando à sua agregação e posterior formação de um tampão que “obstrui” o orifício. O tempo decorrido desde o início da análise até ao fecho da membrana denomina-se tempo de fecho e é um indicador da capacidade hemostática da amostra.

que os valores de tempo de fecho retornassem ao normal. [49] Apesar deste efeito não se encontrar diretamente descrito nos RCMV de meloxicam, é nestes referido que pode diminuir a agregação trombocitária induzida pelo colagénio.

A nível renal, foram encontrados resultados distintos. Por um lado, e como descrito no RCMV, no estudo de Gruen *et al.* (2015) é relatado que a frequência de reações adversas renais em gatos, que incluem falha renal aguda, se mostrou superior durante, ou imediatamente após a administração de meloxicam (comparativamente com o placebo). [47] Apesar disto, Borges *et al.* (2013), em cães saudáveis de raça Beagle, mostrou que a administração de curta duração do fármaco seria segura, relativamente à função renal, em comparação ao cetoprofeno e etodolac. [54] No mesmo sentido vão os resultados de KuKanich *et al.* (2021). Neste artigo, a administração oral de uma dose baixa de meloxicam (0,02 mg/kg, qd) a gatos com doença renal estável, não foi associada a um declínio na função excretora do rim medido através de parâmetros analíticos como a creatinina sérica (comparativamente a um placebo). Contudo, é recomendada precaução na administração do fármaco a gatos com este tipo de patologia, uma vez que os níveis de proteinúria se mostraram elevados após seis meses. [50] São ainda de referir as investigações de Rivera-Velez *et al.* (2019) que mostraram que após administrações repetidas de meloxicam, a metabolómica e o perfil lipídico da urina e do plasma felino são alterados de forma característica, sendo envolvidas pelo menos 40 vias metabólicas. Estes estudos podem ajudar a atingir uma compreensão mais profunda do mecanismo de dano renal provocado por AINEs em gatos. [55,56]

Como referido anteriormente, o estudo longitudinal de Elfadadny *et al.* (2021) revela dados sobre alterações hematológicas em cães com úlcera gástrica induzida por meloxicam. Assim, após 10 e 15 dias de administração do fármaco, observou-se uma diminuição significativa nos níveis de hemoglobina, eritrócitos, hematócrito e plaquetas, e um aumento significativo dos leucócitos, sendo de referir que estes parâmetros se consideram indicadores da severidade de várias condições clínicas como anemia, desidratação e sépsis. Também após os 10 dias se verificou a existência de trombocitopenia, agravando-se no 15º dia. Esta ocorrência pode ser relacionada com a tendência que os AINEs possuem para provocar hemorragias devido à diminuição da síntese de tromboxano. Já a elevação na contagem leucocitária pode dever-se à resposta inflamatória nos tecidos gástricos, potenciada pelos danos na mucosa após a inibição da síntese de prostaglandinas. [53] Similarmente ao descrito para a componente renal, Broughton-Neiswanger *et al.* (2020), através da análise metabolómica do plasma de gatos a que se administrou de forma repetida meloxicam, mostrou que várias substâncias do plasma (nomeadamente ácidos orgânicos não voláteis, aminoácidos aromáticos, monossacáridos e compostos inorgânicos) sofrem alterações após

a exposição ao fármaco. Dezassete moléculas plasmáticas distinguiram-se quando comparadas com as dos gatos tratados com solução salina (placebo), levando a que futuramente se possam desvendar mais concretamente os mecanismos de toxicidade induzidos pelo meloxicam. [57]

Apesar de não descrito nos RCMV, as formulações injetáveis têm o potencial para gerar reações no local da administração. Neste âmbito foi encontrado um *case report* que descreve o desenvolvimento de um sarcoma no local de injeção após administração de meloxicam num gato. O sarcoma do local de injeção (ou sarcoma associado a vacinação) é um tipo de neoplasia específica dos felinos associado à administração de vacinas e, menos frequentemente, de outros injetáveis. Neste caso, é referido pelo autor não ter conhecimento de um sarcoma deste tipo associado a um AINE sendo, apesar disso, atribuída uma relação de causalidade “possível” entre a administração do medicamento e o diagnóstico da neoplasia, dado que o gato não foi vacinado num período de 12 anos. [58] Contudo, o surgimento deste tipo de sarcoma encontra-se geralmente associado não à substância ativa presente na formulação, mas sim aos excipientes e à reação inflamatória que é desencadeada após a injeção. Assim, apesar da aparente relação observada, não se deve considerar que a neoplasia se deva à administração de meloxicam.

Por fim, é de referir a investigação de Karademir *et al.* (2016), com o objetivo de perceber o efeito de uma cirurgia (ovariohisterectomia) na distribuição plasmática de uma dose IV de meloxicam (0,2 mg/kg) em cadelas. Os resultados do estudo revelaram um volume de distribuição no *steady-state* para o grupo-controlo significativamente mais elevado do que para o grupo sujeito à cirurgia. Uma possível justificação para um volume de distribuição menor neste último grupo pode estar associada com as alterações hemodinâmicas sofridas no procedimento, mas também com interações com os outros fármacos administrados. A consequência de uma redução do volume de distribuição é a elevação da concentração plasmática de meloxicam, resultando num maior risco de reações adversas como, ulceração GI, hemorragias e falha renal. [59]

4.2.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

Em distúrbios de carácter agudo, como dor pós cirúrgica e patologias musculo esqueléticas, no cão, o tratamento é uma dose única de **0,2 mg/kg** por via IV ou SC. A terapêutica pode ser continuada com a administração de **0,1 mg/kg** PO (comprimidos mastigáveis ou suspensão oral), 24h após a primeira dose, q 24h. No gato existem duas opções, administrar **0,3 mg/kg** por via SC, em dose única, ou **0,2 mg/kg** PO (suspensão oral) ou SC e continuar o tratamento com **0,05 mg/kg** PO q 24h, durante 4 dias. A primeira opção deve ser

considerada quando não é possível um tratamento de continuação oral e deve ser realizada, por exemplo, no momento da indução da anestesia. [33–42]

Para patologias músculo-esqueléticas crônicas, o tratamento para caninos passa por uma dose inicial de **0,2 mg/kg** PO seguida de uma dose de manutenção de **0,1 mg/kg**. Em felinos, administra-se uma dose inicial de **0,1 mg/kg** PO seguida de **0,05 mg/kg** q 24h. Melhorias clínicas são normalmente observadas dentro de 3-7 dias; se no período de 14 dias não forem verificadas melhorias, o tratamento deve ser interrompido. [33–42]

No caso de terapêuticas de longa duração, assim que se verifica resposta clínica (geralmente após 4 dias), a dose de meloxicam deve ser ajustada para a menor dose efetiva, considerando as variações naturais do nível de dor e inflamação no decorrer do tratamento. [33–42]

A sobredosagem de meloxicam foi estudada em cobaias, verificando-se que, com uma dose de 0,6 mg/kg durante 3 dias, seguida de 0,3 mg/kg durante mais 6 dias, não surgiram reações adversas típicas do fármaco. [33–42]

Na literatura foram encontrados três artigos relativos a situações de sobredosagem de meloxicam em cães. Kannan *et al.* (2019) reporta o caso de um Labrador com seis anos (peso corporal não referido) apresentando sinais de anorexia, vômitos e fezes negras, após lhe ter sido prescrito meloxicam para um quadro febril. Após observar a medicação que o dono levou à consulta, verificou-se que a dose dispensada na farmácia (comprimidos com 100mg de meloxicam) e, conseqüentemente administrada (metade de um comprimido, q 12h, durante 2 dias), seria vinte vezes superior à recomendada. O exame físico revelou sinais depressivos, congestionamento da mucosa, fezes negras, valores de creatinina e ureia nitrogenada no sangue (BUN) elevados e ligeiras alterações no rim esquerdo. O tratamento aplicado foi de suporte via IV (solução isotônica de 0,9% cloreto de sódio e 5% dextrose, lactato de Ringer, pantoprazol [1 mg/kg], ondansetron [0,5 mg/kg], vitaminas de complexo B [2 mL], furosemida [2 mg/kg] e vitamina C [5 mL]), sendo que adicionalmente administraram ceftriaxona (25 mg/kg IV), **misoprostol** (5 µg/kg PO q 8h) e sucralfato (1g PO q 12h). Após 5 dias foi observada uma recuperação completa, com os níveis de creatinina e BUN normais. Este caso demonstra o impacto que um erro de dispensa pode ter, contudo, devido ao tratamento aplicado, foi possível reverter os sintomas da toxicidade provocada pela sobredosagem do fármaco. [60]

A segunda situação foi descrita por Lane *et al.* (2017) e descreve o caso de um Boxer (6 anos, 23,9 kg) com vômito intermitente. Cinco semanas antes, o cão ingeriu acidentalmente entre cinco e dez comprimidos de meloxicam de 15 mg (ou seja, de 3,1 a 6,2 mg/kg), mas não mostrou outros sinais de intoxicação. Foram administrados fluidos cristaloides via IV durante 12 horas e prescritos omeprazol (0,8 mg/kg PO q 24h) e sucralfato (41,8 mg/kg PO

q 8h) para duas semanas. Apesar do tratamento, desenvolveu melena, os vômitos continuaram e surgiu dor abdominal. Na terceira semana de terapêutica foi retirado o omeprazol e prescrito Tramadol (2 mg/kg PO q 8h), mas o canino apresentava anorexia (perda de 4 kg) e ingeria menos líquidos que o habitual, pelo que foi referenciado para o serviço de urgência, para avaliação – exame endoscópico revelou ulceração severa no duodeno. O tratamento prosseguiu com sucralfato na dose prévia e aumento da frequência do omeprazol (0,8 mg/kg PO q 12h), sendo colocada adicionalmente uma **cápsula de monitorização radiotelemétrica de pH** na zona do fundo do estômago, de forma a obter os valores de pH intragástrico ao longo da terapêutica. Duas semanas depois, o estado de saúde do cão melhorou, os vômitos desapareceram e o apetite e ingestão de água regressaram ao normal. Ainda assim, o tratamento com o inibidor da bomba de prótons manteve-se durante um mês adicional. Este *case report* revela o efeito que uma dose elevada de fármaco acidentalmente ingerida pode provocar, mas também que a monitorização do pH intragástrico permite perceber se o tratamento está a ser eficaz. [61]

Por fim, Walton *et al.* (2017) descreve o tratamento de uma sobredosagem accidental, por via IV, de meloxicam (1 mg/kg) num Buldogue de 6 meses (20 kg), 12 horas após um evento cirúrgico. O tratamento de suporte instituído passou por fluidos cristaloides isotónicos IV, famotidina (1 mg/kg IV q 24h), pantoprazol (1 mg/kg IV q 24h) e **misoprostol** (5 µg/kg PO q 8h). Para além disso, considerando a natureza aguda da sobredosagem, o risco de toxicidade, a via de administração e as propriedades farmacocinéticas do fármaco, foi decidido iniciar o procedimento de **plasmaférese terapêutica** (*therapeutic plasma exchange*, consiste num processo de purificação extracorpórea sanguínea utilizando o princípio da convecção para separar substâncias ou componentes não celulares de alto peso molecular do sangue) em conjunto com a terapêutica anterior. Durante o internamento não se verificaram sintomas da intoxicação e, 48h após a sobredosagem, os parâmetros renais, hemograma, eletrólitos e albumina encontravam-se dentro dos valores de referência. Quando teve alta, foi prescrito misoprostol (5 µg/kg PO q 8h, 1 semana) e omeprazol (1 mg/kg PO q 24h, 14 dias). Devido à rápida resposta com o tratamento de suporte e a plasmaférese, a exposição à sobredosagem de meloxicam conseguiu ser reduzida, evitando assim, não só reações adversas, mas também um possível pior prognóstico. [62]

Dois estudos retrospectivos mostram que o fármaco, que é o único AINE aprovado para tratamento de sintomatologia crónica em gatos, pode ser administrado com segurança durante longos períodos de tempo. O trabalho de Gowan *et al.* (2011), revela que a terapêutica de longa duração e com uma mediana da dose de 0,02 mg/kg/dia, pode ser aplicada, mesmo em felinos de idade avançada com doença renal crónica, desde que estável. [63] Charlton *et al.* (2013) surgiu a corroborar esta informação, uma vez que num período

médio de 327 dias (mediana: 93 dias) de tratamento com uma dose média de 0,034 mg/kg/dia (mediana: 0,029 mg/kg/dia), foi considerado seguro. [64] No entanto, este estudo trata os dados através da estatística, não considerando os animais individualmente, o que poderia revelar que, em alguns animais, os valores de referência analíticos fossem largamente ultrapassados, por exemplo. De facto, estes estudos permitem perceber que, de uma forma geral, a utilização de meloxicam no controlo de patologia crónica será bem aceite e segura, apesar disso, a monitorização rotineira do estado de saúde do animal, quer pela observação do dono, quer pelo médico veterinário, não deve ser esquecida.

4.3. Derivados do ácido propiónico

4.3.1. Cetoprofeno

4.3.1.1. Caracterização do fármaco

Em Portugal, apenas a Ceva Saúde Animal comercializa Cetoprofeno como MUV, sob o nome Romefen®, encontrando-se disponível em comprimidos, nas dosagens de 5 mg e 20 mg e em solução injetável a 1%. Todas as apresentações estão aprovadas para caninos, contudo, apenas os comprimidos de 5 mg e a solução injetável possuem indicação para felinos. Segundo o RCMV, o medicamento destina-se a tratar inflamação aguda, associada a dor, devida a osteoartrite ou a patologia músculo-esquelética, dor pós-cirúrgica e febre. A utilização crónica está apenas indicada em cães, em situações de osteoartrite ou distúrbios músculo-esqueléticos. [65–67]

O cetoprofeno é um derivado do ácido benzofenil-propiónico que inibe competitivamente a COX-1 e a COX-2, resultando numa menor produção de precursores de prostaglandinas e tromboxanos. Por outro lado, provoca também uma redução na produção de tromboxano A₂, inibindo a agregação plaquetária. [65–68]

De forma geral, a administração oral a gatos pode ser representada por um modelo bicompartimental, enquanto em cães passa por um modelo monocompartimental. Para a toma única, em ambas as espécies, existe proporcionalidade na dose. A eliminação decorre de forma mais rápida em gatos, sendo que no cão a absorção é rápida e há uma elevada biodisponibilidade do fármaco. [65,66]

Relativamente à via injetável, os parâmetros farmacocinéticos revelam também uma rápida absorção e uma biodisponibilidade superior a dois terços da dose administrada. Após injeção SC, em gatos, os picos das concentrações plasmáticas são obtidos após aproximadamente 20 minutos e, em cães, 30 minutos. Pela mesma via de administração a biodisponibilidade é superior a 90% em gatos e 80% em cães. A cinética deste fármaco

revelou-se linear para as doses estudadas, portanto, o princípio da sobreposição pode ser aplicado. [67]

4.3.1.2. Toxicidade em animais de companhia

Este fármaco pode induzir **falta de apetite, náuseas, vômitos, diarreia** e, ocasionalmente, **úlcera gástrica**. Estes efeitos adversos normalmente são transitórios, sendo que, se surgirem, o tratamento deve ser suspenso e a situação avaliada pelo MV. [65–67]

As reações a nível GI descritas nos RCMV foram também observadas em vários artigos. No estudo de Morton *et al.* (2011) três gatos desenvolveram reações adversas após a administração oral de comprimidos de cetoprofeno na dose de 1 mg/kg qd durante 5 dias. Dois dos animais revelaram vômitos, e no terceiro surgiram sinais de perda de apetite, fraqueza, persistência da dor e anemia. [69] Da mesma forma, Sano *et al.* (2012) verificou dois casos de emese em felinos, possivelmente relacionados com o tratamento (posologia igual à anterior) e tendo ambos melhorado após a descontinuação do fármaco. [70]

Takata *et al.* (2012), por outro lado, estudou as diferenças nos efeitos quer terapêuticos, quer adversos, do cetoprofeno (2 mg/kg SC q 24h, 3 dias) entre gatos jovens (menos de 3 meses de idade) e adultos (mais de 6 meses). Após serem sacrificados, tanto nos gatos jovens, como nos adultos foram observadas lesões no duodeno e na porção inferior do intestino delgado, contudo, a frequência destas mostrou-se superior nos gatos mais velhos. Ao nível do estômago observaram-se algumas lesões nos animais adultos, mas não nos jovens. [71]

Os resultados de endoscopia gástrica e da avaliação hematológica do estudo de Khoshnegah *et al.* (2011) também revelam o surgimento de lesões no estômago de vários animais ao longo da administração de 1 mg/kg IM de cetoprofeno durante 21 dias, sendo que ao 7º dia de estudo, já quatro dos cinco cães tinham desenvolvido lesões. No 14º dia, a contagem plaquetária encontrava-se diminuída e o tempo de hemorragia significativamente aumentado (em comparação com placebo). [72]

Num outro estudo, 5 cães saudáveis receberam 2 mg/kg de cetoprofeno por via SC seguidos de 1 mg/kg PO q 24h (Grupo A), enquanto a 20 cães com osteoartrite foram administrados 0,5 mg/kg por via SC e depois 0,25 mg/kg PO q 24h (Grupo B), durante 28 dias. Os efeitos tóxicos observados passaram por uma diminuição da contagem de eritrócitos (nos 5 animais do grupo A e em 3 do grupo B), diminuição da TFG (no grupo A) e vômitos e diarreia (2 cães do grupo B). Os dados endoscópicos permitiram observar petéquias no grupo B, assim como sufusão, erosões e uma úlcera não perfurante. [73] Neste caso, é de destacar a presença

marcada das reações a nível renal (não sendo referidas reações adversas deste tipo no RCMV) e GI no grupo que recebeu a dose recomendada de fármaco para situações agudas (A), em comparação com o grupo com a dose reduzida – sendo esta aproximada à dose recomendada para terapêutica de carácter crónico –, não se devendo desconsiderar a longa duração do tratamento.

4.3.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

Para o tratamento de estados inflamatórios agudos deve ser administrado inicialmente cetoprofeno injetável, seguido de terapia oral. Segundo o RCMV da formulação injetável, a via de administração em cães pode ser SC, IM ou IV e nos gatos apenas SC. Recomenda-se uma dose de **2 mg/kg** q 24h, durante 1 a 3 dias consecutivos. Posteriormente, o tratamento oral pode ser continuado com uma dose de **1 mg/kg** q 24h (3 a 4 dias consecutivos), mantendo a terapêutica durante 5 dias. Em quadros de dor e inflamação crónica, a dose recomendada é de **0,25 mg/kg** q 24h. [65–67]

Os RCMV das formulações em comprimidos referem que a administração de uma dose três vezes superior à de 1 mg/kg (3 mg/kg), assim como uma dose cinco vezes superior à de 0,25 mg/kg (1,25 mg/kg), não originam sintomas clínicos. Igualmente, no RCMV do cetoprofeno injetável, verifica-se que após administração da dose recomendada durante 5 dias (via SC, IM e IV) e de duas vezes a D.R. durante 5 (via IV), ou 10 dias (via SC), não se observaram sinais de toxicidade em cães. Em gatos, após administração da D.R. durante 5 dias e do dobro durante 10 dias, pela via SC, também não foram detetados sinais de toxicidade. [65–67]

É de referir que não existe um antídoto específico para a sobredosagem de cetoprofeno, devendo ser aplicado tratamento sintomático de acordo com a situação. [65–67]

Na literatura foi encontrado um *case report* relativo a um cão de raça *Shih-tzu* com 14 anos de idade, apresentando histórico de ingestão de objeto estranho e emese durante três dias e que, aquando da observação por veterinários, expeliu através do vómito um emplastro medicamentoso de cetoprofeno de uso humano (dose ingerida estimada de 6 mg/kg). Alguns parâmetros analíticos mostraram uma diminuição da contagem de eritrócitos e do hematócrito, mas também uma elevação da fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST), BUN e fosfato. De forma a tratar estas situações o animal foi internado e iniciada fluidoterapia e protetores gástricos (famotidina, misoprostol, omeprazol e sucralfato), apesar dos quais, após 3 dias a situação piorou, verificando-se um agravamento da anorexia, depressão e o surgimento de melena. Neste ponto, o hematócrito, a albumina e o valor de proteínas séricas totais estavam baixos, tendo-se diagnosticado

hemorragia gastrointestinal induzida por cetoprofeno. Como tratamento foi administrado sulfato de bário a 60% na dose de 6 mg/kg, como protetor gástrico. Depois de 3 dias, o animal recuperou dos sintomas e sinais clínicos e após uma semana a atividade, apetite e fezes voltaram ao habitual. Os autores referem este como o primeiro *case report* de hemorragia gastrointestinal induzida por um emplastro de cetoprofeno num cão. [74]

4.3.2. Carprofeno

4.3.2.1. Caracterização do fármaco

Atualmente, o carprofeno encontra-se no mercado português sob várias designações comerciais: Acticarp® (Ecuphar NV), Canidryl® (Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.), Carporal® (Le Vet Beheer B.V.), Carprodyl F® (Ceva Saúde Animal), Carprodyl Quadri® (Ceva Saúde Animal), Carprofelican® (Le Vet Beheer B.V.), Carprox Vet® (KRKA), Dolocarp Flavour® (AniMedica International GMBH), Karprovet® (HCS bvba), Norocarp® (Norbrook Laboratories Ltd.), Rimadyl® (Zoetis Portugal, Lda) e Rycarfa® (KRKA). O fármaco encontra-se formulado como comprimido (nas dosagens de 20, 40, 50, 100 e 160 mg), comprimido mastigável (dosagens 20, 50, 100 e 120 mg) e solução injetável (50 mg/mL). Todas as apresentações estão aprovadas para utilização em cães, no entanto, apenas as soluções injetáveis podem ser administradas em gatos. [75-104]

O carprofeno encontra-se indicado, segundo os RCMV, para a diminuição da dor e inflamação desencadeadas por patologias músculo-esqueléticas e doença osteoarticular degenerativa e após cirurgia ortopédica e dos tecidos moles, no cão, e de pequenas cirurgias no gato. [75-104]

Este fármaco pertence à classe do ácido 2-arilpropiónico, possuindo como os outros AINES, atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Existe evidência de que o seu mecanismo de ação está associado à inibição da atividade da COX, sendo que um estudo *in vitro*, com culturas de células caninas, revelou uma inibição seletiva da COX-2 comparativamente à COX-1. Apesar disso, em doses terapêuticas, verificou-se uma inibição ligeira, ou mesmo nula, da ciclooxigenase ou da lipoxigenase, em caninos e felinos, contrastando com a sua potência como anti-inflamatório e analgésico. [75-104]

A nível de parâmetros farmacocinéticos, a absorção do carprofeno é rápida, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas após 4,5 horas em cães, 3,4 horas em gatos (via SC) e aproximadamente 2 horas pela via oral em cães. A biodisponibilidade é elevada nas duas espécies – superior a 90% para as formulações orais, 85% pela via SC em cães e superior a 90% em gatos, pela mesma via. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada (superior a 99%), mas o volume de distribuição é baixo, assim como a *clearance* sistémica. O tempo de

semivida do carprofeno é de aproximadamente 10 horas em cães e 20 horas em gatos; o efeito terapêutico de cada dose persiste, pelo menos, durante 12 horas. A metabolização ocorre a nível hepático, por conjugação e oxidação, sendo os metabolitos excretados maioritariamente pela via biliar, nas fezes. [75-104]

4.3.2.2. Toxicidade em animais de companhia

Na primeira semana de tratamento existe uma maior incidência de reações adversas com a administração de carprofeno, como **vómitos, fezes moles e/ou diarreia, sangue nas fezes, perda de apetite e letargia**, que desaparecem quando a terapêutica termina ou é interrompida. Em situações muito raras podem, contudo, ter um desenvolvimento grave ou mesmo fatal. À semelhança de outros AINE, existe ainda o risco de **efeitos adversos renais ou hepáticos (reações hepáticas idiossincráticas)**. Se a ocorrência de alguma reação adversa se verificar, o tratamento deve ser interrompido. Com a via de administração SC, podem também surgir **reações no local da injeção** (por exemplo, **edema, calor e dor**). [75-104]

Estudos referidos nos RCMV deste fármaco indicam efeitos tóxicos para o feto em animais de laboratório, como ratos e coelhos, em doses semelhantes à terapêutica, pelo que não se deve administrar a gatas ou cadelas em gestação ou lactação. [75-104]

Tal como para o meloxicam, dois estudos demonstram que o carprofeno aumenta a condutância elétrica e permeabilidade ao manitol *in vitro*, levando a danos na mucosa gástrica e na função barreira que esta exerce, em cães. [51,105] Para além deste efeito, também o tempo de fecho através da análise plaquetar com o método PFA-100 se revela aumentado, podendo indicar diminuição na capacidade hemostática das plaquetas e elevar o risco de hemorragias. Após a administração PO de 2,2 mg/kg (q 12h) ou 4,4 mg/kg (q 24h) do fármaco, demorou 11,6 e 10,6 dias, respetivamente, até os valores do tempo de fecho atingirem os níveis anteriores ao estudo. [49]

Hernández-Avalos *et al.* (2020) descreveu uma elevação significativa da ALT (alanina transaminase) em cães, 96 horas após ovariectomia com a administração de 4 mg/kg de carprofeno IV (30 minutos antes e a cada 24 horas após, durante 48 horas). [106] Por outro lado, dois estudos revelaram uma diminuição significativa da TFG e da gravidade específica da urina, e um aumento da BUN, bicarbonato e creatinina, com a administração concomitante de carprofeno (2,2 mg/kg PO q 12h) e furosemida (4 mg/kg PO q 12h, para simular depleção de fluidos) durante 8 dias. [107,108] Apesar de no RCMV ser referida a possibilidade de se desenvolverem reações a nível renal ou hepático, estas não são especificadas com mais detalhe. Assim, podem-se considerar as alterações acima descritas

como concordantes com a informação existente, não dispensando, contudo, uma maior investigação de causalidade.

Banovic *et al.* (2015) descreveu o primeiro caso de necrólise epidérmica tóxica num cão a que foi administrado carprofeno oral (dose não indicada) durante 10 dias, q 12h. Utilizando um algoritmo para determinar o grau de causalidade da reação relativamente à administração do fármaco, o resultado foi “provável”. [109]

Relativamente a ensaios de longa duração, também se verifica uma semelhança entre os efeitos observados e a informação disponível. Com a administração de 2 a 4 mg/kg de carprofeno durante 12 semanas em cães, foi possível verificar que 24% dos animais que recebeu o fármaco apresentou diarreia ou vômitos (geralmente transitórios). Dois animais (3,2%) demonstraram sangue nas fezes, assim como outros dois revelaram reações a nível hepático. Dentro desta última categoria, um dos cães (com idade superior a 10 anos) desenvolveu uma reação mais grave, contudo, no momento da inclusão no estudo já existiam evidências de alterações da atividade enzimática hepática. [110] Com uma dose diária de 4 mg/kg durante 134 dias, foram notificados 30 eventos adversos em 25 cães. Destes, apenas os cinco relacionados com o sistema GI se classificaram como provavelmente relacionados com o tratamento (1) e possíveis (4); os restantes foram classificados como improváveis (perturbações cutâneas, neurológicas, sistémicas, oculares, hepatobiliares, do comportamento e do trato respiratório, reprodutivo e músculo-esquelético). O caso classificado como provável apresentou múltiplos episódios de vômitos, ulceração gástrica e intestinal, acabando por falecer, mesmo com terapêutica intensiva prolongada (não descrita). Nos casos em que a relação de causalidade seria “possível”, um dos animais apresentou diarreia (tratada com antimicrobianos), outro desenvolveu gastrite (não tratada), um outro vomitou várias vezes e apresentou gastrite, o quarto animal foi eutanasiado devido a ulceração gástrica severa. [111] Ulceração gástrica foi também diagnosticada em 8 cães tratados com carprofeno numa dose diária média de 3,79 mg/kg e duração mediana de 34 meses (considerando todos os outros grupos em estudo). [45] No estudo de Whitem *et al.* (2021), com a administração de uma dose de carga inicial de até 4 mg/kg, seguida de 27 dias de uma dose de 2 a 4 mg/kg, observou-se apenas num cão com um episódio de emese aguda, sendo tratado sintomaticamente. [112]

4.3.2.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A dose recomendada de carprofeno é de **4 mg/kg** para as duas espécies. Para a dor pós-operatória deve ser administrado por via IV ou SC aquando da indução da anestesia. Tendo em conta o facto de que, no gato, a semivida do fármaco é maior e a margem terapêutica

menor, é recomendada a utilização de uma seringa graduada de 1 mL para uma medição precisa da dose a administrar, assim como a determinação do peso corporal do animal de forma rigorosa, de forma a não exceder a dose.

A administração por via oral é apenas indicada para caninos, sendo a dose a referida anteriormente, q 24h, podendo, contudo, ser dividida em duas administrações. Considerando a resposta clínica do animal, após 7 dias de tratamento, a dose pode reduzir-se para **2 mg/kg**, em toma única. A terapêutica pós cirúrgica pode ser continuada por esta via durante, no máximo 5 dias, na dosagem inicial (4 mg/kg). Tratamentos de maior duração (superior a 14 dias) requerem uma avaliação regular por parte do médico veterinário.

Os comprimidos são formulados de forma a serem palatáveis pelo que os cães os ingerem de forma voluntária, resultando em risco de sobredosagem se o animal consumir um número de comprimidos superior ao recomendado. Neste caso, o médico veterinário deve ser contactado de imediato. Em caso de ocorrer sobredosagem, deve ser realizada terapia de suporte sintomática, uma vez que não existe um antídoto específico para o fármaco.

Os RCMV referem que não foram observados sinais de toxicidade em cães com “dosagens até 6 mg/kg, q 12h, durante 7 dias (3 vezes a dosagem recomendada de 4 mg/kg) e 6 mg/kg q 24h por mais 7 dias (1,5 vezes a dosagem recomendada de 4 mg/kg)”. [75-104]

Um *case report* relata o caso de um gato (12 anos, macho, esterilizado) que ingeriu inadvertidamente um comprimido de 75 mg de carprofeno (aproximadamente 12 mg/kg). Imediatamente foi levado ao veterinário para avaliação e iniciaram descontaminação gastrointestinal através da indução do vômito (sem sucesso) e da administração de carvão ativado com sorbitol, apesar de o exame físico e sinais vitais se encontrarem dentro dos limites normais. Foi ainda aplicada terapêutica de suporte geral e iniciada terapia com **emulsão lipídica intravenosa** (Intralipid 20%, 1,5 mL/kg durante 15 minutos seguida de 0,25 mL/kg/min durante 1 hora). É referido que a utilização deste tipo de emulsão em casos de intoxicações a nível veterinário tem vindo a aumentar, uma vez que, juntamente com as medidas de descontaminação GI, pode ajudar a diminuir a absorção do fármaco e a prevenir reações adversas. O mecanismo de ação maioritariamente aceite para esta técnica baseia-se na formação de uma “bolsa lipídica” que sequestra a substância tóxica para um compartimento lipídico na corrente sanguínea, sendo a sua capacidade de captação definida pela lipofilia da substância. Considerando que o carprofeno possui um logP de 4,13, classifica-se como altamente lipofílico e por isso esta técnica pode ser vantajosa em sobredosagens deste fármaco. Para além disso, os autores referem que a medição paralela dos níveis de triglicéridos e de carprofeno pode suportar a teoria por detrás do mecanismo

de ação, sendo expectável que com a diminuição dos níveis de triglicéridos, exista uma diminuição dos níveis de fármaco. Após 5 dias, o gato recuperou e teve alta. [113]

Relativamente a *case reports* em cães, foram encontrados vários, sendo descritos seguidamente de forma reduzida. O primeiro descreve um canino (fêmea, 1 ano, esterilizada) que apresentava incontinência urinária, poliúria, polidipsia e urina muito pouco concentrada. Após observação foi determinada elevação da ALT e ALP, diminuição da gravidade específica da urina e detetado carprofeno no sêrum (0,59 µg/kg) e plasma (0,62 µg/kg). Foi ainda referido pelo dono que o cão ingere, esporadicamente, fezes de um outro cão a que está a ser administrado carprofeno. Neste sentido, é recomendado ao dono que evite o acesso às fezes, não sendo aplicado nenhum outro tratamento. Uma semana após a alta, o animal apresentava completa resolução dos sintomas. Apesar da concentração baixa em circulação, os sintomas foram resolvidos após a paragem da exposição à possível fonte de toxicidade, contudo não se pode afirmar que o carprofeno tenha sido a causa certa dos sinais apresentados. [114]

O segundo caso relata um cão (*Bichon Frise*, 6 anos, fêmea, 6,9 kg) que ingeriu 72 mg/kg de carprofeno, apresentando apenas desidratação leve, leucopenia, hipoglobulinemia, acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalcemia. Foi iniciada terapêutica de suporte com a administração de fluidos cristaloides isotónicos IV e, devido à elevada dose de fármaco ingerida, decidiram realizar conjuntamente **plasmaférese terapêutica**. Após 180 minutos alcançou-se uma redução de 51% da concentração plasmática de carprofeno, tendo alta 48 horas depois com indicação para a administração de misoprostol (25 µg PO q 8h), sucralfato (200 mg PO q 8h) e omeprazol (10 mg PO q 24h). Tanto 7 dias, como um ano após este episódio, o exame físico e os parâmetros analíticos encontravam-se dentro dos limites normais. [115]

Fick *et al.* (2018) descreve duas situações de sobredosagem por carprofeno em cães em que foram aplicadas medidas de suporte gerais e **hemoperfusão e hemodialise**. Na primeira, um cão de 4 anos (28 kg) ingeriu, presumivelmente, 71,4 mg/kg do fármaco sem apresentar sinais clínicos. Foi induzido o vômito e iniciada uma sessão de 5 horas de hemoperfusão e hemodialise, sendo que durante a hora inicial se verificou a maior diminuição da concentração plasmática de fármaco. Após administração de Lactato de Ringer (60 mL/kg), maropitant (1 mg/kg IV q 24h), pantoprazol (1 mg/kg IV q 12h), sucralfato (1 g PO q 8h) e repetição das análises bioquímicas, o animal foi para casa, sem notificação de sintomas até 72 horas depois. No segundo caso, um Yorkshire Terrier de 9 anos (6,22 kg) ingeriu uma dose de 217 mg/kg de carprofeno, tendo ocorrido três episódios de emese, sem evidência dos comprimidos no vômito. No hospital foi-lhe induzido o vômito, administrado carvão ativado e internado para receber protetores gástricos e fluidos IV.

Posteriormente foi realizada hemoperfusão e hemodialise durante uma hora, que resultou numa diminuição de 37% na concentração plasmática de fármaco. Foi administrado maropitant (1 mg/kg IV q 24h), pantoprazol (1 mg/kg IV q 12h) e sucralfato (1 g PO q 8h), tendo alta passados 3 dias com resolução completa dos sinais de toxicidade. [116]

Por fim, descreve-se o caso de um Airedale Terrier (2 anos, fêmea, esterilizada) que ingeriu 207 mg/kg de carprofeno, sendo induzido o vômito, aplicadas medidas de suporte (emulsão lipídica IV e Lactato de Ringer) e administrados 75 mL de suspensão de carvão ativado com sorbitol. Posteriormente, de 8 em 8 horas, foram administrados 50 g de grânulos de carvão ativado (4 doses). Os sinais clínicos observados no internamento passaram por emese, diarreia negra e aumento dos valores das enzimas renais e hepáticas. Dado que 72 horas depois as melhorias eram evidentes, o animal teve alta, contudo, dois dias depois regressou com náuseas, diarreia escura com hematoquezia e respiração ofegante. Uma ecografia abdominal e laparotomia exploratória revelaram obstrução no íleo distal com, possivelmente, grânulos de carvão ativado, retirados através de cirurgia. Os sinais e sintomas melhoraram e 5 meses depois encontrava-se completamente recuperado. [117]

4.4. Fenamatos

4.4.1. Ácido Tolfenâmico

4.4.1.1. Caracterização do fármaco

O ácido tolfenâmico, em Portugal, está disponível sob os nomes comerciais Tolfedine® (Vetoquinol) e Tolfedol® (SP Veterinária), formulado como solução injetável na dosagem de 40 mg/mL. O fármaco encontra-se aprovado para o tratamento da inflamação associada a patologias músculo-esqueléticas, em cães e gatos, profilaxia da dor pós-cirúrgica em cães e como adjuvante no tratamento de patologias respiratórias associado a antibioterapia, se necessária, em gatos. O fármaco inibe a COX, resultando numa redução da síntese de prostaglandinas e tromboxanos endógenos. [118,119]

Em ambas as espécies o ácido tolfenâmico é absorvido rapidamente a partir do local de injeção. No cão, a concentração plasmática máxima foi atingida 2 horas após a administração e, no gato, 1 hora. A ligação às proteínas do plasma é muito elevada (superior a 99%) e é distribuído por todo o organismo, atingindo elevadas concentrações no plasma, aparelho digestivo, fígado, pulmões e rins, mas baixas concentrações no cérebro. O fármaco está sujeito a recirculação entero-hepática, sendo excretado ao nível biliar e na urina. [118,119]

4.4.1.2. Toxicidade em animais de companhia

Os efeitos adversos provocados pelo ácido tolfenâmico podem-se manifestar como perturbações a nível digestivo, **vómitos, diarreia, anorexia e presença de sangue nas fezes**. Muito raramente pode ocorrer um **aumento temporário da sede e/ou diurese** e uma **reação local no local da administração** do fármaco. Nestas situações, o médico veterinário deve ser informado e o tratamento interrompido. Se ocorrer sobredosagem, deve ser aplicado tratamento sintomático.

O RCMV de Tolfedine® refere que foram realizados ensaios em animais de laboratório, não demonstrando evidência que o fármaco provoque efeitos teratogénicos. Apesar disso, o RCMV de Tolfedol® indica que não deve ser administrado a cães e gatos gestantes. [118,119]

Na literatura disponível apenas é relatada uma diminuição na contagem de eritrócitos em 3 dos 7 gatos tratados com ácido tolfenâmico (4 mg/kg PO q 24h, durante 14 dias), que retorna aos valores de referência 30 a 45 dias após a descontinuação do tratamento. [120] Este efeito não se encontra, contudo, descrito no RCMV do medicamento.

4.4.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A dose recomendada de ácido tolfenâmico para o tratamento da inflamação e dor em cães e gatos é de **4 mg/kg**, q 24h. Considerando o estado clínico do animal, o fármaco pode ser administrado novamente 24 horas ou 48 horas após a primeira dose, sob a forma de injeção ou por via oral, com comprimidos. Para a prevenção da dor pós-operatória em cães, a mesma dose é administrada 1 hora antes da indução da anestesia. Nos caninos, pode ser administrado tanto por via IM como SC, contudo, nos felinos apenas a via SC é recomendada.

Na administração de 12 mg/kg (3 vezes a dose terapêutica) em cães, verificaram-se reações ligeiras ao nível do trato gastrointestinal, como vómitos e dor abdominal; em gatos, a mesma dose não demonstrou reações adversas. [118,119]

4.5. Coxibs

4.5.1. Firocoxib

4.5.1.1. Caracterização do fármaco

Em Portugal, o firocoxib encontra-se comercializado por dois Titulares de AIM, a Ceva Saúde Animal e a Merial Portuguesa, respetivamente, com os nomes Firodyl® e Previcox®. Ambos formulados sob a forma de comprimidos mastigáveis, apresentam várias dosagens

– 62,5 e 250 mg, no caso do Firodyl[®], e 57 e 227 mg, relativamente ao Previcox[®]. As indicações terapêuticas são o alívio da dor e inflamação desencadeadas pela osteoartrite e por cirurgias aos tecidos moles, ortopédicas e dentárias, sendo a espécie-alvo o cão. [121–123]

O firocoxib pertence à classe dos COXIB, que atuam inibindo de forma seletiva a síntese de prostaglandinas mediada pela COX-2. Ensaio referidos nos RCMV revelam que, numa amostra de sangue total canino, *in vitro*, este fármaco é 380 vezes mais seletivo para a COX-2, do que para a COX-1. Tal como os grupos de fármacos explorados anteriormente, os COXIB possuem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. [121–123]

A absorção do fármaco é rápida, após administração oral, contudo, o tempo que demora a atingir as concentrações máximas varia entre as duas marcas, 4,9 horas para o Firodyl[®] e 1,25 horas para o Previcox[®]. O mesmo ocorre relativamente à semivida de eliminação, em que, para o primeiro é de 6,77 horas, e para o segundo, 7,59 horas. Os comprimidos são palatáveis pelo que os cães tendem a tomá-los voluntariamente, podendo ser administrados com ou sem alimentos. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada (96%). O *steady-state* (estado estacionário) é atingido por volta da terceira dose diária. O firocoxib é metabolizado a nível hepático, por desalquilação e glucoronidação, sendo a eliminação através da biliar e pelas fezes. [121–123]

4.5.1.2. Toxicidade em animais de companhia

De forma ocasional, foram notificadas situações de **emese e diarreia** associadas ao tratamento com firocoxib, sendo que, quando se interrompe a sua administração, são reversíveis. De forma rara, surgiram notificações de **alterações do sistema nervoso**. Casos muito raros de **distúrbios renais e/ou hepáticos** foram detetados em cães, com a dose terapêutica. O RCMV refere que, em caso de reações adversas (como vômitos, diarreia repetida, sangue oculto nas fezes, súbita perda de peso, anorexia, letargia, degradação dos parâmetros bioquímicos hepáticos ou renais), o tratamento deve ser interrompido e consultado o MV.

É referida ainda a existência de estudos laboratoriais com coelhos que revelaram efeitos fetotóxicos e maternotóxicos com doses próximas da dose terapêutica recomendada para cães, pelo que firocoxib não se deve administrar a fêmeas gestantes ou lactantes. [121–123]

Num ensaio clínico, com a administração de firocoxib (5 mg/kg PO qd) durante 90 dias, foram relatados dois cães com diarreia transitória no início do tratamento e outros dois no final; um outro cão, para além da diarreia, apresentou poliúria e polidipsia. Adicionalmente

verificou-se uma situação de vômitos (a cada duas semanas até ao fim do tratamento). É referido que estas reações desapareceram quando o fármaco foi descontinuado. [124]

Geum *et al.* (2021) descreve num *case report* a situação de um cão de raça “toy poodle” (9 anos de idade) que surge com edema no pescoço, incluindo secreção purulenta e necrose cutânea, dois dias após iniciar terapêutica com firocoxib (5 mg/kg PO q 12h) e lhe ter sido colocado um colar cervical para tratar patologia do disco intervertebral. A citologia revelou uma inflamação estéril, sendo o firocoxib descontinuado e iniciada terapia imunossupressora. Após uma semana começaram a surgir crostas a cobrir as lesões, sendo que o tamanho geral desta diminuiu em 80% e não se verificava edema no pescoço. A recuperação foi completa, no período de 7 semanas, tendo como diagnóstico final uma possível reação adversa cutânea ao tratamento com firocoxib. [125] É de notar que nos RCMV de Firodyl® e Previcox® constam reações adversas GI, como emese e diarreia, não constando, contudo, reações adversas cutâneas, pelo que o desenvolvimento de quadros deste tipo deve ser estudado com maior profundidade no futuro, para que se construa uma relação de causalidade entre o efeito e o fármaco.

4.5.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A dose recomendada de firocoxib é **5 mg/kg**, q 24h. Para o tratamento de sintomas inflamatórios e dor associados a osteoartrite, a duração do tratamento varia consoante a resposta do animal. Os estudos foram limitados temporalmente a 90 dias, por este motivo, terapêuticas de longa duração devem ser avaliadas e monitorizadas de forma regular. Para o alívio da dor pós-cirúrgica, o tratamento pode prolongar-se 3 dias, se tal se mostrar necessário. A primeira administração deve ser 2 horas antes da cirurgia, podendo prolongar-se para além dos 3 dias, se o médico veterinário o considerar. O tratamento deve ser interrompido se forem detetados sinais clínicos de sobredosagem. [121–123]

Foram efetuados ensaios em cães com 10 semanas de idade, em que durante três meses se administraram doses iguais ou superiores a 25 mg/kg/dia (5 vezes a dose terapêutica recomendada), observando-se perda de peso, falta de apetite, alterações hepáticas, nomeadamente, acumulação de lípidos, vacuolização no cérebro, úlceras duodenais e morte. Os sinais foram semelhantes com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg/dia (3 vezes a dose recomendada), durante seis meses, diminuindo a sua severidade e frequência e não ocorrendo úlceras duodenais. Posteriormente à interrupção da terapêutica os sinais de toxicidade de alguns cães foram reversíveis. Administrando doses iguais ou superiores a 25 mg/kg/dia em cães com 7 meses, verificaram-se reações gastrointestinais, como vômitos. [121–123]

Um ensaio clínico com a duração de 360 dias, em que se administrou q 24h a DR de firocoxib levou a que quatro cães fossem retirados do estudo devido a reações adversas ao tratamento. Entre eles, existiram duas situações de elevadas concentrações de creatinina, um caso de diarreia e uma perfuração no duodeno fatal derivada de uma úlcera, após a administração acidental de uma dose dupla (4 mg/kg). Para além disso, são mencionados casos de vômitos e diarreia, sendo que a razão entre os dias em que se verificaram estes efeitos e o número total de dias do estudo é muito baixa. [126]

4.5.2. Robenacoxib

4.5.2.1. Caracterização do fármaco

Onsior® é o único nome comercial para o robenacoxib em Portugal, sendo o seu Titular de AIM a Elanco Europe Ltd. Encontra-se formulado em comprimidos (6 mg para gatos e 5, 10, 20 e 40 mg para cães) e em solução injetável (20 mg/mL para cães e gatos). Os comprimidos de 6 mg, para gatos, estão indicados no tratamento da dor e inflamação associados a distúrbios músculo-esqueléticos agudos ou crónicos e na redução da inflamação e dor moderada após cirurgia ortopédica. Por outro lado, os comprimidos para cães, destinam-se a situações de dor e inflamação relacionadas com osteoartrite crónica e cirurgia dos tecidos moles. Por fim, a solução injetável utiliza-se na terapêutica da dor e inflamação após cirurgia ortopédica ou dos tecidos moles, em cães e gatos. [127]

O robenacoxib é um fármaco pertencente à classe dos COXIB, com efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, sendo um potente e seletivo inibidor da COX-2. Ensaio in vitro e in vivo em cães e gatos demonstraram uma seletividade marcada para a COX-2 em detrimento da COX-1. Dois ensaios clínicos em gatos (principalmente de interior), com distúrbios músculo-esqueléticos crónicos, mostraram um aumento da atividade e melhorias em resultados subjetivos de parâmetros como atividade, comportamento, qualidade de vida, temperamento e bem-estar. A comparação entre robenacoxib e o placebo, contudo, não atingiu significância para o índice da dor músculo-esquelética felina. Em ensaios clínicos com cães, observou-se uma redução da claudicação e inflamação devidas à osteoartrite crónica, assim como uma diminuição da dor e inflamação após cirurgia dos tecidos moles.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 0,5 horas, sendo que com a administração SC, demora 1 hora. A administração de comprimidos de robenacoxib juntamente com a ração diária total não alterou o tempo para atingir a concentração máxima, mas foi observada uma redução desta e da área sob a curva. A biodisponibilidade dos comprimidos foi de 49% em gatos, sem comida, e de 62% e 84% em

cães, com e sem alimento, respetivamente. Pela via SC atingiram-se valores de biodisponibilidade de 69% em gatos e 88% em cães. O volume de distribuição é baixo, verificando-se uma elevada ligação às proteínas do plasma em ambas as espécies (<99%). A metabolização dá-se extensivamente a nível hepático, conhecendo-se apenas um metabolito. O fármaco é rapidamente eliminado, apresentando uma semivida de 1,7 horas (gatos) e 1,2 horas (cão) para a administração oral, mas persiste mais tempo no local da inflamação do que no sangue. A eliminação dá-se principalmente através da via biliar (70% nos gatos e 65% nos cães) e o restante pelos rins. [127]

4.5.2.2. Toxicidade em animais de companhia

Com os comprimidos para gatos, em ensaios clínicos em que a duração máxima do tratamento foi 6 dias, ocorreram frequentemente **diarreia leve, fezes moles ou vômitos**. Muito raramente surgiu **letargia, elevação dos parâmetros analíticos renais e insuficiência renal**. As reações a nível renal foram notificadas no período pós-comercialização, tendo corrido com maior frequência em gatos mais velhos e concomitantemente à administração de fármacos anestésicos ou sedativos. [127]

Em 2013, o Boletim de FV Veterinária da EMA remete apenas para a monitorização que decorria relativa a perturbações renais em gatos, sendo referido que o RCM de Onsiór® já continha essa informação e que nenhuma ação adicional seria considerada necessária. [128] Neste sentido, o Boletim de 2014 fechou este assunto através de dados que permitiram inferir que os casos teriam sido isolados com uma causalidade pouco evidente. [129]

A nível da literatura disponível, King *et al.* (2012) descreveu 35 reações adversas em 27 dos 167 gatos que receberam robenacoxib no seu estudo, sendo 11 classificadas como graves (em 7 gatos), mas tendo todos recuperado completamente. Concretamente observaram-se 4 casos de perda de peso e inaptência, 4 de letargia, 4 de vômitos, 3 situações de diarreia ou sangue nas fezes, 3 casos de hematuria, 2 de perda de pelo, escoriações e hematomas, 1 de fraqueza e falta de coordenação e um último caso de paragem cardiorrespiratória. Verificou ainda 7 hemorragias no local da incisão cirúrgica e 6 infeções no mesmo local. Esta informação foi recolhida no decorrer de cirurgias em gatos e no período pós-operatório, com a utilização de robenacoxib na DR 30 minutos antes do procedimento e nos dois dias seguintes, à mesma hora. [130]

Por outro lado, em King *et al.* (2016), o fármaco foi administrado durante 28 dias, também na DR (1,0-2,4 mg/kg) a gatos. Apesar da diferença entre os grupos (placebo e fármaco) não ser estatisticamente significativa, 37 gatos a que foi administrado robenacoxib exibiram reações adversas. O efeito mais frequente foi vômitos (19 casos), seguido por anorexia (8),

letargia (3), diarreia, mal-estar, rigidez muscular, hipostenúria (2), comportamento alterado, conjuntivite, enzimas renais elevadas (azotemia), fezes soltas, oligúria e erupção cutânea (1). Oito dos gatos manifestaram reações classificadas como graves, requerendo tratamento. Nos animais com doença renal identificaram-se 15 sinais clínicos de toxicidade, sendo a maioria letargia e vômitos. Embora se tenham verificado todos estes sinais, os autores concluem que robenacoxib se mostrou bem tolerado quando administrado durante um mês em gatos com osteoartrite, mas também num subgrupo com evidência de doença renal crónica. [131]

King *et al.* (2021), na avaliação da eficácia e segurança da utilização de robenacoxib no tratamento de gatos com patologia músculo-esquelética crónica (com a DR, durante 12, 6 ou 4 semanas), comparativamente a um placebo, observou uma frequência de reações adversas com o fármaco superior em casos de emese (21,6%), anorexia (6,8%) e diarreia (4,5%). De facto, em 222 gatos no grupo de estudo do fármaco, foram detetadas 56 reações adversas a nível gastrointestinal, correspondendo 48 destas a emese. Outras reações com menor prevalência passam por perturbações do comportamento (8 casos), distúrbios no sistema sanguíneo e linfático (3), com um caso de anemia, perturbações no sistema cardiovascular (1), diarreia (10), perturbações intestinais (6), distúrbios no ouvido (4), oculares (3), hepatobiliares (2), do metabolismo (1), músculo-esqueléticas (8, entre elas 3 de claudicação), neurológicas (5, 3 das quais referentes a ataxia), psicológicas (1), oligúria (2), insuficiência renal (2), alterações na urina (4), prurido (3), letargia (6), polidipsia (3), perda de peso (4) e morte (5). As mortes neste grupo não foram associadas pelos autores à administração de robenacoxib. [132]

Da mesma forma, Adrian *et al.* (2021) observou que os casos de emese surgiram com a maior frequência (14 casos). Outras reações adversas notificadas passariam por letargia (4 casos), anorexia (4), distúrbios intestinais (3), dificuldades na micção (3), diarreia (1), insuficiência renal (2), perda de peso (2), anemia (1) e estase intestinal (1). [133]

Relativamente aos comprimidos de robenacoxib para cães, muito frequentemente foram notificados efeitos adversos a nível gastrointestinal, como **vômitos e fezes moles**; frequentemente surgiu **diminuição do apetite e diarreia**, e de forma pouco frequente, **sangue nas fezes**. Geralmente estas situações foram de carácter ligeiro e os animais melhoraram sem aplicar algum tratamento. Em ensaios clínicos de longa duração as **enzimas hepáticas mostraram-se elevadas**, contudo, não se evidenciaram sinais clínicos e os níveis estabilizaram ou regrediram ao longo do tratamento. Associados a este aumento, pouco frequentemente, notificaram-se sinais clínicos de **anorexia, apatia** ou vômitos, e muito raramente, **letargia**. [127]

Num ensaio clínico conduzido em 2011, os efeitos mais frequentemente reportados foram diarreia ou vômitos (29 de 125 cães – 23%). Observou-se ainda sangue nas fezes em 1 cão (0,8%) e reações adversas hepáticas (3 casos – 2,4%). [110] Outro ensaio clínico revela dados neste sentido, apresentando 6 casos (em 119, correspondente a 5%), quer de vômitos, quer de diarreia. Para além destes, observaram-se 3 casos de diminuição do apetite, um de perda de peso e outro de hipotensão com a utilização do fármaco. [134] Em ambos os ensaios foram administradas as DR de robenacoxib, contudo, o primeiro apresentou uma duração de 12 semanas e o segundo apenas de 3 dias. [110,134]

Com a solução injetável, as reações adversas mais frequentes foram também ao nível gastrointestinal (**vômitos, fezes moles ou diarreia**), em ambas as espécies. De forma pouco frequente surgiram **diarreia ou vômitos com sangue** em gatos, e em cães, **fezes moles e escuras e diminuição do apetite**. [127]

Num ensaio clínico com o objetivo de comparar a eficácia de robenacoxib e meloxicam no controlo da dor pós-operatória em gatos observaram-se 13 casos – em 101 animais – de emese, 9 de fezes soltas e 7 de diarreia, no grupo do primeiro fármaco. Anorexia, sangue nas fezes, desorientação, vermelhidão ocular, tremor muscular e prostração observaram-se apenas uma vez. Robenacoxib foi administrado por via SC antes da cirurgia, na dose de 2 mg/kg, seguido por 9 dias de administração dos comprimidos PO, também na DR. [135] Um outro ensaio clínico em gatos revela 5 casos de vômitos em 174 gatos a que foi administrado robenacoxib, 4 de diminuição do apetite, 4 de letargia e 2 infeções urinárias. Verificou-se ainda que neste grupo, comparando com um placebo, ocorreu um maior número de situações de infeção no local da incisão cirúrgica (9) e hemorragias no mesmo local (6). Ao nível de parâmetros analíticos, encontraram-se algumas diferenças significativas relativamente ao placebo no grupo do fármaco, nomeadamente, elevação da relação entre a ureia nitrogenada no sangue e a creatinina, elevação nos níveis de cloro e de triglicéridos e diminuição da glicose. Neste caso, o fármaco foi apenas administrado por via SC na dose recomendada de 2 mg/kg q 24h, durante três dias. [136]

Em cães, foi administrado robenacoxib por via SC q 24h, 3 dias, na dose de 2 mg/kg, tendo-se verificado 18 casos (em 159 cães) de dor no local da injeção (11,3%), diarreia (9,4%), vômitos (6,3%), bradicardia (3,8), diminuição do apetite (3,1%), hipotensão (1,3%), edema facial (0,6%) e hemorragia no local da incisão cirúrgica (0,6%). [137]

4.5.2.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

Os comprimidos para gatos podem ser administrados com uma quantidade reduzida ou sem alimento, inteiros. Geralmente são fáceis de administrar e bem aceites pelos gatos. A dose

recomendada para esta população é de **1 mg/kg** (considerando um intervalo de 1 a 2,4 mg/kg), q 24h. Para distúrbios músculo-esqueléticos agudos são indicados 6 dias de tratamento, mas distúrbios da mesma natureza, crônicos, requerem uma avaliação individual considerando as precauções gerais de utilização do medicamento. O tempo para se estabelecerem melhorias clínicas é definido de três a seis semanas, devendo ser descontinuado se tal não acontecer no período máximo. Em situações de cirurgia ortopédica, deve ser administrado como tratamento oral único antes do procedimento em combinação com analgesia de butorfanol. Neste caso os comprimidos devem ser administrados com uma antecedência de 30 minutos à cirurgia, sem alimentos. Posteriormente, o tratamento deve ser continuado q 24h, até dois dias. É recomendado, se necessário, terapêutica adicional com analgésicos opioides. [127]

Doses elevadas de robenacoxib oral (4, 12 ou 20 mg/kg/dia, durante 6 semanas), em gatos saudáveis com 7 a 8 meses de idade não resultaram em sinais de toxicidade. Sobredosagens de, no máximo, 5 vezes a DR, ou seja, 2,4, 7,2 e 12 mg/kg durante 6 meses, em gatos da mesma idade, mostraram uma boa tolerância, observando-se apenas um menor ganho de peso. Com as doses mais elevadas, verificou-se uma diminuição no peso dos rins e, por vezes, degeneração/regeneração tubular renal. Estas alterações, no entanto, não se encontraram relacionadas com evidência de disfunção renal. Em gatos de 4 meses, o uso intercalado de comprimidos e da solução injetável, numa sobredosagem de até 3 vezes a DR, induziu um “aumento dose-dependente de edema esporádico no local da injeção e inflamação subaguda/crónica mínima leve do tecido subcutâneo”. Também se verificou uma elevação do intervalo QT dose-dependente, redução da frequência cardíaca e aumento da frequência respiratória. [127]

A investigação de King *et al.* (2012) revela uma boa tolerância dos comprimidos de robenacoxib em gatos jovens. Quer com a administração de 5 e 10 mg/kg q 24h durante 28 dias, em gatos com uma idade compreendida entre 20 e 21 semanas, ou com a administração do fármaco nas dosagens (aproximadas) de 5, 13 e 22 mg/kg q 12h, durante 42 dias, em gatos com idade entre 7,5 e 8,5 meses, não foram observados sinais de toxicidade significativamente relevantes. [138]

No que concerne aos comprimidos para cães, para o tratamento da osteoartrite recomenda-se uma dose de **1 mg/kg** (intervalo de 1 a 2 mg/kg), de 24 em 24 horas. As melhorias clínicas devem verificar-se no espaço de uma semana, devendo ser descontinuado se com 10 dias de tratamento não houver uma evolução positiva dos sintomas. Em terapêuticas de maior duração, a dose deve ser ajustada para a dose mínima eficaz e efetuada uma monitorização regular pelo MV. A dose recomendada para a redução da dor e inflamação derivada de cirurgias dos tecidos é de **2 mg/kg** (com um intervalo de 2 a 4 mg/kg), administrada em

dose única, sem alimentos, 30 minutos antes do procedimento. Se necessário, o tratamento pode ser prolongado nos dois dias seguintes. Os comprimidos de robenacoxib são palatáveis e, por isso, ingeridos de forma voluntária pelos cães, não devendo ser partidos, nem administrados com alimentos (ensaios clínicos revelaram uma maior eficácia quando administrados em jejum ou com 30 minutos de espaçamento antes ou após alimentação).

Altas doses (4, 6 ou 10 mg/kg/dia, 6 meses) de robenacoxib em cães saudáveis com 5 a 6 meses de idade não demonstraram sinais de toxicidade. A utilização intercalada de comprimidos e solução injetável em cães de raças cruzadas, até 3 vezes a DR levou a “edema, eritema, espessamento da pele e ulceração da pele no local da injeção subcutânea e inflamação, congestão ou hemorragia no duodeno, jejuno e ceco, dose-dependentes”.

A solução injetável de robenacoxib para cães e gatos deve ser administrada pela via SC na dose de **2 mg/kg**, 30 minutos antes da cirurgia, aquando da indução da anestesia geral. Depois do procedimento, o tratamento pode ser continuado até 2 dias, na mesma dose, q 24h. Existe a possibilidade de administrar, por exemplo, a primeira dose do fármaco pela via SC e seguir o tratamento com os comprimidos, uma vez que a segurança desta utilização foi testada e mostrou boa tolerância, desde que de acordo com as instruções de utilização referidas nos RCMV para cada formulação. [127]

Sinais de toxicidade não foram evidentes em:

- Cães saudáveis com 6 meses de idade, em que se administrou pela via SC, q 24h, a dose recomendada (2 mg/kg), o triplo da DR (6 mg/kg) e o décuplo da DR (20 mg/kg), durante 5 semanas (em 3 ciclos de 3 administrações diárias consecutivas);
- Gatos saudáveis com 10 meses de idade, com a administração, q 24h, do duplo da DR (4 mg/kg), durante 2 dias consecutivos, e do quántuplo da DR (10 mg/kg) durante 3 dias consecutivos). Apenas foi reportada uma reação mínima e reversível no local da injeção nos dois grupos.

Com a administração de 4 mg/kg pela via IV verificou-se vômito em 2 dos 8 cães em observação, 6 a ou 8 horas após a injeção.

Como não existe um antídoto específico para o robenacoxib, em caso de sobredosagem ou reações adversas é recomendado instituir terapêutica sintomática e de suporte, consistindo na administração de agentes gastro protetores e infusão de soro salino isotónico. [127]

4.5.3. Mavacoxib

4.5.3.1. Caracterização do fármaco

O mavacoxib é comercializado em Portugal com o nome Trocoxil®, pelo Titular de AIM Zoetis Portugal, Lda. Apresenta-se em comprimidos mastigáveis nas dosagens de 6, 20, 30, 75 e 95 mg, apenas para cães com mais de 12 meses de idade. O medicamento encontra-se indicado para o tratamento da inflamação e dor devidas a patologia degenerativa articular, em casos cuja terapêutica contínua recomendada seja superior a 1 mês. Este fármaco pertence à classe dos COXIB, atuando através da inibição seletiva da COX-2. [139]

Após administração oral, o mavacoxib é bem absorvido, verificando-se uma biodisponibilidade de 87% na administração pós-prandial, e de 46% em jejum. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em menos de 24 horas. A ligação às proteínas plasmáticas do mavacoxib é de 98% e este é distribuído pelo organismo extensivamente. A *clearance* é baixa e a eliminação ocorre principalmente pela via biliar, sendo excretado o fármaco inalterado. Foram efetuados estudos laboratoriais com cães adultos onde se verificou um tempo de semivida de eliminação médio entre 13,8 e 19,3 dias. Em cães mais velhos (idade média de 9 anos), observou-se um maior tempo de semivida – 39 dias. Na generalidade dos animais, o *steady-state* foi obtido à quarta administração do fármaco. [139]

4.5.3.2. Toxicidade em animais de companhia

Frequentemente foram reportadas reações adversas ao nível gastrointestinais, como **vómitos e diarreia** e, pouco frequentemente, **perda de apetite, diarreia hemorrágica, melena, apatia, alterações dos parâmetros bioquímicos e função renal**. Raramente, foram notificadas **úlceras gastrointestinais**; estas reações adversas do fármaco, de forma rara, podem ser fatais. [139]

No Boletim de FV Veterinária da EMA de 2013, foi instituída monitorização devido à falta de uma relação de causalidade entre a administração de mavacoxib e o desenvolvimento de perturbações sistémicas, hemorragias fatais (diarreia hemorrágica) e ulceração do intestino grosso [128]. Contudo, em 2014, a questão foi encerrada, uma vez que foi considerado que estes efeitos são expectáveis de ocorrer com este fármaco. [129]

Walton *et al.* (2014) descreveu sete reações adversas a este fármaco, contudo, apenas classifica a relação de causalidade como possível ou provável em quatro casos, sendo que todos se apresentaram como sintomas a nível gastrointestinal. Um dos cães deste grupo morreu após evidenciar anorexia, depressão, dor abdominal e acumulação de fluidos na

cavidade abdominal, assim como uma elevação nos parâmetros bioquímicos pancreáticos; os autores definiram que as causas de morte estariam associadas a pancreatite aguda e patologia difusa no intestino delgado. No decorrer desta investigação foram administradas quatro doses de 2 mg/kg (DR) de mavacoxib, nos dias 0, 14, 42 e 70 do estudo. [140]

Na investigação de Payne-Johnson *et al.* (2015), foi administrada a mesma dose de fármaco (2 mg/kg), mensalmente, até ao dia 104 de estudo, com uma dose de carga 14 dias após a primeira. No grupo de 26 cães tratados com mavacoxib foram relatadas 26 reações adversas, a maioria relacionadas com o trato GI (10), seguidas pela pele (9), mas também neurológicas (3), respiratórias (2), no sistema reprodutivo (1), músculo-esqueléticas (1), renais (1) e sistémicas (1). Apesar da variedade de órgãos em que surgiram reações, apenas as do sistema gastrointestinal e a sistémica se consideraram como possivelmente relacionadas com a administração do fármaco, sendo à relação de causalidade das restantes atribuído o grau “improvável”. De forma concreta, as reações gastrointestinais observadas passaram por vômitos, lesões na mucosa oral infetadas, gengivite, fezes soltas, diarreia ligeira e colite hemorrágica. A reação sistémica apresentou-se com um quadro de septicemia associada a ulceração gastrointestinal (sem sinais clínicos), levando a que o animal fosse retirado do estudo e perdesse a vida. Os autores referem, por fim, que a administração mensal de mavacoxib parece exercer o mesmo efeito anti-inflamatório que a administração diária de carprofeno, sem um aumento da incidência e gravidade das reações adversas. [111] Esta conclusão revela uma vantagem na utilização do fármaco, comparativamente aos de administração diária, especialmente, em terapêuticas de longa duração como indicado no RCMV.

Finalmente, no estudo de Salichs *et al.* (2021) – descrito com mais detalhe adiante, na secção 4.5.5 – a dose administrada aos cães foi igualmente 2 mg/kg, mas apenas em duas tomas (dia 0 e dia 14). Apesar da incidência de reações adversas com a utilização de mavacoxib ter sido de 10,3%, este valor não diferiu de forma estatisticamente significativa do outro fármaco em estudo e do placebo. Durante a investigação foram notificados quatro casos de emese ou náuseas, três situações de diarreia ou fezes moles, um caso de obstipação e um outro caso de falha renal aguda. Esta última reação foi também classificada como severa e apresentou-se associada a emese após a segunda administração do fármaco, sendo o animal retirado e tratado (contudo, os parâmetros analíticos renais mantiveram-se alterados até ao final do estudo). [141]

4.5.3.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

Contrariamente à maioria dos AINEs, mavacoxib não se destina à administração diária. Para este fármaco, existe um esquema terapêutico em que são administrados **2 mg/kg** numa dose inicial, repetida **14 dias** depois. As **administrações seguintes**, contudo, são efetuadas com um **intervalo de um mês**, não excedendo as 7 doses consecutivas, correspondendo a 6,5 meses de tratamento. O comprimido deve ser administrado com a refeição, ou imediatamente antes desta.

Em estudos de sobredosagem e em estudos com a dose recomendada, foram observadas reações adversas gastrointestinais, à semelhança de outros anti-inflamatórios não esteroides. Relativamente aos estudos de segurança, uma sobredosagem com a administração repetida de 5 mg/kg e 10 mg/kg, “não se associou a sinais clínicos indesejáveis, alterações nos parâmetros bioquímicos ou alterações histológicas significativas”. Com uma dose de 15 mg/kg, verificaram-se vômitos e fezes mucosas ou moles, assim como uma elevação dos parâmetros bioquímicos que se refletiu na função renal. Com 25 mg/kg, desenvolveram-se úlceras gastrointestinais.

Não existe um antídoto específico para o mavacoxib, devendo ser o tratamento suspenso e aplicada terapêutica de suporte, em caso de sobredosagem ou reações adversas. O estado hemodinâmico deve ser mantido, com especial atenção; pode ser necessário administrar protetores gástricos e fluidoterapia em animais que revelem reações gastrointestinais e renais. [139]

4.5.4. Cimicoxib

4.5.4.1. Caracterização do fármaco

O cimicoxib apenas se encontra a ser comercializado em Portugal sob o nome Cimalgex®, pelo Titular de AIM Vetóquimol, na forma de comprimidos mastigáveis para cães, nas dosagens de 8, 30 e 80 mg. O medicamento encontra-se indicado para o tratamento da dor e inflamação associadas à osteoartrite, mas também para a gestão da dor pós-operatória após cirurgias ortopédicas ou dos tecidos moles. [142]

Este fármaco pertence, tal como os anteriores, ao grupo dos COXIB, que atuam através da inibição seletiva da enzima COX-2. Um modelo in vivo representativo da dor inflamatória aguda, mostrou que o efeito do cimicoxib durou entre 10 a 14 horas.

Administrando oralmente a dose recomendada a cães em jejum, o fármaco é absorvido rapidamente, atingindo o pico de concentração plasmática máxima após 2,25 horas. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 44%, não sendo este valor alterado quando

administrado com alimentos (contudo, nesse caso, o tempo para atingir o pico de concentração diminui). O fármaco é extensamente metabolizado e os metabolitos são eliminados pela via biliar, nas fezes, e na urina. O tempo de semivida de eliminação é de 1,38 horas. [142]

É referido no RCMV que cimicoxib não deve ser administrado a fêmeas gestantes ou lactantes, pois estudos em animais laboratoriais revelaram consequências na fertilidade e desenvolvimento fetal. Neste sentido, o estudo de Schneider *et al.* (2015) mostrou que a administração do fármaco por via oral, numa dose de 2 mg/kg, apresenta uma elevada passagem para o leite (relação das concentrações leite/plasma entre 1,7 e 1,9). Esta conclusão enquadra-se no que seria de esperar, visto que os COXIB têm propriedades mais lipofílicas do que outros AINEs e, portanto, a excreção para o leite pode ser maior. Apesar disso, o artigo revela que a passagem para as crias amamentadas foi baixa e que não foram detetadas “anormalidades”, quer nas fêmeas, quer nos cachorros. [143]

4.5.4.2. Toxicidade em animais de companhia

No RCMV consta que distúrbios gastrointestinais como **vómitos e/ou diarreia** foram notificados muito frequentemente, mas geralmente são de carácter ligeiro e transitório. Perturbações gastrointestinais mais graves (como **hemorragias e úlceras**), **anorexia e letargia** são reações que surgiram em situações raras. Muito raramente observou-se **aumento dos parâmetros bioquímicos renais e insuficiência renal**; em terapêutica de longa duração a função renal deve ser monitorizada. [142]

No Boletim de 2015 foi recomendada a inclusão na literatura do medicamento da informação de que surgiram casos de aumento dos parâmetros bioquímicos renais e insuficiência renal, assim como o aviso de que a função renal deve ser monitorizada em tratamentos de longa duração [144]. Como referido no parágrafo anterior, esta informação já consta do RCMV.

Na literatura encontram-se predominantemente casos de vómitos e diarreia com o uso de cimicoxib na dose recomendada (2 mg/kg), reações estas descritas no RCMV do fármaco. Grandemange *et al.* (2013) verificou que um terço dos animais submetidos à sua investigação revelou, pelo menos, uma reação adversa, tendo-se observado vómitos em 10 cães, após a administração da DR deste fármaco. [145] No estudo de Weil *et al.* (2016), num dos animais verificou-se um aumento da salivação, seguido de vómitos e num outro animal desenvolveu-se diarreia. [32] Da mesma forma, Segura *et al.* (2018), descreve seis casos de vómitos e um de diarreia com a utilização de cimicoxib, dando ainda conta de que os seus resultados são consistentes com a conclusão de Grandemange *et al.* (2013) anteriormente

referida – aproximadamente um terço dos animais manifesta reações adversas com a utilização de cimicoxib no período perioperatório. [146] Por fim, Piras *et al.* (2021) relata uma baixa incidência de reações adversas gastrointestinais nos grupos que estudou, sendo que observou 5 casos de vômitos (um cão no 1º dia de tratamento, um cão no 20º dia e três cães no 30º dia), assim como um caso de diarreia no 30º dia de estudo. [147]

4.5.4.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A dose recomendada de cimicoxib por via oral é de **2 mg/kg**, q 24h, com ou sem alimento. Os comprimidos são mastigáveis e aromatizados, pelo que estudos em Beagles saudáveis revelaram a sua toma voluntária pela maioria dos cães. Para o controlo da dor pós-cirúrgica deve ser administrada uma dose 2 horas antes da cirurgia e continuar durante 3 a 7 dias. No alívio dos sintomas da osteoartrite, o tratamento pode durar 6 meses, com um acompanhamento regular do médico veterinário, monitorizando especialmente a função renal.

Em estudos de sobredosagem, durante 6 meses, administrou-se 3 e 5 vezes a dose recomendada observando-se distúrbios gastrointestinais relacionados à dose, afetando todos os cães do grupo com a dose maior. Verificaram-se também alterações nos hemogramas, contagem de leucócitos e função renal.

Não existe um antídoto específico para cimicoxib, por isso, em caso de sobredosagem ou efeitos adversos, o tratamento deve ser interrompido e iniciada terapia de suporte com protetores gastrointestinais e infusão de soro salino isotónico. [142]

4.5.5. Enflicoxib

4.5.5.1. Caracterização do fármaco

O fármaco enflicoxib é o mais recente dos descritos, tendo apenas sido iniciada a sua comercialização em Portugal em julho de 2021, pelo titular de AIM Ecuphar NV e sob o nome comercial Daxocox®. O medicamento apresenta-se formulado como comprimidos para administração a cães nas dosagens de 15, 30, 45, 70 e 100 mg. A indicação terapêutica referida no RCMV é o tratamento de dor e inflamação associadas à osteoartrite ou doença articular degenerativa. O enflicoxib pertence ao grupo dos COXIB, atuando através da inibição seletiva da COX-2. [148]

A absorção após administração oral do fármaco é boa, sendo a sua biodisponibilidade elevada e aumentada em 40 a 50% com alimentos. Tendo em conta isto, a dose recomendada foi baseada na administração com alimentos. A concentração máxima é

atingida após 2 horas (administração oral com alimentos da dose inicial de 8 mg/kg). A sua semivida de eliminação é 20 horas. A metabolização ocorre a nível do sistema microsomal hepático e é formado um metabolito ativo pirazol, atingindo a concentração plasmática máxima após 6 dias (semivida de eliminação de 17 dias). Tanto o enflicoxib como o seu metabolito se ligam extensivamente (99%) às proteínas plasmáticas caninas e são excretados maioritariamente nas fezes, através da via biliar, e na urina. O *steady-state* é alcançado rapidamente após administrações repetidas, não sendo demonstrada evidência de uma farmacocinética tempo-dependente ou de hiperacumulação das substâncias. [148]

4.5.5.2. Toxicidade em animais de companhia

Durante os ensaios clínicos, de forma frequente foram notificados **vômitos, fezes moles e/ou diarreia**. Pouco frequentemente surgiram relatos de **apatia, perda de apetite, diarreia hemorrágica ou ulceração gastrointestinal**. Um estudo de segurança laboratorial demonstrou evidência de **elevação dos níveis de ureia no sangue e dos níveis séricos de colesterol** (numa amostra de cães jovens saudáveis) com a dose recomendada de fármaco. [148]

A abordagem a adotar no caso de surgirem sintomas de toxicidade inclui a interrupção da administração do medicamento e aplicação de terapêutica de suporte geral até que os sinais se resolvam. Para resolução de reações adversas a nível gastrointestinal ou renal pode ser necessário recorrer a protetores gastrointestinais e a fluidoterapia; o estado hemodinâmico deve ser mantido. [148]

No caso do enflicoxib, nas bases de dados foram encontrados poucos artigos que contribuíssem para a revisão, dada a sua recente presença no mercado. Contudo, de forma geral, as reações observadas são semelhantes às descritas pelo RCMV. Salich *et al.* (2021), num estudo prospetivo, avaliou a eficácia e segurança de enflicoxib em cães com osteoartrite. Os 242 animais foram distribuídos em grupos aleatórios e receberam 4 ou 2 mg/kg de enflicoxib (uma vez por semana, após uma dose de carga de 8 ou 4 mg/kg, respetivamente), 2 mg/kg de mavacoxib (no dia 0 e 14) ou placebo, PO, ao longo de 35 dias. A diferença estatística relativa à frequência de reações adversas não se mostrou significativa, apesar disso, nos grupos em que se administrou enflicoxib, a incidência foi de 19,7% (4 mg/kg) e 10% (2 mg/kg). No grupo que recebeu 4 mg/kg de enflicoxib, ocorreram 7 casos de emese ou náuseas, 5 de diarreia ou fezes moles, 2 situações de apatia, 1 de polidipsia e outra de aumento da salivação. No grupo dos 2 mg/kg verificaram-se 3 casos de emese ou náuseas, 4 casos de diarreia ou fezes moles, 1 situação de apatia e outra de perda de peso. Apenas 2 cães que manifestaram emese e náuseas necessitaram de

tratamento (grupo de 4 mg/kg); relativamente aos casos de diarreia, 4 animais foram tratados (pertencendo 3 ao grupo dos 4 mg/kg e 1 aos 2 mg/kg). O tratamento incluiu probióticos, antieméticos, antiácidos, protetores gástricos, suplementos nutricionais e antibióticos. [141]

De referir dois casos de reações adversas severas, um deles no grupo de 2 mg/kg, em que foi reportada diarreia hemorrágica e perda de peso após uma semana de estudo; no outro foram observadas fezes escuras, náuseas e apatia após a segunda administração de fármaco. Ambos os cães foram retirados do estudo e recuperaram completamente sem tratamento específico. [141]

4.5.5.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A administração de enflicoxib deve ser feita uma vez por semana, com uma dose inicial de **8 mg/kg**, seguindo-se uma dose de manutenção de **4 mg/kg (a cada 7 dias)**, sempre imediatamente antes da alimentação ou com alimentos. Refere-se ainda no RCMV a importância da determinação precisa do peso corporal do animal que requer tratamento, de forma a administrar a dose correta. [148]

No RCMV consta também que uma administração de 12 mg/kg semanal, durante 7 meses e de 20 mg/kg por 3 meses continuamente e com dose de “ataque” inicial, se associou a “um ligeiro aumento dos níveis de ureia no sangue e colesterol no soro”. [148]

Apesar da escassez de estudos publicados relativos a este fármaco, Homedes *et al.* (2021) estudou a segurança de enflicoxib em várias doses (4, 12 e 20 mg/kg, correspondendo à dose recomendada, ao seu triplo e quádruplo, respetivamente) durante um período de 32 semanas (grupo placebo, DR e triplo da DR) e 13 semanas (quádruplo da DR), em cães. Durante e após o estudo, não foram encontradas alterações significativas em parâmetros como as concentrações de enzimas hepáticas, nem efeitos adversos a nível gastrointestinal e da hemóstase. É de referir, contudo, que foram observadas elevações da concentração de ureia (na 4ª semana) e colesterol (na 13ª semana) apenas nos grupos que receberam o triplo e o quádruplo da DR, em comparação com o controlo. [149]

No RCMV de Daxocox[®], não são referidas referências bibliográficas que permitam perceber a origem da informação citada. No entanto, uma vez que as observações são similares e que o estudo de Homedes *et al.* (2021) obteve financiamento por parte da Ecuphar, é provável que este artigo tenha sido utilizado para fundamentar o RCMV.

4.6. Outros

4.6.1. Grapiprant

4.6.1.1. Caracterização do fármaco

O fármaco grapiprant encontra-se a ser comercializado pelo Titular de AIM *Elanco GmbH*, com o nome comercial *Galliprant®*. Apenas existe formulado em comprimidos orais, nas dosagens de 20, 60 e 100 mg. Destina-se ao tratamento da dor aguda provocada por osteoartrite de grau ligeiro a moderado em cães. [150]

Em oposição a outros anti-inflamatórios referidos, o grapiprant não inibe a COX. Este pertence à classe *piprant*, sendo um antagonista seletivo do recetor EP4, um dos recetores alvo para a PGE₂, que regula a resposta inflamatória nociceptiva tanto a nível periférico, como do SNC. [151]

Após a administração por via oral, o fármaco é absorvido rapidamente, sendo atingidas as concentrações séricas máximas dentro de 1 hora, se em jejum. Os alimentos reduzem a biodisponibilidade oral do grapiprant, passando este valor de 89%, em jejum, para 33%, diminuindo também as concentrações séricas máximas 4 vezes. Em caninos, o fármaco não se acumula aquando de administrações repetidas. Foram identificados quatro metabolitos, desconhecendo-se a sua atividade farmacológica. A excreção ocorre principalmente através das fezes e em menor extensão pela urina, sendo que 70 a 80% da dose administrada é excretada na forma inalterada no período de 48 a 72 horas; o tempo de semivida de eliminação do fármaco aproxima-se de 5 horas. [150]

4.6.1.2. Toxicidade em animais de companhia

As reações adversas do grapiprant observadas em estudos clínicos passaram, muito frequentemente, por **vómitos** e, frequentemente, surgiram **fezes moles, diarreia e inaptência**; estas reações são descritas como ligeiras e transitórias. Muito raramente ocorreu **hematémese** ou **diarreia hemorrágica**. [150]

O Boletim de FV Veterinária da EMA de 2018 refere para este fármaco que algumas reações adversas suspeitas (nomeadamente emese, hematémese, diarreia hemorrágica, hepatopatia, insuficiência renal, alterações nos parâmetros analíticos e morte) devem ser continuadas a monitorizar em 2019. [152] Em 2019 foi recomendado continuar a seguir estes possíveis eventos adversos em 2020. [44]

Os resultados atribuídos à administração do fármaco na dose recomendada (durante 28 dias) observados na literatura vão, de uma forma geral, de encontro às reações descritas no

RCMV, verificando-se 2 casos de emese em 8 cães num estudo com *Collies* deficientes em glicoproteína P [153], e 24 em 141 (17,02%) de vômitos noutra, assim como diarreia/fezes moles (12,06%) e inaptência/anorexia (6,38%). Para além destes efeitos, foram descritos ainda 6 situações de letargia (4,26%) e uma úlcera na mucosa oral (0,71%). [154]

4.6.1.3. Doses terapêuticas e doses tóxicas

A dose recomendada de grapiprant é **2 mg/kg**, q 24h. O fármaco deve ser administrado com o estômago vazio, no mínimo 1 hora antes da alimentação. Consoante a resposta clínica do animal a duração do tratamento pode variar, sendo que, quando são consideradas terapêuticas prolongadas (superiores a 28 dias – estudos apresentados no RCMV), deve ser monitorizado pelo médico veterinário regularmente. A resposta ao tratamento geralmente é verificada em 7 dias; se após 14 dias de terapêutica não se observar melhorias, deve ser descontinuado o medicamento e considerada uma abordagem com outro fármaco. É referido que, tendo em conta a periodicidade não contínua dos sintomas de osteoartrite, pode ser benéfico adotar um tratamento intermitente em alguns cães. [150]

Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser de suporte e sintomático. [150]

No RCMV consta que, cães saudáveis, sujeitos à administração de doses 2,5 e 15 vezes superiores à recomendada de grapiprant durante 9 meses consecutivos, sofreram de fezes moles ou mucosas (por vezes com a presença de sangue) e vômitos, sendo estas reações de carácter ligeiro e transitório. Neste espectro de sobredosagem – até 15 vezes a dose terapêutica – não se verificaram sinais de toxicidade renal ou hepática. [150]

O tratamento durante 9 meses de Beagles com 1, 8 ou 50 mg/kg de grapiprant revelou várias alterações na consistência das fezes (moles, mucoides ou aquosas), assim como a presença de sangue e emese. [155] Num outro estudo, após uma dose de 50 mg/kg (fármaco formulado como suspensão oral), um cão apresentou vômitos e dois cães desenvolveram fezes moles com uma administração de 6 mg/kg (um caso no grupo da suspensão e outro no grupo dos comprimidos). Depois da dose de 50 mg/kg do 15º dia, dois cães desenvolveram fezes mucoides (um de cada grupo de formulações). [156]

5. Conclusão e Perspetivas futuras

Um dos principais objetivos da presente dissertação passou pelo estudo dos efeitos tóxicos de anti-inflamatórios não esteroides em animais de companhia, tendo sido obtido através da recolha e análise de RCMV, *case reports* e ensaios clínicos relativos às substâncias ativas deste grupo farmacológico, disponíveis em Portugal (fenilbutazona, meloxicam, cetoprofeno, carprofeno, ácido tolfenâmico, firocoxib, robenacoxib, mavacoxib, cimicoxib, enflicoxib e grapiprant). Outro dos objetivos definiu-se pela recolha da informação relativa às doses terapêuticas e tóxicas para cada fármaco, assim como as medidas terapêuticas a aplicar em caso de sobredosagem, tendo sido alcançado também recorrendo às fontes de informação referidas.

No decorrer deste estudo, foi possível verificar que muitas das possíveis reações adversas aos fármacos observadas em ensaios clínicos, tanto de curta, como de longa duração, correspondem às descritas nos RCMV, podendo-se assim concluir, que de forma geral estes se encontram atualizados com os dados mais recentes. A reforçar esta conclusão surgem ainda os boletins de FV da EMA, cujas recomendações são cumpridas e a nova informação incluída nos respetivos RCMV. Ainda neste sentido, é de referir a importância do crescimento do número de notificações aos Sistemas de Farmacovigilância, tanto Português, como Europeu, uma vez que estes dados, aliados a uma investigação contínua, permitem manter a informação atualizada.

No contexto das sobredosagens, os *case reports* revelam-se também uma grande ferramenta, tendo sido identificadas variadas situações em que as medidas de tratamento adotadas foram além das descritas normalmente. De enfatizar as situações apresentadas com meloxicam e carprofeno, nomeadamente a administração de misoprostol, a colocação de uma cápsula de monitorização de pH gástrico, a plasmaférese terapêutica, mas também a administração da emulsão lipídica intravenosa e o procedimento de hemodialise e hemoperfusão. Diversos motivos levaram a sobredosagens, apresentando-se muitas situações em ambiente doméstico (ingestão acidental de AINEs destinados à utilização por humanos), mas também devido a erros profissionais, tanto em clínica veterinária, como em farmácia comunitária.

Desta forma, pode-se concluir que, graças à nova informação que surge sob a forma de notificações e, conseqüentemente, Boletins de FV, *case reports* e ensaios clínicos, o conhecimento da toxicidade e segurança dos AINEs estudados continua a crescer. É assim de apelar à notificação por parte tanto de médicos veterinários, indústria farmacêutica, donos dos animais e mesmo farmacêuticos, uma vez que apesar que o número de notificações tenha vindo a aumentar, subsiste um problema de subnotificação.

Para além disto, continua a haver um longo caminho a percorrer em termos de investigação e desenvolvimento de substâncias ativas. Embora já existam AINEs que permitem uma administração semanal (como o enflicoxib), ou mesmo mensal (mavacoxib), não se deve excluir a possibilidade da inclusão de outras classes terapêuticas neste âmbito, como os fármacos imunomoduladores. Este desenvolvimento culminará, idealmente, numa segurança otimizada e que se observará principalmente em terapêuticas de maior duração, tão necessárias para as patologias que cada vez mais vão surgindo, devido à maior atenção que se volta para a saúde animal.

Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Tendo em conta a sua proximidade com a população, a Farmácia Comunitária torna-se, frequentemente, o primeiro contacto do utente com o Sistema de Saúde. Atualmente, este espaço é caracterizado pela prestação de cuidados de saúde e aconselhamento dirigidos tanto para a componente do **medicamento** e dos produtos de saúde, como para o **utente**, mantendo constante a qualidade e disponibilidade destes. Neste sentido, para que o farmacêutico possa desempenhar, diariamente, estas atividades com a excelência necessária, é fundamental que os seus conhecimentos se mantenham atualizados, mas também que a farmácia proporcione as infraestruturas e equipamentos para tal. O farmacêutico, numa época em que o uso responsável do medicamento se torna cada vez mais fulcral, desempenha assim um papel indispensável, garantindo também que o benefício terapêutico resultante da terapia medicamentosa seja máximo [157,158].

Em dezembro de 2019, foram relatados na China alguns casos de pneumonia com origem num novo coronavírus, designado posteriormente como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). A doença associada a esta infeção é atualmente conhecida como COVID-19, tendo sido decretada como Pandemia Internacional pela Organização Mundial de Saúde no dia 11 de março de 2020. A resposta a esta situação não respeita apenas ao setor da saúde, trata-se de uma responsabilidade de todos. No contexto atual, as medidas de prevenção devem ser intensivamente reforçadas junto da população, nomeadamente através dos farmacêuticos [159].

O objetivo do presente Capítulo passa pela narração do funcionamento e organização da Farmácia Sousa Trincão, situada no concelho de Abrantes (Santarém), assim como do percurso que realizei sob a orientação técnica da Dr.^a Maria do Rosário Sousa e Trincão e sua equipa. O estágio decorreu no período entre 3 de março e 9 de julho de 2021. Durante estes tempos tão diferentes foi, de facto, um grande privilégio poder contactar com uma população tão diversa e aprender com esta equipa excepcional.

2. Localização, organização e caracterização da Farmácia

2.1. Contextualização, localização e horário de funcionamento

A Farmácia Sousa Trincão (FST) resulta da transformação de um posto farmacêutico permanente, localizado na freguesia de São Miguel do Rio Torto, em farmácia, em 1989. Em 2011, foi transferida para a Rua Amélia Rey Colaço, na agora União das Freguesias de Abrantes (São Vicente e São João) e Alferrarede, com o objetivo de servir uma maior população num local estratégico. A localização atual dispõe de muitos lugares de estacionamento e trata-se de uma zona de passagem por parte dos utentes que saem do Hospital, Centro de Saúde ou Clínicas e se deslocam para o seu domicílio. O Município de Abrantes, tal como muitos outros a nível nacional, possui uma população envelhecida. Em 2019, segundo o portal *PorData*, 28,8% dos seus habitantes tinham uma idade igual ou superior a 65 anos [160]. Apesar disso, dirigem-se muitos utentes jovens e adultos à FST, sendo possível o contacto com as mais diversas condições de saúde.

A FST encontra-se aberta ao público das 8h30 às 19h30, de segunda a sexta feira, e das 9h00 às 13h00 ao sábado. Devido ao facto de existir serviço de urgência do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em Abrantes, são criadas pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e aprovadas pela Administração Regional de Saúde (ARS) escalas de turnos que asseguram o serviço permanente desde a hora de abertura até às 9h do dia seguinte. Para que a população tenha sempre conhecimento de qual é a farmácia de serviço, estas escalas são afixadas em cada farmácia de forma visível, sendo ainda distribuídos durante todo o ano pequenos calendários de fácil consulta que podem ser guardados na carteira do utente. É ainda de referir que, durante o período de atendimento noturno, pode ser cobrada uma taxa de “não-urgência” de 2,5€ por utente (valor aprovado na Portaria nº277/2012 de 12 de setembro), em casos em que não é apresentada uma receita médica do próprio dia ou do anterior [161,162].

2.2. Organização do espaço físico da farmácia

2.2.1. Espaço Exterior

Nas Boas Práticas de Farmácia (BPF) consta que o “aspecto exterior da farmácia deve ser característico e profissional, facilmente visível e identificável”, verificando-se isto na FST, observando-se que a sua fachada se encontra limpa e em bom estado de conservação [158]. Na fachada, especificamente na zona superior à porta de entrada, identifica-se a Farmácia com um letreiro “Farmácia Sousa Trincão”. Abaixo, encontra-se disposta a designação e imagem das Farmácias Portuguesas, na coloração verde. A FST possui duas cruzes

luminosas de tom verde, uma em cada extremidade da sua fachada, sendo facilmente visualizadas por quem circula, quer na rua da farmácia, quer nas ruas adjacentes. Estas cruzes encontram-se iluminadas durante todo o período de funcionamento e também quando a farmácia se encontra em serviço de turno. No espaço exterior, adjacente à porta, existe ainda uma placa com a identificação da Direção Técnica, o horário de funcionamento, contacto, morada e escalas de turnos das farmácias do município de Abrantes em regime de serviço permanente ou de disponibilidade (assim como as respetivas localizações e contactos). Estas identificações possuem dimensões que permitem a sua fácil visualização por parte de quem se desloca em ambos os sentidos da rua, assim permitindo que o espaço seja facilmente identificado como uma farmácia.

É ainda garantida uma boa acessibilidade a todos os utentes, dado que existem múltiplos lugares de estacionamento disponíveis, assim com uma rampa que permite o acesso à farmácia por parte de cidadãos com dificuldades motoras. A porta principal dá acesso a uma zona de entrada em que está disposto um doseador de solução para a desinfeção das mãos e o postigo de atendimento. O lado direito da fachada possui janelas grandes que permitem a entrada de luz natural no estabelecimento, sendo que, de forma a conferir uma maior privacidade aos utentes e funcionários no interior e a fornecer alguma informação, em algumas zonas se encontram aplicados vinis publicitários.

2.2.2. Espaço Interior

Quando se entra na FST, verifica-se imediatamente um ambiente calmo, profissional e moderno. O espaço encontra-se bem iluminado com luz natural e ventilado através do equipamento de ar condicionado. Todos os requisitos de instalação são cumpridos, como a presença de um extintor, alarme contra incêndios, livro de reclamações, sistema de vigilância com recurso a gravação de imagem que respeita a legislação atual de proteção de dados e respetivo aviso de que o público se encontra a ser filmado [158].

A farmácia possui uma **zona de atendimento** espaçosa, com quatro balcões individuais separados por expositores verticais de produtos de venda livre, como a alimentação especial e infantil. Em cada balcão encontra-se um acrílico transparente e um doseador automático de solução desinfetante para as mãos. Atrás dos balcões, encontram-se lineares com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), dispositivos médicos e suplementos alimentares. Nesta zona estão também o “Espaço Animal” com os produtos de uso veterinário e algumas gavetas com produtos de elevada rotatividade, como anti-inflamatórios, antitússicos e expetorantes, antidiarreicos e laxantes, emplastos medicamentosos, testes de gravidez, seringas e frascos para recolha de fezes ou urina. Atualmente, os testes rápidos de antigénio para deteção de SARS-CoV-2 também são

armazenados nesta parte da farmácia, devido à sua elevada procura. Do lado direito, localizam-se alguns lineares de saúde oral, dermocosmética, cuidados capilares e cuidados de mãos e pés. A **zona de espera** atualmente tem apenas uma cadeira para que o distanciamento físico entre utentes e a lotação reduzida devida à pandemia de COVID-19 possam ser cumpridos.

No lado esquerdo da zona principal encontra-se o **Gabinete de Atendimento**, onde se realizam as medições de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial, a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas e, ainda, as consultas de nutrição. Esta divisão permite que as condições de privacidade sejam cumpridas e está equipada com uma mesa e cadeiras, uma marquesa e todo o material necessário para a realização das tarefas acima descritas. Na secção 8 estes procedimentos e materiais serão descritos com maior detalhe.

Na transição para a **retaguarda** podem-se encontrar as gavetas de armazenamento de medicamentos, a zona de receção de encomendas, o gabinete da direção técnica, o armazém, e ainda as instalações sanitárias. Todas as zonas onde são armazenados medicamentos ou produtos de saúde possuem identificação através de etiquetas para reduzir a probabilidade de erros e para facilitar o momento da arrumação. O gabinete da direção técnica é multifuncional, servindo também de zona de descanso e de refeições, assim como de arrumação dos pertences pessoais nos respetivos cacifos. Nas instalações da farmácia existe ainda uma cave, onde estão localizados o laboratório e uma outra zona de armazenamento, onde alguns produtos excedentes se encontram devidamente arrumados. Na retaguarda existe também uma segunda porta de entrada que dá acesso a uma antecâmara onde os fornecedores colocam as encomendas no local devidamente identificado com o nome de cada armazenista.

2.3. Recursos Humanos

A equipa da FST é constituída por cinco farmacêuticas, uma técnica de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia, sendo uma das farmacêuticas também a Diretora Técnica (DT) e proprietária da farmácia, como descrito seguidamente:

- Dr.^a Maria do Rosário Sousa Trincão – Diretora Técnica e Proprietária da FST;
- Dr.^a Joana Coelho – Farmacêutica Substituta;
- Dr.^a Sara Branco – Farmacêutica Substituta;
- Dr.^a Joana Oliveira – Farmacêutica;
- Dr.^a Cátia Marques – Farmacêutica;
- Patrícia Loureiro – Técnica de Farmácia;
- Andreia Alves – Técnica Auxiliar de Farmácia.

Todas as profissionais da FST utilizam batas das Farmácias Portuguesas, encontrando-se devidamente identificadas com um cartão com o seu nome e categoria profissional. Desde o primeiro dia de estágio, pude constatar que esta se trata de uma equipa jovem e dinâmica, em que as funções de cada uma são efetuadas de forma fluida e assertiva, garantindo assim um bom funcionamento da farmácia.

De acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo artigo 2º do Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de agosto, a Diretora Técnica deve assumir a responsabilidade por todos os atos farmacêuticos praticados no estabelecimento. Para além disto, deve [163,164]:

- Garantir que são prestados esclarecimentos aos utentes acerca do modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) apenas são dispensados aos utentes que não a apresentem em raros casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e os outros produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que o aprovisionamento de medicamentos de que a farmácia dispõe é suficiente;
- Zelar para que todo o pessoal com funções na farmácia mantenha o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação.

Para além desta equipa, a farmácia conta ainda pontualmente com a colaboração de outros profissionais prestadores de serviços diferenciados. Atualmente, a farmácia dispõe de consultas de Nutrição Clínica, prestadas por uma Nutricionista que visita a FST semanalmente, mediante marcação prévia de consulta.

2.4. Sistema Informático

De modo a facilitar as atividades farmacêuticas diárias, a Farmácia Sousa Trincão encontra-se equipada com o *software* informático Sifarma2000® e ainda com o novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, desenvolvidos pela Glintt® - *Global Intelligent Technologies*.

O Sifarma2000® foi desenhado com a colaboração de Farmacêuticos, o que permitiu uma atualização tecnológica do setor, assim como ter o Utente como ponto central. Este sistema simplifica todo o circuito de operações realizadas diariamente, ajudando também a cumprir requisitos descritos nas Boas Práticas de Farmácia. Algumas das suas funcionalidades passam pela criação e receção de encomendas, gestão e controlo de *stocks*, controlo de prazos de validade, devoluções, vendas, entre outras. No atendimento, este software torna-se igualmente vantajoso, pois permite, não só, consultar informações em termos de indicações terapêuticas, efeitos adversos, interações medicamentosas, ou mesmo contraindicações, dos medicamentos a dispensar, mas também efetuar encomendas instantâneas de produtos que não se encontrem em *stock* no momento da dispensa [165,166].

Por outro lado, o novo Módulo de Atendimento do Sifarma® (Sifarma.MA) tem uma interface mais intuitiva e apelativa em comparação ao anterior, residindo uma das maiores diferenças no facto de que este “corre” no navegador Google Chrome®, ao invés de ser instalado no computador. Este sistema permite recuar no fluxo de atendimento a qualquer momento, adicionando, modificando ou removendo quaisquer componentes. Esta nova versão ainda não tem todas as funcionalidades disponíveis, nomeadamente na gestão de encomendas e *backoffice*.

A utilização conjunta e integrada destes dois programas permite aproveitar os aspetos positivos de ambos. Atualmente, na FST é utilizado o Sifarma.2000 no *backoffice*, para processos como dar entrada de encomendas, fazer e regularizar devoluções, retirar folhas de movimento de *stock*, elaborar contagens físicas e ainda realizar as vendas domiciliárias, pois este oferece a possibilidade de emitir guias de transporte. O Sifarma.MA é utilizado de forma geral nos atendimentos e na gestão de reservas.

Na FST, cada colaborador tem as suas credenciais de *login* individuais, inclusive os estagiários. Isto permite que se saiba sempre quem executou o quê, existindo assim uma maior rastreabilidade das operações efetuadas, facilitando posteriormente a resolução de problemas ou situações anómalas que possam surgir.

É ainda de referir um outro recurso muito utilizado e que se encontra ligado ao Sifarma – a impressora de posologias. Esta impressora localiza-se atrás dos balcões, constituindo uma grande ferramenta de suporte no ato de atendimento, consolidando a explicação dada no momento da dispensa do medicamento.

3. Informação e Documentação Científica

De acordo com as BPF, “o farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre medicamentos, disponíveis e acessíveis durante todo o horário de abertura da farmácia” [158]. Neste sentido, a Farmácia possui no Gabinete da Direção Técnica e no Laboratório uma biblioteca acessível pelos profissionais a qualquer momento, composta pela Farmacopeia Portuguesa, pelo Formulário Galénico Português, pelo Prontuário Terapêutico, pelo Índice Nacional Terapêutico, e ainda por legislação e documentação de regulação da atividade.

Por vezes, no decorrer do atendimento ao utente, torna-se mais prático aceder a algumas informações sobre as indicações, contraindicações, interações ou precauções de um determinado medicamento em formato digital, quer no Sifarma, no Prontuário Terapêutico Online, ou mesmo no respetivo RCM, acessível através do portal *Infomed*. Isto torna-se possível uma vez que todos os terminais de dispensa se encontram permanentemente ligados à internet.

Adicionalmente, estão disponíveis folhetos informativos, pequenos panfletos e revistas, mais concretamente, a Revista Saúde, para que também os utentes possam ter acesso a informação sobre medicamentos e produtos de saúde, numa linguagem adequada.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

4.1. Gestão de existências

A gestão rigorosa dos produtos existentes é um ponto de grande sensibilidade no quotidiano da farmácia. O *stock* deve ser elevado o suficiente para que as necessidades dos utentes possam ser satisfeitas num determinado momento, contudo, para evitar prejuízo a nível monetário devido à falta de escoamento, não deve ser excessivo. Para tal, é de extrema importância analisar corretamente a frequência de venda dos medicamentos e produtos de saúde (MePS). Neste processo o Sifarma é bastante útil, pois permite consultar o histórico de compras e vendas na respetiva “Ficha do Produto” e definir o *stock* mínimo e máximo de acordo com a sua rotatividade, sazonalidade e pedidos por parte dos utentes.

Durante o estágio deparei-me com situações em que um utente habitual tomava um medicamento de um determinado laboratório que não costumava existir no *stock* da farmácia. Para solucionar o problema de forma rápida, realizava uma encomenda instantânea, e desta forma o utente tinha, no período de entrega seguinte, o medicamento disponível. Contudo, para que esta situação não se tornasse recorrente, expunha a situação

à equipa de forma a analisar se seria vantajoso ter um *stock* mínimo do medicamento em questão.

4.2. Critérios de seleção de fornecedores e de aquisição

A seleção adequada dos fornecedores de medicamentos e produtos de saúde é um aspeto de grande relevância para o bom funcionamento de uma farmácia. Como tal, existem vários fatores a ter em consideração, nomeadamente, a periodicidade e rapidez das entregas, a disponibilidade e variedade de produtos, a facilidade de encomenda, a política de devoluções, o preço de aquisição e ainda os descontos concedidos. Neste contexto, é de referir que a Farmácia Sousa Trincão integra um grupo de farmácias – o Grupo Premium Farma – que confere condições especiais na aquisição de alguns medicamentos e produtos de saúde.

Para garantir a continuidade dos *stocks* na farmácia é importante trabalhar com mais do que um armazenista, assim, no caso de um produto se encontrar esgotado num fornecedor, existem alternativas às quais se pode recorrer. Outra vantagem passa pelo facto de, no momento da encomenda, se analisar e comparar entre armazenistas as condições e descontos aplicáveis. Neste sentido, a FST tem como fornecedores principais a *OCP Portugal*, a *Plural+Udifar* e a *Empifarma*, sendo que os dois primeiros realizam duas entregas por dia – início da manhã e início da tarde – e o terceiro apenas uma.

Embora, no dia a dia, seja mais prático adquirir os MePS através destes armazenistas, é também usual fazer encomendas diretamente aos laboratórios ou através de delegados comerciais que visitam as farmácias com alguma frequência. Deste modo, é possível usufruir de descontos e campanhas especiais, o que permite utilizar os recursos da farmácia de uma forma mais eficiente.

4.3. Realização de encomendas

Diariamente, na Farmácia Sousa Trincão realizam-se vários tipos de encomendas – Instantâneas, de Via Verde, diárias e por telefone –, que serão exploradas seguidamente. Estas são efetuadas de forma rotativa por todas as colaboradoras.

As **Encomendas Instantâneas** são realizadas no decorrer do atendimento ao utente que requisita um MePS que não se encontra em *stock* no momento. Após a encomenda, é efetuada uma Reserva do produto (faturada ou não) e informa-se o utente da data e hora

previstas para a chegada do medicamento. Tanto o Sifarma 2000 como o Sifarma.MA têm esta funcionalidade disponível.

As **Encomendas de Via Verde** apenas estão disponíveis para a aquisição de medicamentos abrangidos pelo projeto, podendo ser realizadas quando a farmácia não tem em *stock* o medicamento constante numa receita médica. Esta via excecional tem como objetivo garantir o acesso a fármacos de disponibilidade reduzida, uma vez que pertencem à “lista de medicamentos cuja exportação/distribuição intracomunitária é sujeita a notificação prévia ao INFARMED” [167].

Por outro lado, as **Encomendas Diárias** são geradas pelo próprio Sifarma com base nos produtos dispensados e cujo *stock* tenha atingido o mínimo definido. Duas vezes por dia (no final da manhã e no final da tarde), uma das colaboradoras edita e aprova esta proposta de encomenda conforme as necessidades da farmácia.

De forma relativamente frequente é necessário ainda realizar **Encomendas por telefone**. Estas geralmente destinam-se a tentar adquirir medicamentos rateados, por exemplo através da *OCP Portugal*.

Por fim, existem as **Encomendas diretas**, em que encomendam os MePS diretamente ao fornecedor quando existem benefícios, como descontos ou campanhas promocionais, ou quando se pretende adquirir um elevado número de produtos do mesmo armazenista ou laboratório. Na FST são realizadas encomendas diretas a fornecedores como Chicco®, Mylan®, Farmodiética®, entre outros.

4.4. Receção de encomendas

Geralmente, na FST, existem dois horários de entrega de encomendas, no início da manhã, e no período da tarde, contudo, estes horários são definidos por cada fornecedor.

Atualmente, devido ao contexto pandémico que se atravessa, quando os contentores (que também podem ser designados de banheiras, ou baques) que contém os medicamentos chegam à farmácia, a primeira ação a tomar é a desinfeção externa destes com uma solução alcoólica. Apenas depois são todos abertos, dando prioridade aos que transportam produtos cujo armazenamento deve ser no frigorífico – temperaturas entre 2°C e 8°C. A *OCP Portugal* diferencia os baques “normais” dos refrigerados pela coloração, sendo estes, respetivamente, verdes ou azuis; a *Plural+Udifar* apenas contém a designação “FRIO” na identificação da banheira. Os produtos de frio são colocados imediatamente no frigorífico, na zona frontal da prateleira onde depois serão arrumados. As restantes banheiras são

levadas para a zona de receção das encomendas, onde se encontra um computador equipado com o Sifarma 2000 e se procede à sua Receção.

No programa informático, para encomendas realizadas por telefone, ou diretamente feitas ao laboratório/armazenista, é necessário criar manualmente a encomenda em “Gestão de Encomendas”. Caso a encomenda já esteja criada, acede-se à opção “Receção de encomendas”, selecciona-se o número de encomenda constante na fatura – no caso de constarem vários números, estes são seleccionados e agrupados de forma a receber a encomenda como apenas uma – e selecciona-se “Rececionar”. Após este passo é introduzido o número identificador da guia de encomenda, o valor final e, se aplicável, os “*fees*”. De seguida, passam-se todas as unidades pelo leitor ótico, verificando-se de imediato o prazo de validade, o preço e as condições da embalagem. Se o prazo de validade for mais curto do que o presente no sistema, este é atualizado, embora isto raramente se verifique; no caso de o *stock* se encontrar a zero ou negativo, é introduzida a validade da nova embalagem. Em relação ao preço, se houver alguma alteração, o medicamento é identificado com um elástico que é retirado apenas quando se atualiza o preço no programa, ao dispensar a última embalagem com o preço antigo.

A estrutura das faturas geralmente é bastante semelhante entre os fornecedores. Todas possuem número de fatura, nome, contacto e localização do fornecedor, código e designação dos produtos encomendados, número de unidades enviadas, preço de venda à farmácia (PVF) e valor final. Em alguns casos encontra-se ainda o desconto aplicado, os *fees* e o PVP.

Após a introdução de todas as unidades da encomenda no Sifarma, é feito um passo de conferência dos valores e das margens de lucro. Nesta etapa o PVF de cada produto é introduzido e, em caso de produtos de venda livre, o PVP é ajustado tendo em conta a margem de lucro aplicada pela farmácia, IVA e preço de aquisição.

Finalizados os passos anteriores, selecciona-se a opção “Terminar”, surgindo uma janela com os produtos que não foram recebidos (por se encontrarem esgotados ou não disponíveis), e que dá a hipótese de os retirar da encomenda, manter ou transferir para outro armazenista. Após este passo ainda é necessário confirmar a receção dos medicamentos de Via Verde, benzodiazepinas e psicotrópicos, se aplicável. No caso de a encomenda conter medicamentos que não foram enviados, surge ainda a opção de comunicar as faltas ao INFARMED, procedimento este efetuado sempre na FST.

Logo no primeiro dia de estágio e durante as seguintes semanas, as minhas funções assentaram principalmente nesta tarefa e no armazenamento, sendo que ao longo do tempo pude perceber a importância destas atividades na minha adaptação ao local onde está arrumado cada medicamento ou produto, facilitando o momento do atendimento.

4.5. Marcação de preços

No final do processo de receção de encomendas, o Sifarma emite uma janela para confirmar a impressão das etiquetas dos produtos de venda livre. Estas contêm o código de barras e o CNP (Código Nacional de Produto), designação do produto, PVP e IVA. Na “Ficha do Produto” no Sifarma é selecionada a opção “Etiqueta na entrada” para estes produtos aquando da sua primeira receção. De seguida os produtos são etiquetados e arrumados no local definido.

Para os MSRM comparticipados, de acordo com o artigo 103º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, cabe ao INFARMED, I.P. regular e autorizar o preço. Estes, contrariamente aos de venda livre, possuem na cartonagem ou embalagem o PVP impresso, em etiqueta ou carimbado [168].

4.6. Armazenamento

Finalizada a receção das encomendas, os MePS são armazenados nos locais adequadamente pré-definidos, assegurando sempre as condições de temperatura e humidade que garantam a estabilidade destes [158].

Os MSRM são arrumados nas gavetas por ordem alfabética e ordem crescente de dosagem, por forma farmacêutica ou via de administração (as gavetas estão identificadas com os termos: comprimidos, xaropes, tópicos, injetáveis, vaginais, retais e gotas, entre outros) e ainda de acordo com o princípio “*First Expire, First Out*”, que garante que os medicamentos com menor prazo de validade são dispensados primeiro. Os produtos abrangidos pelo protocolo da Diabetes Mellitus (como tiras de teste, lancetas e agulhas) têm uma gaveta própria, assim como os psicotrópicos e estupefacientes. Todavia, as gavetas não possuem capacidade de armazenamento suficiente para todos os MePS em *stock*. Assim, como já referido anteriormente, existe um armazém na retaguarda da farmácia, organizado da mesma forma, onde se arrumam os medicamentos e produtos excedentes.

Também na retaguarda se localiza o frigorífico para armazenamento dos medicamentos que têm de ser mantidos a temperaturas entre 2 e 8°C. A organização geral é igualmente de forma alfabética, contudo, os Medicamentos de Uso Veterinário encontram-se agrupados e identificados separadamente numa das prateleiras, facilitando assim a procura dos produtos.

Os produtos de venda livre e medicamentos de uso veterinário são arrumados nos lineares dispostos ao longo da zona de atendimento e atrás dos balcões, nos módulos de gavetas e nos expositores consoante a sua categoria, como referido na secção 2.2.2. Também os

produtos desta categoria são dispostos de acordo com o princípio “*First Expire, First Out*” e os excedentes arrumados no armazém, assim como na zona de armazenamento do piso inferior.

Com uma frequência diária, é necessário repor medicamentos ou produtos de saúde nas gavetas ou lineares. Para tal, estes são transportados do armazém para os respetivos locais e assim é assegurado um *stock* que permite o acesso rápido a qualquer tipo de MePS durante o atendimento, facilitando e agilizando este processo.

4.7. Controlo de Temperatura e de Humidade

Para garantir a estabilidade, e conseqüente eficácia, dos medicamentos e produtos de saúde, é necessário que o local onde se encontram armazenados se encontre em condições controladas de temperatura e humidade. De forma geral, a temperatura deve situar-se no intervalo de 15 a 25°C e a humidade abaixo de 60%; no caso de produtos que requeiram conservação no frio, o intervalo é entre 2 e 8°C, e a humidade deve ser inferior a 90%.

Na FST existem vários higrómetros digitais da marca TFA® (zona de atendimento/gavetas, armazém, frigorífico e laboratório) ligados a uma “sonda mãe”, que captam, múltiplas vezes por dia, os respetivos valores. Nestes, é possível verificar instantaneamente se os valores se encontram dentro dos intervalos especificados e corrigir a situação, caso isto não se verifique. Para a correção de eventuais desvios, utilizam-se os aparelhos de ar condicionado e um desumidificador. É efetuada a transferência dos dados para o computador com uma periodicidade de 10 dias, imprimindo-se e guardando-se o respetivo registo num dossier designado “Controlo de Humidade e Temperatura”.

Anualmente, os higrómetros digitais têm de ser calibrados. Como este processo demora uma a duas semanas, durante esse período, os valores de temperatura e humidade são registados manualmente, pelo menos uma vez por dia, pela leitura dos higrómetros analógicos distribuídos pelas áreas anteriormente mencionadas.

4.8. Controlo de prazos de validade

De modo a garantir que os medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia se encontram sempre dentro dos prazos de validade (PV), mensalmente é efetuado um controlo destes. Para tal, é retirada uma “Lista de Controlo” do Sifarma 2000, através do menu “Produtos”, na opção “Prazos de Validade”, onde constam todos os medicamentos e produtos cujas validades expiram no prazo selecionado. O passo seguinte passa pela

verificação do PV de cada medicamento ou produto, sendo que normalmente se aproveita para verificar se o *stock* está correto. Por vezes acontece os medicamentos ou produtos com a validade mais curta já terem sido dispensados, o que faz com que a data presente no sistema não esteja atualizada. Nestes casos, após verificação de todas as unidades, aponta-se a validade mais curta para se atualizar no programa. No caso de medicamentos com um PV inferior a 3 meses, é feita uma avaliação produto a produto sobre a sua rotatividade e possibilidade de escoamento.

4.9. Gestão de devoluções e quebras

No quotidiano da farmácia existem vários motivos que podem levar a que seja necessário efetuar a devolução de um medicamento ou produto de saúde ao fornecedor. Entre eles, destacam-se:

- Erro na encomenda, sendo um medicamento/produto pedido por engano;
- Erro do fornecedor, sendo recebido um medicamento/produto que não foi pedido;
- O utente deixa de querer o produto, ou de necessitar do medicamento;
- O medicamento/produto recebido tem um prazo de validade reduzido que não permite o seu escoamento;
- O medicamento/produto apresenta defeitos ou danos na cartonagem/embalagem;
- Recolha do medicamento/produto do mercado ou suspensão da comercialização por parte do INFARMED.

Em termos práticos, no Sifarma, para proceder a uma **Devolução**, seleciona-se o menu “Encomendas” e a opção “Gestão de Devoluções”. De seguida, carrega-se no botão “Criar/Alterar”, preenche-se o campo relativo ao fornecedor que irá receber a devolução e efetua-se a leitura ótica do medicamento ou produto em questão. Depois é necessário escolher um motivo de devolução e colocar a origem (número da fatura/guia da encomenda de onde veio). Finalmente, imprime-se a Nota de Devolução em três vias, coloca-se o carimbo da farmácia, a data e uma rubrica. O original e o duplicado são colocados num saco, em cima dos baques vazios, juntamente com o produto a devolver, para serem levados pelo fornecedor. O triplicado deixa-se fora do saco para ser rubricado e etiquetado aquando do início do transporte, sendo depois guardado num dossier da farmácia com a designação “Devoluções e Quebras”.

Ao receber a devolução, o fornecedor avalia se esta é aceite ou não. Se for aceite, pode emitir uma Nota de Crédito em que restitui o valor, total ou parcialmente, ou substituir o produto por um novo de igual valor. No caso da devolução não ser aceite, é necessário dar Quebra do produto em questão.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

5.1. Questões éticas e atendimento

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. Para tal, deve ser sempre tida em consideração a responsabilidade da promoção de uma utilização segura, racional e eficaz dos medicamentos, nomeadamente através do fornecimento claro e em linguagem adequada ao utente de informação sobre a sua utilização. Quando o farmacêutico se relaciona com o utente, especificamente no ato do atendimento, a sua conduta deve ser rigorosa e o mais correta possível, lembrando-se sempre que está a prestar um serviço de saúde pública [169].

É algo comum no contexto do atendimento, eventualmente, surgirem conflitos, seja porque o preço de um medicamento foi alterado, certo produto não se encontra disponível no momento ou mesmo devido à impossibilidade de dispensa de MSRM sem a respetiva receita. Nestas situações, o farmacêutico deve procurar manter uma postura calma e fornecer a melhor explicação e/ou encontrar solução para o problema levantado, se possível. Na fase final do meu estágio, (1 de julho de 2021) foi imposta a proibição da disponibilização gratuita de sacos, bolsas e cartuchos de qualquer material – com ou sem pega – que sejam “destinados ao enchimento no ponto de venda para acondicionamento ou transporte de produtos”, pelo que lhes foi atribuído um valor simbólico, uma vez que têm mesmo de ser faturados [170]. Esta situação concreta, levantou alguns constrangimentos nos utentes nos primeiros dias, contudo, após a explicação de que “passou a ser obrigatório por lei” e que “é uma medida que se destina à reutilização de sacos e consequentemente à preservação do meio ambiente”, os utentes começaram a entender, sendo que alguns na semana seguinte já levaram o seu saco de casa.

O dever de sigilo profissional aplica-se também à atividade farmacêutica, devendo o discurso durante o atendimento ser dirigido de forma a que os outros utentes não se apercebam de informações clínicas que apenas dizem respeito ao utente [169].

5.2. Programa VALORMED

Devido ao facto de os resíduos de medicamentos serem considerados um tipo de "Resíduo Especial", devem ser recolhidos de forma seletiva e controlada, de forma a serem processados em locais adequados. Para tal, existe a sociedade sem fins lucrativos denominada como VALORMED, constituída em 1999, e responsável pela gestão dos resíduos de medicamentos fora do uso e respetivas embalagens vazias com origem na utilização doméstica, através do SIGREM (Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos). Assim, são disponibilizados contentores nas Farmácias Comunitárias e nos Locais de Venda de MNSRM onde os utentes podem depositar embalagens de medicamentos de uso humano ou veterinário (que contenham, ou não, restos de medicamentos) vazias, fora de uso ou fora do prazo de validade. Ao longo do tempo, e devido às campanhas de sensibilização desenvolvidas, os cidadãos têm-se tornado mais conscientes da necessidade que existe em preservar tanto o meio ambiente, como a saúde pública, o que, conseqüentemente, leva a um aumento anual das taxas de recolha da VALORMED [171,172].

Durante todo o meu período de estágio foram diversas as vezes em que surgiram utentes com medicamentos para depositar no contentor da VALORMED, tendo-os encaminhado sempre para o local indicado. Para além disso, tive ainda a oportunidade de preparar vários contentores para a recolha pelos fornecedores.

5.3. Farmacovigilância

Durante os ensaios clínicos prévios à autorização de comercialização de qualquer medicamento, a sua segurança e eficácia são comprovadas, verificando-se quais podem ser as reações adversas (resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos) mais frequentes. Contudo, devido à possibilidade de existência de algumas reações mais tardias ou raras, os medicamentos devem continuar a ser monitorizados [173].

Neste contexto surge a Farmacovigilância (FV), com o objetivo de *“melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamento(s)”*. Em Portugal, desde 1992, existe o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), coordenado pelo INFARMED, I.P e com 10 Unidades Regionais de Farmacovigilância (UF) descentralizadas (UF de Guimarães, UF do Porto, UF de Braga, UF de Coimbra, UF da Beira Interior, UF de Setúbal e Santarém, UF do Algarve e Baixo Alentejo, UF do Centro e Norte Alentejano, UF dos Açores e UF da Madeira). Estas Unidades sensibilizam os potenciais notificadores de reações adversas a

medicamentos (RAM) e avaliam as situações ocorridas e notificadas nos concelhos abrangidos. Posteriormente, as RAM são também comunicadas ao INFARMED, que por sua vez notifica a EMA (Agência Europeia do Medicamento). Sempre que seja necessário, podem ser implementadas medidas de segurança que variam consoante a gravidade e relação de causalidade comprovada, desde um aumento da monitorização do possível problema, à informação dos profissionais de saúde e titulares de AIM, alteração do RCM e folheto informativo, chegando mesmo à suspensão temporária ou revogação de AIM [173].

Atualmente, é muito simples notificar uma RAM. Assim que surja uma suspeita, deve-se comunicar ao INFARMED ou à respetiva UF, através de email, contacto telefónico ou do preenchimento de uma ficha de notificação. Para além destas opções, é também possível notificar através do Portal RAM, acedendo ao separador “Notificar Reação” e preenchendo os campos com o máximo de informação possível [173,174].

De forma geral, existe um problema de subnotificação de RAM em Portugal, apesar de já muitos utentes se encontrarem sensibilizados para a importância de notificar efeitos adversos dos medicamentos. Normalmente, quando estes são mencionados, já passou demasiado tempo não sendo possível recolher, com rigor, a informação necessária à notificação.

6. Dispensa de medicamentos

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto define Medicamento como *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* [168].

Os medicamentos podem ser divididos como Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF).

A dispensa de medicamentos, quer seja com prescrição médica ou em regime de automedicação, assume-se como a tarefa mais associada à atividade de uma farmácia e ao farmacêutico. De facto, apesar de existirem muitas outras tarefas a decorrer na farmácia, esta é a que permite aos profissionais um maior contacto com a população e promoção da saúde pública.

6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos são sujeitos a receita médica no caso de poderem constituir um risco para a saúde do utente, de forma direta ou indireta, quando usados para o fim a que se destinam sem vigilância médica ou quando utilizados para fins diferentes dos recomendados frequentemente. Para além disso, se contiverem substâncias cuja atividade ou reações adversas ainda necessitem de estudo ou se forem de administração por via parentérica, também são classificados como MSRM [168].

6.1.1. Prescrição médica e validação

No momento atual, existem três tipos de receita médica – receita desmaterializada/sem papel, materializada e manual. Consoante o tipo de prescrição, a farmácia é obrigada a verificar alguns parâmetros que se descrevem de seguida.

- **Número único da receita médica** atribuído pela BDNP (Base de Dados Nacional de Prescrições);
- **Local de prescrição;**
- **Identificação do médico prescriptor:** nome clínico, especialidade (se aplicável), contacto telefónico, endereço de correio eletrónico (se aplicável) e número da cédula profissional;
- **Identificação do utente:** Nome e número do SNS do utente, número de beneficiário da entidade financeira responsável, regime especial de comparticipação de medicamentos, (representado pelas letras “R” – pensionistas e “O” – outros regimes, se aplicável);
- **Identificação do medicamento**, que pode ser prescrito por Denominação Comum Internacional (DCI) ou por marca (excecionalmente, quando não existe genérico participado ou por justificação técnica do prescriptor). É ainda necessário estar presente a forma farmacêutica, dosagem, apresentação e o número de embalagens.
- **Posologia e duração do tratamento:** a dose de medicamento, o intervalo de administração, bem como a duração do tratamento;
- **Comparticipações Especiais:** quando a prescrição se destina a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação relativo a uma patologia, além da sigla “O”, é ainda obrigatória, junto ao nome do medicamento, referir o despacho que consagra o respetivo regime;
- **Data da prescrição:** obrigatória e preenchida automaticamente pelo software. A verificação da data da prescrição é necessária para determinar a validade da receita

no caso de receita materializada, ou da linha de receita no caso de receita desmaterializada.

A prescrição eletrônica **materializada** tem, obrigatoriamente, de ser assinada à mão pelo médico, tendo uma validade de 30 dias seguidos a partir da data da sua emissão. Podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes e duas embalagens por medicamento, sendo que, por receita, apenas podem ser passadas quatro embalagens na totalidade (exceto nos casos em que o medicamento se apresente em embalagem unitária, podendo ser prescritas até quatro embalagens do mesmo).

No caso da prescrição eletrônica **desmaterializada**, para além dos parâmetros anteriormente descritos, deve conter a hora de prescrição e a assinatura digital do prescritor. Em cada linha de prescrição, estas receitas contêm apenas um medicamento, até ao máximo de:

- Duas embalagens, para tratamentos de curta ou média duração, com uma validade de 60 dias seguidos;
- Seis embalagens, para tratamentos de longa duração com uma validade de 6 meses;

De forma excepcional, o médico pode prescrever um número de embalagens superior aos limites anteriores, com validade de 12 meses, desde que a fundamentação para tal seja inscrita no processo clínico do utente [175].

A **receita manual** apenas constitui uma prescrição válida se estiver enquadrada numa das exceções dispostas no artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, sendo estas [176]:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

No local de prescrição deve estar presente a respetiva vinheta, assim como na identificação do médico. Nestas receitas a validade é de apenas 30 dias a contar da data de emissão, sendo que esta é de preenchimento obrigatório. Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, totalizando quatro embalagens por receita. Apesar disso, apenas podem ser receitadas duas embalagens de cada medicamento, ou quatro, se o medicamento se apresentar em embalagem unitária. Por fim, é obrigatória a assinatura manual do prescritor. Outras especificidades deste tipo de receita, que levam à não participação das mesmas, passam pela impossibilidade de conter rasuras, caligrafias diferentes e serem preenchidas com canetas diferentes ou a lápis [175].

As receitas manuais, contudo, constituem uma minoria na totalidade de receitas dispensadas por dia. Isto deve-se à entrada em vigor do Despacho nº2935-B/2016 de 25 de fevereiro, que torna obrigatória a prescrição através da receita eletrônica desmaterializada [177].

6.1.2. Processamento informático da receita médica

Depois de validar a prescrição médica, o farmacêutico inicia o seu processamento no programa Sifarma 2000 ou no Sifarma.MA, através do módulo “Com participação”. Surge imediatamente um ecrã que requisita o número de receita e o código de acesso à mesma.

Para as **receitas eletrônicas desmaterializadas** é efetuada a leitura ótica do código da receita (se a receita se encontrar em papel) ou introduzido manualmente, se estiver sob a forma de SMS no telemóvel do utente. O código de acesso à dispensa é sempre introduzido manualmente. Neste caso, o Sifarma deteta automaticamente as linhas de prescrição e o regime de participação aplicável. Desta forma, o farmacêutico tem apenas de seleccionar os medicamentos a dispensar no momento, ficando os restantes disponíveis para levantar posteriormente, desde que dentro da validade da receita.

As **receitas eletrônicas materializadas** têm um procedimento semelhante, contudo os medicamentos prescritos não são assumidos diretamente pelo sistema, sendo necessário fazer a leitura do código de barras individual.

Em relação às **receitas manuais**, o procedimento é diferente. Neste caso os medicamentos têm de ser colocados no sistema informático, manualmente, assim como o plano de participação a aplicar.

Nestes dois últimos tipos de receita, o farmacêutico deve proceder à sua dispensa total, não podendo o utente levantar os medicamentos restantes posteriormente, uma vez que no verso da receita é imprimido, através do Sifarma, um conjunto de informações relativas à faturação. Neste “recibo” consta o nome da farmácia, o número da venda, o organismo participativo, os códigos de barras que correspondem aos medicamentos dispensados, assim como a sua dosagem, apresentação, quantidade dispensada e denominação, o PVP por medicamento e o valor pago pelo utente. No final surge um local que o utente deve assinar, comprovando que lhe foram dispensados os medicamentos referidos e que exerceu o seu direito de opção. Por fim, o farmacêutico carimba, rubrica e coloca a data na receita, guardando-a na primeira gaveta do balcão, para posterior conferência.

6.1.3. Dispensa de medicamentos prescritos

Depois da validação da prescrição e do processamento dos medicamentos no sistema informático, são dispensados os medicamentos prescritos. Nesta fase do atendimento é responsabilidade do farmacêutico informar o utente acerca do seu direito de opção na escolha do medicamento, quando tal é permitido [175]. Quando se tratam de medicamentos de uso crónico e o utente possui uma ficha local na farmácia, são confirmados através do histórico de compras os laboratórios, ou as marcas, respetivos, uma vez que geralmente os utentes pretendem continuar com esses mesmos. Nos restantes casos, é questionado ao utente se tem preferência por “genérico ou de marca”, sendo que o genérico dispensado será o que possuir o preço mais baixo ou do laboratório pedido pelo utente.

Para além disto, é questionado ao utente para que situação é que o medicamento foi receitado, a fim de confirmar se a prescrição é adequada, evitando assim a toma de medicação que não faça sentido na respetiva situação clínica. Se surgir alguma dúvida neste sentido, é contactado o médico. Posteriormente são ainda concedidas as informações mais pertinentes a respeito do(s) medicamento(s), como a sua posologia, forma de tomar, possíveis efeitos secundários e precauções, de forma a que o doente se encontre completamente esclarecido acerca da terapêutica. Nesta fase é importante que se adeque a comunicação ao utente que se está a atender, assegurando que são compreendidas as explicações dadas. Como auxílio, pode recorrer-se à impressão de etiquetas posológicas e/ou pictogramas.

Para minimizar erros de dispensa surge o passo de verificação no Sifarma. Assim é possível confirmar que os medicamentos que se estão a dispensar correspondem, de facto, aos prescritos, evitando a dispensa do medicamento errado e, simultaneamente, erros de *stock*. Atualmente, de modo a impedir a introdução de medicamentos falsificados no mercado, exige-se a colocação de um identificador único na embalagem de certos MSRM de uso humano que tem de ser identificado, autenticado e desativado aquando da dispensa ao público. Este identificador passa por um código de barras bidimensional, também conhecido por *QR code* ou “código 2D Data Matrix”. No momento da verificação dos medicamentos dispensados, efetua-se a leitura ótica deste código e respetiva desativação, sendo que este procedimento é obrigatório e que, em situação de inspeção, o INFARMED verifica se tal é efetuado [168,178].

6.1.4. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos ou psicofármacos, consistem num grupo de substâncias ativas que atuam no Sistema Nervoso Central, interferindo com processos mentais, com a percepção, emoções e/ou comportamento do utilizador. Estas são substâncias deveras relevantes para a Medicina, podendo a sua prescrição conferir benefícios terapêuticos numa grande variedade de patologias [179].

Contudo, apesar dos benefícios, este grupo de medicamentos apresenta riscos, como a habituação e a dependência física e/ou psíquica. Por esse motivo, em Portugal, os psicotrópicos e estupefacientes são altamente controlados pelo INFARMED, sendo vital a sua utilização correta de acordo com a indicação médica [180].

A prescrição destas substâncias segue as regras dos restantes medicamentos, sendo no momento da dispensa que se verificam as maiores diferenças. Independentemente se a receita é manual, materializada ou desmaterializada, é obrigatória a sua apresentação e o registo no Sifarma dos elementos seguintes [175]:

- Identificação do utente ou seu representante: Nome, data de nascimento, morada, número e data de validade do cartão do cidadão (ou outro documento identificativo oficial);
- Número da prescrição e identificação do prescriptor;
- Nome da farmácia e número de conferência de faturas;
- Número de registo do medicamento e quantidade dispensada.
- Data da dispensa.

Na prática, apenas é preciso introduzir manualmente os dados do utente e do adquirente, uma vez que os restantes dados são preenchidos automaticamente.

Devido ao controlo rigoroso a que são submetidos, é obrigatório arquivar uma cópia das prescrições manuais ou materializadas na farmácia durante 3 anos. **Mensalmente**, até ao dia 8 do mês seguinte ao da dispensa, é necessário enviar ao INFARMED a digitalização das receitas manuais, assim como o saldo e o registo de entradas e saídas dos medicamentos psicotrópicos. **Anualmente**, é enviado o mapa de balanço relativo aos mesmos. Em relação às benzodiazepinas, o envio do registo de entradas e do balanço de entradas e saídas é efetuado apenas **anualmente** [175].

No decorrer do estágio na FST pode dispensar medicamento psicotrópicos várias vezes, sendo os mais frequentes, Concerta ® (Metilfenidato) e Palexia ® (Tapentadol).

6.1.5. Regime de participações

Atualmente, a legislação portuguesa contempla a possibilidade de participar alguns medicamentos. Para tal, existe um regime geral e um regime especial, aplicando-se este último a doentes com determinadas patologias [175].

O **regime geral** de participação prevê que o Estado pague uma percentagem do PVP do medicamento de acordo com vários escalões consoante a sua classificação farmacoterapêutica, sendo estes [175]:

- Escalão A - 90%;
- Escalão B - 69%;
- Escalão C - 37%;
- Escalão D - 15%.

Em relação ao **regime especial**, a participação é feita aos beneficiários e em determinadas patologias ou grupos especiais de utentes. De forma geral, para o primeiro caso, aos medicamentos integrados no escalão A acresce 5% (95%) e aos dos escalões B, C e D, 15%, ou seja, 84%, 52% e 30%, respetivamente. Para o segundo caso, a participação define-se através de despachos do Governo e das entidades prescritoras. Aqui, a participação pode ser restrita a algumas indicações terapêuticas (como é o caso de Psoríase, Alzheimer, Lúpus e Psicose maníaco-depressiva) que constam em diploma legal listado na página do INFARMED, tendo o prescritor de especificar na receita o diploma correspondente [175,181].

Abrangidos por um **protocolo** de participação do Estado no custo de aquisição, encontram-se os produtos destinadas ao controlo da diabetes. Neste sentido, as tiras-teste são participadas a 85% do seu PVP e as agulhas, seringas e lancetas a 100% [175].

Outros produtos sujeitos a participações por parte do Estado quando prescritos a beneficiários do SNS passam pelas câmaras expansoras – participação de 80% do PVP, com limite máximo de 28€ e uma unidade por ano – e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência ou retenção urinária – participação a 100% do PVP. Produtos dietéticos com carácter terapêutico, desde que prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto, são dispensados com participação de 100% do seu valor [175,182].

Por outro lado, alguns medicamentos são “participados” pelo laboratório que os produz. Durante o estágio contactei com **Betmiga®** (Mirabegron) e **Vesomni®** (Solifenacina + Tansulosina), destinando-se o primeiro ao tratamento sintomático de doentes adultos com

Síndrome de Bexiga Hiperativa e o segundo ao tratamento de sintomas de armazenamento e de esvaziamento em homens com Hiperplasia Benigna da Próstata que não respondem satisfatoriamente à monoterapia [183,184]. Para este protocolo ser aplicado, no *Sifarma*, necessário selecionar em “Planos” a opção correspondente e efetuar a leitura de um código de barras bidimensional presente na embalagem do medicamento.

6.1.6. Realização de vendas suspensas

Como referido anteriormente, de acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, uma das funções da Diretora Técnica é assegurar que os MSRM apenas são dispensados aos utentes que não apresentem prescrição em raros casos de força maior, devidamente justificados [164]. Assim, de forma esporádica, pode surgir a necessidade de realizar uma **venda suspensa**, mas apenas em situações de emergência, de forma excepcional [185]. Como o *Sifarma* possibilita a consulta do histórico de compras através da ficha local do utente, o farmacêutico consegue perceber se realmente se trata de medicação crónica e proceder à realização deste tipo de venda. Isto permite que o utente mantenha a terapêutica até à próxima consulta, ficando responsável por requerer a receita para regularização na farmácia, com a maior brevidade.

Com a pandemia de COVID-19 e o destacamento de muitos médicos para os Centros de Vacinação, muitas consultas foram adiadas, o que resultou em que muitos utentes ficassem sem prescrição dos medicamentos necessários para o controlo das suas patologias. Por este motivo, a frequência da realização de vendas suspensas aumentou.

6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos que não cumpram as condições para serem considerados MSRM, são classificados como Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica. Estes medicamentos podem ser dispensados em regime de automedicação ou sob indicação médica ou farmacêutica. Os MNSRM não são comparticipáveis, exceto em alguns casos previstos na legislação [168].

Tendo em conta o perfil de segurança e as indicações dos MSRM, o INFARMED pode proceder à sua reclassificação, passando a autorizar a sua dispensa sem prescrição exclusivamente em farmácias, seguindo protocolos de dispensa definidos, designando-se assim Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Os fármacos pertencentes a esta categoria integram o Anexo I do Regulamento dos MNSRM-EF [168].

6.2.1. Automedicação e aconselhamento

A automedicação consiste na aplicação de um tratamento farmacológico iniciado por iniciativa do próprio doente, sendo que o farmacêutico deve aconselhar acerca da utilização, ou não, do medicamento, de forma a que este seja utilizado de uma forma racional e adequada à situação concreta [186,187].

Primeiro, o farmacêutico deve recolher informação suficiente, através de questões ao utente – quais são os sintomas, há quanto tempo se mantêm e se já tomou algum medicamento –, para entender corretamente o problema de saúde. Se houver suspeita de se tratar de uma patologia com maior gravidade, deve-se aconselhar o recurso ao médico. No caso de os sintomas serem mais leves, devem-se apresentar medidas não farmacológicas adequadas e, se necessário, associar terapêutica farmacológica [187,188].

Neste sentido, o farmacêutico tem a responsabilidade de conhecer bem as alternativas que tem disponíveis, tanto a nível de qualidade, eficácia e segurança, como os benefícios da sua administração, para poder selecionar a mais adequada à situação. Deve ainda assegurar-se que não ficam dúvidas sobre a forma como deve ser tomado, durante quanto tempo, possíveis efeitos secundários e confirmar que não existem contraindicações ou interações com medicação que o utente tome. Por fim, é de referir que caso os sintomas não apresentem melhoria ou agravem, o utente se deve dirigir ao médico [189,190].

Durante o estágio deparei-me com diversas situações que se enquadram neste contexto, como dores de garganta ligeiras, dores de dentes, cefaleias, diarreia e dores musculares, tendo aconselhado medidas não farmacológicas adequadas e, nos casos em que considere necessário, MNSRM ou MNSRM-EF (segundo o protocolo de dispensa respetivo), tendo enfatizado ainda que, se os sintomas não melhorassem, seria melhor consultar um médico.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Além dos medicamentos referidos nas secções prévias, na farmácia podem encontrar-se muitos outros produtos de saúde, passando por produtos de dermocosmética, cosmética e higiene, produtos dietéticos para alimentação especial, produtos dietéticos infantis, produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares, medicamentos de uso veterinário e dispositivos médicos.

Estes produtos são muitas vezes procurados pelos utentes, mas também podem ser aconselhados no decorrer do atendimento. Para tal, o farmacêutico deve manter-se sempre atualizado relativamente aos produtos que se encontram disponíveis na farmácia, de forma a poder aconselhar da melhor forma o produto mais adequado as necessidades do utente.

7.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene

O Decreto-Lei nº189/2009 de 24 de setembro, regula os produtos cosméticos e define-os como *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”* [191].

Atualmente, existe uma grande preocupação com o aspeto físico em todas as faixas etárias, sendo estes produtos bastante procurados na FST. A Farmácia dispõe assim de vários lineares dedicados a esta temática, como saúde e higiene oral, cosmética, cuidados capilares, higiene corporal e proteção solar.

Em relação à higiene oral, encontram-se disponíveis produtos de diversas marcas, mas maioritariamente Elgydium® e Eludril®. O aconselhamento nesta área deve ter sempre em consideração as necessidades do utente e uma grande atenção para perceber se, em algum caso, será preciso encaminhar ao médico dentista.

No contexto da cosmética, a FST trabalha com marcas como Caudalie®, Bioderma® e Isdin®, tendo dedicados vários lineares às diversas indicações dos produtos – pele seca, pele atópica, pele com tendência acneica, produtos anti manchas e antienvhecimento.

Nas últimas semanas de estágio, entre maio e julho, notou-se uma maior procura dos produtos de proteção solar. Nesta área são trabalhadas as marcas Isdin® e Piz Buin®, que possuem várias apresentações e fatores de proteção solar.

Relativamente aos produtos cosméticos, o farmacêutico deve conseguir aconselhar ao utente os produtos que melhor se adequem ao seu tipo de pele, assim como cuidados relativos à sua utilização e como os aplicar. É deveras importante saber distinguir ainda entre situações que podem ser resolvidas ou atenuadas com recurso a produtos desta índole, e situações que devem ser referenciadas a um dermatologista. Para tal, os profissionais da farmácia têm de manter os seus conhecimentos atualizados, tanto em relação às gamas de produtos disponíveis, como a nível dermatológico.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos têm como objetivo satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes que possuem uma capacidade limitada ou alterada de ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes. Estes produtos podem ser utilizados como uma fonte de alimentação exclusiva ou parcial, dependendo do tipo de formulação e respetiva composição e da necessidade do doente [192].

Na FST a procura por este tipo de alimentos dietéticos é reduzida, pelo que se encontram disponíveis produtos de elevado teor energético e/ou proteico, como os das marcas Resource® e Fortimel®. Estes constituem uma solução nos casos em que pretenda complementar a alimentação de idosos fragilizados, doentes com dificuldades de deglutição, em doentes oncológicos e em situações de pré e/ou pós-operatório.

7.3. Produtos dietéticos infantis

O aleitamento materno constitui um fator de extrema importância no contexto do desenvolvimento do bebé. De facto, a OMS recomenda que, durante os primeiros 6 meses de vida, a amamentação seja exclusiva. A partir dos 6 meses, devem ser introduzidos alimentos, como sopas e papas, e a água; o aleitamento deve ser mantido simultaneamente, pelo menos, até aos 2 anos de idade [193].

Contudo, podem ocorrer situações que justifiquem o recurso a substitutos do leite materno. Para tal, existem leites infantis formulados para as diferentes fases do desenvolvimento do lactente, mas também leites especiais para crianças com necessidades nutricionais específicas, como alergias e intolerâncias alimentares, e problemas gastrointestinais (refluxo gastroesofágico, cólicas e obstipação). Neste contexto, a FST trabalha principalmente a gama NAN da Nestlé®.

Para além deste tipo de produto, na FST também estão disponíveis papas (lácteas e não lácteas), em diversos sabores, e isentas de glúten, para introdução na alimentação a partir dos 4 meses.

7.4. Produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares

Os suplementos alimentares consideram-se géneros alimentícios e destinam-se a complementar ou a suplementar um regime alimentar normal. Estes são regulamentados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e não pelo INFARMED [194].

Apesar de no mercado se encontrar uma grande variedade de suplementos alimentares, o farmacêutico deve ter sempre em consideração as possíveis interações destes produtos com a terapêutica farmacológica dos utentes, assim como com outros suplementos.

Quando se aconselha um suplemento alimentar é preciso perceber a necessidade do utente, para que seja selecionada a alternativa mais adequada. Deve-se ainda explicar a posologia e a forma de administração, enfatizando que o suplemento apenas irá ajudar e que não tem propriedades curativas, nem de tratamento, sendo que os efeitos podem demorar algumas semanas a surgir.

Em relação aos suplementos à base de plantas, pode dispensar e aconselhar produtos que promovem o relaxamento e o sono, contendo, por exemplo, valeriana e passiflora. Na gama dos multivitamínicos e minerais pode aconselhar diversos suplementos que auxiliassem em situações em que se pretendia a redução do cansaço e fadiga, melhorias ao nível do bem-estar psicológico, desempenho mental e sistema nervoso e um reforço do sistema imunitário.

7.5. Medicamentos de uso veterinário

De forma semelhante aos suplementos alimentares, os medicamentos de uso veterinário (MUV) são regulados e supervisionados pela DGAV. Um MUV é um medicamento cuja aplicação é destinada a ser em animais e deve ser bem identificado com a designação “USO VETERINÁRIO”, com fundo de cor verde [8,195].

Considerando a localização da Farmácia Sousa Trincão numa zona mais interior do país, é frequente a procura por este tipo de medicamentos, não só para animais de companhia, mas também para animais de criação. Assim, no Espaço Animal encontram-se disponíveis vários tipos de MUV, entre eles desparasitantes internos e externos para cães e gatos, sob a forma de comprimidos e pipetas e “pílulas” que previnem o surgimento do cio em gatas e cadelas. Armazenadas no frio encontram-se as vacinas contra a mixomatose e a doença hemorrágica em coelhos e as vacinas contra as principais doenças dos cães. É de referir também que normalmente existe em *stock Caninsulin®*, que é uma suspensão injetável para o tratamento de diabetes mellitus em cães e gatos, pois é habitual ser dispensada a um utente com apresentação da respetiva receita médico-veterinária.

No ato da dispensa de MUV é fundamental questionar acerca da idade, peso e género do animal, de forma a poder ser feito um aconselhamento correto para cada caso, explicando sempre o modo de administração e posologia e ainda prestando alguns conselhos considerados relevantes na situação concreta.

7.6. Dispositivos médicos

Desde o dia 26 de maio de 2021, passa a ser aplicado o Regulamento de Dispositivos Médicos (RDM), revogando a legislação nacional acerca desta matéria, nomeadamente, o Decreto-Lei nº145/2009 de 17 de junho. Contudo, o diploma ainda se encontra em circuito legislativo, pelo que atualmente a legislação aplicada é referente ao Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 [196].

Assim, de acordo com o artigo 2º deste Regulamento, define-se Dispositivo Médico (DM) por *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:*

- *Diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença,*
 - *Diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,*
 - *Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico,*
 - *Fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos,*
- e cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.*

São igualmente considerados dispositivos médicos os seguintes produtos:

- *Os dispositivos de controlo ou suporte da conceção,*
- *Os produtos especificamente destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização dos dispositivos a que se refere o artigo 1º, n.º 4, e daqueles a que se refere o primeiro parágrafo do presente ponto.”* [196]

É possível verificar que muitos produtos disponíveis na farmácia são abrangidos por esta definição, sendo, portanto, assim classificados. Contudo, por vezes, torna-se difícil definir esta fronteira, sendo esta estabelecida através da consideração da finalidade prevista pelo fabricante do produto, assim como do mecanismo através do qual o efeito é alcançado [197,198].

Existe ainda outra classificação que tem em conta o risco da sua utilização para o corpo humano. Para além disso, diferenciam-se também os DM para Diagnóstico *in vitro*, que abrangem produtos como os autotestes para deteção da infeção por Sars-Cov-2, testes de gravidez, equipamento para medição da glicémia e frascos para colheita de urina [199].

Na Farmácia Sousa Trincão tive a oportunidade de contactar e dispensar múltiplos dispositivos médicos, entre fraldas para incontinência, meias de compressão, canadianas e muletas, seringas e agulhas, lancetas, compressas de gaze hidrófila esterilizadas, ou não esterilizadas e preservativos masculinos.

8. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Sousa

Trincão

Na FST são prestados vários Cuidados de Saúde diariamente, tanto pelos colaboradores internos, como externos. Esta possibilidade é definida pelo artigo 36º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto: “As farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes” [163,164]. Estes serviços são por sua vez previstos na Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro [200]. Os serviços disponíveis encontram-se afixados num local bem visível da zona de atendimento, juntamente com o respetivo preço. Nesta secção serão abordados individualmente cada um destes.

8.1. Testes Bioquímicos e Medição de Parâmetros Físicos

A medição dos parâmetros bioquímicos e físicos revela-se uma grande mais valia para o utente que desta forma consegue perceber se as suas patologias se encontram controladas, ou mesmo apenas compreender, de um ponto de vista preventivo, se existe alguma alteração relevante.

Ao realizar este tipo de procedimentos, o farmacêutico pode aproveitar para prestar recomendações que considere importantes, no ambiente privado que o Gabinete de Atendimento proporciona, de forma a promover a adesão terapêutica e a adoção de um estilo de vida e alimentação adequados. Neste sentido, podem ser realizadas:

- Medição da pressão arterial;
- Determinação da glicémia capilar;

- Determinação do colesterol total e triglicéridos;
- Determinação do peso, altura e Índice de Massa Corporal.

A medição da pressão arterial foi uma das determinações que mais vezes pude realizar. Esta é realizada com um tensiómetro eletrônico automático, que determina a pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca em batimentos por minuto (BPM). O utente deve repousar pelo menos 5 minutos antes da medição e deve-se questionar se fumou, ingeriu bebidas alcoólicas ou café nos 30 minutos anteriores, pois estes comportamentos podem influenciar o resultado. Quando se obtêm os valores, o farmacêutico deve proceder à sua análise, revelando se se encontram dentro dos intervalos de referência. Posteriormente devem ser apontados no registo do gabinete e num cartão oferecido ao utente, para que possa perceber a sua evolução ao longo do tempo. Numa situação em que os valores medidos se encontram fora dos intervalos definidos pelas guidelines deve-se tentar perceber se o utente toma alguma medicação e se de forma correta, mas também aconselhar algumas medidas não farmacológicas adequadas.

Para determinação dos parâmetros físicos, tais como a altura, peso e Índice de Massa Corporal (IMC) os utentes podem recorrer a uma balança eletrónica automática disposta à entrada da farmácia. De forma a obter uma medição correta e fidedigna, o utente deve posicionar-se no centro da balança, adotando uma postura ereta e olhando em frente. No final, o aparelho emite um talão com os dados resultantes que deve ser interpretado por parte do farmacêutico. Se o valor de IMC se encontrar elevado, é necessário consciencializar o utente da importância da perda de peso, da prática de exercício físico frequente e de uma alimentação equilibrada. Deve-se ainda alertar para o risco acrescido de doenças a nível cardiovascular, metabólico, como a diabetes mellitus e hipertensão arterial.

Em relação à determinação dos parâmetros bioquímicos – glicémia, colesterol total e triglicéridos -, procede-se à preparação de todo o material necessário, colocação de luvas e desinfeção do dedo a puncionar. No caso específico da glicémia e dos triglicéridos, idealmente, o utente deve estar em jejum pelo menos de 8 horas, devendo, por este motivo, ser questionado no início do procedimento. Após a determinação dos parâmetros, estes são interpretados pelo farmacêutico e apontados num cartão para o utente e no registo do gabinete, tal como na medição da pressão arterial. Se os valores obtidos estiverem acima dos valores de referência são explicadas ao utente as implicações de tal (aumento do risco de patologias e eventos cardiovasculares, por exemplo) e aconselhadas medidas não farmacológicas para alcançar melhores resultados. É também reforçada a importância da *compliance* terapêutica e do seguimento da situação pelo médico no controlo das patologias e prevenção de complicações.

8.2. Administração de Vacinas e Injetáveis

Na Farmácia Sousa Trincão, a administração de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação e de fármacos injetáveis é realizada pelas farmacêuticas, uma vez que todas possuem o curso da Ordem dos Farmacêuticos para este procedimento, assim como formação em Suporte Básico de Vida. A administração de medicamentos injetáveis segue uma ordem lógica de procedimentos. Inicialmente prepara-se o doente, percebendo se tem alguma contraindicação e de forma a estabelecer um diálogo que transmita confiança e diminua a ansiedade e o *stress* associado à injeção. O utente é colocado numa posição confortável, para que haja relaxamento muscular e um fácil acesso ao local da administração [201].

O Gabinete de Atendimento encontra-se equipado com o equipamento necessário tanto para a administração referida, como para o tratamento inicial em caso de anafilaxia (uma caneta de epinefrina e botija de oxigénio), sendo este periodicamente avaliado para verificar se algum material ou medicamento está em falta e dentro da validade. No caso de ser identificada uma reação anafilática deve-se seguir o procedimento de emergência instituído na farmácia e as diretrizes da DGS [201].

8.3. Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas foi implementado em 1993 pela Direção Geral de Saúde (DGS) e pelo Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Ao longo do tempo, as medidas e estratégias desenvolvidas e aplicadas têm sido traduzidas numa redução do número de casos diagnosticados de infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em utilizadores de drogas injetáveis [202].

Este Programa visa prevenir a transmissão do VIH, assim como de outras doenças transmissíveis através da via sanguínea entre utilizadores de drogas injetáveis, evitar a partilha de agulhas, seringas e outros materiais de consumo, reduzir o tempo de retenção das seringas usadas pelos utilizadores, evitar o abandono de seringas e agulhas utilizadas na via pública, mas também promover comportamentos sexuais seguros, pela utilização de preservativo masculino. O *kit* de distribuição gratuita é composto por duas seringas, dois toalhetes desinfetantes, um preservativo, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes para preparação da substância, duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo [202,203].

Quando um utente utilizador de drogas injetáveis surge na farmácia para obter um ou mais *kits*, deve-se entregar um *kit* por cada duas seringas usadas entregues (no caso de não levar

seringas para troca, podem dispensar-se no máximo dois *kits*) na zona de atendimento ao público. O colaborador da farmácia deve abrir o contentor e levá-lo ao encontro do utente, que introduz as seringas, uma de cada vez [203].

A partir de janeiro de 2016 este serviço passou a ser participado às farmácias em 100%, sendo reembolsado o valor de 2,40€ pelo SICAD (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências). Esta remuneração pretende valorizar o papel da farmácia na prevenção das doenças transmissíveis, tendo este sido um passo importante para a remuneração do serviço prestado pelos farmacêuticos em prol da saúde pública [204].

8.4. Consultas de Nutrição

Na FST existem consultas de Nutrição Clínica com uma periodicidade semanal, mais concretamente no período da tarde de quarta feira, à responsabilidade de uma Nutricionista. As consultas funcionam apenas mediante marcação prévia, através de uma agenda em formato online a que a Nutricionista também tem acesso, para que possa gerir e preparar as sessões individuais.

Este serviço é divulgado pelas colaboradoras da farmácia nas redes sociais e durante o atendimento, sendo que são esclarecidas prontamente quaisquer dúvidas que possam surgir em relação ao serviço.

8.5. Preparação Individualizada de Medicação

O serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) foi implementado durante o período do meu estágio na FST. Este serviço traz múltiplas vantagens tanto para o utente polimedicado, como para os seus cuidadores, diminuindo os erros associados à toma da medicação e mesmo aumentando a *compliance* terapêutica.

O sistema de reacondicionamento utilizado é da marca *Venalink*®. Trata-se de um sistema tipo blister que é montado cada vez que se prepara a medicação para uma semana. É constituído por um cartão impresso com os dias da semana e horas (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, ao deitar), um sistema de alvéolos e uma película metálica que encerra os alvéolos. O farmacêutico responsável pela preparação, supervisionado por outro farmacêutico, acondiciona os comprimidos e/ou cápsulas de forma a que facilmente o doente identifique o dia e hora a que deve ser administrado. É de referir que a Preparação

Individualizada de Medicação na FST obedece às Normas Gerais da Ordem dos Farmacêuticos [205,206].

9. Preparação de Medicamentos

9.1. Medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados tem se tornado cada vez uma prática menos comum. Isto deve-se ao grande número de medicamentos industrializados que estão disponíveis, nas mais variadas dosagens e formas farmacêuticas, conseguindo estes cobrir quase todas as necessidades dos utentes a nível de terapêutica individualizada.

Contudo, nos casos em que não existe disponível no mercado uma opção terapêutica que satisfaça as necessidades do doente, podem surgir receitas deste tipo de preparação, tornando-se necessária a manipulação de medicamentos [207].

No decorrer do meu estágio, apenas tive a oportunidade de preparar um manipulado, uma pomada de vaselina salicilada a 10%. Para tal, recorremos ao laboratório onde está todo o material e equipamento necessário. Em primeiro lugar, é consultada a Farmacopeia Portuguesa e são preenchidas as fichas de preparação do Formulário Galénico Português. Após a preparação do manipulado, o material é lavado, seco e arrumado e a preparação acondicionada e rotulada; as fichas de preparação são guardadas após rubrica do operador e da Diretora Técnica, com uma fotocópia da respetiva receita e do rótulo, num dossier específico.

É de referir que, durante o 1º semestre do ano de 2021, na FST, apenas foram preparados três medicamentos manipulados, sendo o terceiro o anteriormente descrito.

9.1.1. Cálculo do preço e regime de participação de medicamentos manipulados

De acordo com a Portaria nº. 769/2004 de 1 de julho, o cálculo do preço de venda dos medicamentos manipulados tem por base o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias primas e o valor dos materiais de embalagem. Para auxiliar este cálculo, na FST utiliza-se a ficha de “Cálculo do preço de venda” presente no Formulário Galénico Português [208].

O valor relativo às **matérias primas (A)** é dado pelo preço de aquisição de uma quantidade unitária (sem IVA) a multiplicar pela quantidade a utilizar e por um fator que varia consoante a forma farmacêutica e a maior das unidades utilizadas:

- Quilograma: 1,3;
- Hectograma: 1,6;
- Decagrama: 1,9;
- Grama: 2,2;
- Decigrama: 2,5;
- Centigramas: 2,8.

Os **honorários (B)** de manipulação calculam-se consoante a forma farmacêutica do produto acabado e a quantidade preparada. Este cálculo tem ainda por base um fator (F), atualizado automática e anualmente pelo Instituto Nacional de Estatística (INE). Para o ano de 2021 este é 5.05.

Referente aos **materiais de embalagem (C)**, o valor é determinado pela multiplicação do valor de aquisição, da quantidade e do fator 1,2.

Por fim, o preço do medicamento manipulado é obtido através da soma destes três parâmetros, multiplicada por 1,3, mais o IVA à taxa em vigor, ou seja:

- **$(A+B+C) \times 1,3 + \text{IVA à taxa em vigor}$**

Os medicamentos manipulados que constam do anexo ao Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro podem ser alvo de **comparticipação em 30%**, desde que aplicável uma das condições seguintes:

- a) “Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;”
- b) “Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;”
- c) “Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.”

Para além destas condições, para que o medicamento manipulado seja passível de participação deve “ser prescrito mediante indicação na receita da substância ou substâncias ativas, respetiva concentração, excipiente ou excipientes aprovados e forma farmacêutica”, sendo ainda que a prescrição médica não pode referir marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros [209].

9.2. Preparação Extemporânea

Alguns medicamentos possuem uma estabilidade reduzida, motivo pelo qual são acondicionados na forma de pó para posterior preparação extemporânea (no momento da dispensa e administração). Durante o meu estágio, preparei algumas vezes este tipo de medicamentos, sendo que usualmente se tratavam de antibióticos de uso pediátrico.

Para a sua preparação deve-se agitar o frasco para soltar o pó e colocar água purificada até um pouco abaixo da linha de referência indicada; inverter e agitar até todo o pó ter sido suspenso. Posteriormente, deve-se completar com água até à marcação, inverter e agitar bem novamente, até à obtenção de uma suspensão de aspeto uniforme.

Quando se procede à dispensa destes medicamentos, é fundamental explicar ao utente que a preparação deve ser conservada no frio (2°C a 8°C) e que, antes da administração, deve agitar o frasco até que não exista sedimento depositado no fundo, garantindo assim a homogeneidade do fármaco na suspensão e que a dose é administrada de forma correta e total.

10. Contabilidade e Gestão

10.1. Processamento do receituário e faturação das entidades complicadoras

Como previamente descrito, existem medicamentos cujo valor é suportado parcialmente pelo utente, sendo o resto compartilhado. Contudo, para que a farmácia receba o montante reembolsável relativo a estas participações por parte dos vários organismos, deve efetuar o **processamento mensal da faturação**.

Em relação às receitas eletrónicas desmaterializadas, não é necessário efetuar o envio, pois estas são submetidas automaticamente ao Centro de Conferências de Faturas (CCF) através do Sifarma.

Pelo contrário, as receitas manuais e as receitas eletrónicas materializadas requerem processamento. O Sifarma, no momento da dispensa, imprime no verso da receita alguma informação como o número de lote (cada um constituído por 30 receitas) e o número da receita, de acordo com o organismo do qual o utente beneficia; a receita é depois colocada numa das gavetas do balcão. Ao longo do mês, algumas vezes por semana, as receitas são recolhidas e separadas por organismo. Nesta altura confere-se se os campos se encontram corretamente preenchidos e organizam-se sequencialmente pelo número de lote e de série.

Para além do SNS, outras entidades privadas podem participar a aquisição de medicamentos, sendo que para algumas destas, existem mesmo modelos de receita específicos. Na Farmácia Sousa Trincão algumas das entidades mais frequentes passam pelo *SAMS – Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas, Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos, Médis – CTT, Multicare e EDP – Sãvida*. Para que a comparticipação seja aplicada e posteriormente reembolsada, no ato de dispensa, o utente deve apresentar o respetivo cartão de beneficiário e, no Sifarma, na opção “Planos”, deve ser selecionada a entidade em questão, introduzindo o também o número de beneficiário. Será de seguida imprimido um documento na impressora de faturas que se deve carimbar, rubricar e guardar juntamente com as receitas manuais, para posterior conferência.

Quando um lote de receitas é completado, é impresso o **verbeta do lote**, através do Sifarma, sendo anexado às respetivas receitas. Este documento resume as informações relativas ao lote, como o valor total em PVP, o encargo ao utente e o valor comparticipado. Este processo é feito até ao final do último dia do mês, momento este em que se procede ao fecho do receituário.

Adicionalmente aos verbetes de lote, são também impressos a Relação de Resumo de Lotes – resumo de todos os verbetes de lote de uma determinada entidade – e a Fatura Mensal de Medicamentos, que contém a identificação da farmácia (nome e código atribuído pelo INFARMED) e do organismo que comparticipa, número de fatura e número total de receitas e lotes, assim como os montantes faturados nos regimes de comparticipação de cada entidade. Estes são carimbados e assinados pela Diretora Técnica da Farmácia.

Após o término do processamento do receituário, até ao dia 10 do mês seguinte, é necessário efetuar o seu envio. Neste sentido, as receitas relativas ao SNS são enviadas para o CCF. A documentação relativa às restantes entidades é enviada para a ANF, que procede à sua distribuição pelas entidades correspondentes. Posteriormente é também a ANF que faz chegar à farmácia o valor do reembolso das comparticipações. [210]

No caso de ser detetado um erro em alguma receita pelo CCF a receita é devolvida à Farmácia para que esta o possa corrigir num prazo de 60 dias. Se após este prazo a receita não for recebida novamente no CCF, é anulada e o valor não é reembolsado. [210]

Para compreender de forma mais precisa como decorre todo este processo, assisti ao processamento e fecho do receituário do mês de junho.

10.2. Metodologia *Kaizen*

A FST aplica no seu quotidiano a metodologia *Kaizen*, no que toca, principalmente, à distribuição de tarefas, organização e arrumação de objetos de uso corrente. O termo tem origem no japonês, sendo que “*Kai*” significa mudar e “*zen*”, melhor; o lema desta filosofia é “*Hoje melhor do que ontem, amanhã melhor do que hoje*”. Alguns dos seus pilares fundamentais passam pela organização, produtividade, eficiência operacional e melhoria contínua. Esta prática permite atingir uma maior eficiência nos processos, motivar a equipa de forma a atingir objetivos delineados previamente, melhorando, assim, os resultados da equipa, e ainda adotar melhores formas de trabalhar. Para além disso, quaisquer desvios à produtividade são mais facilmente identificados e corrigidos. [211]

11. Formação Contínua

O conhecimento científico e tecnológico encontra-se em permanente atualização, levando a que os profissionais de saúde tenham de se manter informados acerca das alterações para que os cuidados prestados sejam otimizados. Especificamente no caso do farmacêutico, este tem a formação contínua como uma **obrigação profissional**, constante do Regulamento Interno de Qualificação regulado pela OF. Por conseguinte, este profissional deve ter a capacidade de mostrar os resultados do desenvolvimento contínuo, através da melhoria nas competências, desempenho e conhecimento a nível clínico. [157]

O farmacêutico tem de ter a iniciativa de se manter informado em várias temáticas, sejam elas alterações no âmbito da informação dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde, introdução de novas tecnologias na prática farmacêutica, ou mesmo a nível de terapêuticas complementares e/ou alternativas. [157]

Atualmente, devido ao contexto pandémico que se atravessa, a facilidade do acesso a ações de formação melhorou substancialmente, uma vez que se tornou hábito transformar os anteriormente presenciais simpósios, congressos e cursos de formação técnica e científica, em eventos *online*, como *Webinars*.

No decorrer do meu estágio fui sempre encorajada a inscrever-me em formações, tendo mesmo tido a oportunidade de frequentar o Curso Geral Digital da Bioderma® e algumas formações na farmácia sobre produtos disponíveis, como suplementos alimentares da marca Absorvit® e a gama de proteção solar da Piz Buin®. Por iniciativa própria, assisti a variados *webinars* da Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão e frequentei o Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Enxaqueca e Cefaleias organizado pela Ordem dos Farmacêuticos.

12.A Farmácia Comunitária durante a pandemia COVID-19

12.1. Medidas adotadas

Aquando o início do meu estágio, a pandemia de COVID-19 encontrava-se já num terceiro período de maior incidência em Portugal. Deste modo, as medidas implementadas quando surgiram os primeiros casos foram, com o passar do tempo, modificadas e/ou adaptadas de acordo com a situação que se vivencia. Não obstante, a Farmácia Sousa Trincão criou um Plano de Contingência a partir das orientações para tal, fornecidas pelo Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME). Este plano, atualmente, contempla algumas medidas de prevenção do contágio e disseminação da doença, nomeadamente:

- Utilização de máscara por parte de todos os colaboradores e utentes no interior da farmácia;
- Desinfecção das mãos à entrada e saída do estabelecimento;
- Colocação de painéis acrílicos nos balcões, assim como dispensadores automáticos de solução desinfetante de base alcoólica para utilização pelos utentes;
- Distanciamento físico entre utentes e lotação limitada a 5 utentes dentro da farmácia;
- Desinfecção das superfícies de maior contacto, acrílicos, balcões, teclados, entre outros, duas vezes por dia, para evitar a propagação por via indireta;
- Desinfecção das mãos por parte dos colaboradores antes e depois de manusear receitas médicas e dinheiro, assim como entre atendimentos;
- Desinfecção dos terminais multibanco após cada utilização;
- Desinfecção externa das banheiras de medicamentos no ato da sua receção.

12.2. Aconselhamento ao utente

No contexto pandémico que se vive, o aconselhamento ao utente torna-se especialmente importante, desmistificando algumas ideias erradas e “notícias falsas”, mas também na educação para a saúde, ao proporcionar explicações cientificamente corretas às dúvidas da população.

Alguns dos produtos mais pedidos durante o meu estágio passaram por máscaras (cirúrgicas e FFP2) e, posteriormente, pelos autotestes rápidos de antígeno para a deteção de Sars-Cov-2. No que concerne às máscaras, é fundamental explicar como devem ser colocadas e retiradas e que devem ser substituídas após algumas horas de utilização –

aproximadamente 4h para as máscaras cirúrgicas e 8h para as FFP2 – ou quando se encontrarem húmidas. Em relação aos autotestes, estes são comercializados de forma excepcional, de acordo com a Portaria n.º 56/2021 de 12 de março [212]. O *kit* contém um folheto com as instruções de utilização, uma zaragatoa nasal estéril, a tira de teste, um tubo com a solução tampão de extração e uma tampa “conta-gotas”. No ato da dispensa é necessário ensinar ao utente o procedimento a seguir, mesmo sendo este explicado no Folheto Informativo. [213]

- Antes de fazer o teste, lavar as mãos com água e sabão ou proceder à sua desinfeção;
- Confirmar o prazo de validade e verificar que a tira de teste se encontra em boas condições;
- Retirar a zaragatoa da embalagem, segurando-a com o dedo polegar e o indicador. É fundamental não tocar na ponta que tem o algodão, para que não aja contaminação;
- Para recolher a amostra nasal, inclinar a cabeça para trás e introduzir a zaragatoa na narina com mais secreções, mais ou menos 2 cm.
- Rodar 4 vezes durante 15 segundos e repetir os passos com a mesma zaragatoa, na outra narina;
- Retirar a película protetora do tubo de tampão e inserir a zaragatoa. Apertar as paredes do tubo enquanto roda a zaragatoa pelo menos 10 vezes.
- Ao remover a zaragatoa, manter apertadas as paredes do tubo, para que toda a amostra passe para o tampão de extração. Colocar a tampa.
- Com a tira de teste numa superfície plana, aplicar 4 gotas de amostra.
- Efetuar a leitura do resultado depois de aguardar 15 a 30 minutos.

Para interpretar o resultado do teste:

- Resultado Positivo – linha de controlo (C) presente juntamente com a linha de teste (T) (independentemente da sua intensidade);
- Resultado Negativo – apenas surge a linha de controlo (C);
- Resultado Inválido – a linha de controlo (C) não surge. Nesta situação deve ser realizado um novo teste.

É ainda de extrema importância enfatizar que, em caso de um resultado positivo, o utente tem de entrar em contacto com a linha SNS24 e iniciar as medidas de isolamento. [213]

O farmacêutico tem também o dever de incentivar ao cumprimento das medidas de prevenção do contágio por Sars-Cov-2, entre as quais evitar aglomerados populacionais, mesmo que em contexto familiar, fora das chamadas “bolhas de segurança”, a utilização correta de máscara e a desinfeção frequente das mãos.

Durante o estágio, tive ainda muitas vezes a oportunidade de esclarecer dúvidas sobre as vacinas, enfatizando a importância da vacinação na situação atual.

12.3. Entregas ao domicílio

A FST disponibiliza um serviço de entregas ao domicílio na freguesia de São Miguel do Rio Torto (e excepcionalmente na periferia da farmácia) anterior à pandemia, mas que manteve ativo durante este período. Este torna-se bastante vantajoso atualmente, pois reduz as deslocações à farmácia, e consequentemente o risco de infeção dos utentes, maioritariamente idosos, pertencentes a grupos de risco.

As encomendas são previamente efetuadas através de e-mail ou por telefone, sendo esclarecidas quaisquer dúvidas que surjam ao utente. Todas as vendas domiciliárias são processadas no Sifarma 2000®, pois este permite a emissão das guias de transporte para os pedidos. No ato da entrega, é evitado o contacto entre o doente e o profissional, zelando pela segurança de ambas as partes.

12.4. Receção de medicamentos provenientes do hospital

Para minimizar deslocações e o risco de exposição dos utentes ao novo coronavírus, foram criados mecanismos que facilitam o cumprimento do confinamento necessário nesta época. Assim, foi reforçado um protocolo em que os Serviços Farmacêuticos Hospitalares, em articulação com os distribuidores por grosso de medicamentos de uso humano e as farmácias comunitárias, disponibilizam os medicamentos que os utentes necessitam numa farmácia comunitária de proximidade – o Programa de Dispensa de Medicamentos em Proximidade. [214]

Desta forma, de acordo com o número 1 do Despacho n.º 4270-C/2020 de 7 de abril, “Durante a vigência do estado de emergência, os medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório podem, a pedido do utente, ser excepcional e temporariamente dispensados nas farmácias comunitárias por si indicadas, ou no seu

domicílio.”. Este serviço de proximidade torna assim possível a dispensa dos medicamentos na farmácia comunitária, ou mesmo a sua entrega no domicílio do utente, não comprometendo, contudo, a qualidade, eficácia e segurança na sua disponibilização. [215]

Na Farmácia Sousa Trincão isto aplica-se a vários utentes, recebendo medicamentos através da Plural, provenientes do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Este serviço é registado no portal do Sifarma Clínico, onde se identifica o utente e o Hospital em questão e são introduzidas todas as quantidades, prazos de validade e lotes dos medicamentos recebidos. Os documentos provenientes deste processo são posteriormente arquivados num dossier com a designação “Medicamentos Hospitalares”.

12.5. Margens legais de comercialização

Desde o início da pandemia que a procura por produtos de higiene e proteção individual aumentou, chegando mesmo a superar a oferta. Este facto levou a que o acesso da população a estes produtos essenciais se tornasse mais difícil, tanto pela rutura de stocks, como pelo grande aumento nos preços.

Assim, o Governo fixou a margem de lucro máxima a aplicar nos produtos designados no Decreto-Lei n.º 14-E/2020 de 13 de abril – dispositivos de proteção individual, como as máscaras, álcool etílico e gel desinfetante de base alcoólica – nos 15%, através do Despacho n.º 4699/2020. Para além desta medida, foi também decretada através da Lei n.º 13/2020 de 13 de maio a aplicação da taxa de IVA reduzida, ou seja, a 6% na aquisição de máscaras e gel desinfetante. [216–218]

A aplicação destas medidas visa garantir que os produtos referidos, atualmente indispensáveis para a proteção individual e controlo dos surtos COVID-19, se encontram ao alcance de todos os consumidores a um preço justo e acessível.

13. Projeto Saúde

A Farmácia Sousa Trincão está também integrada na rede das Farmácias Portuguesas, abrindo assim a possibilidade de utilização do Cartão Saúde pelos utentes. Este cartão constitui uma mais valia para a farmácia comunitária, pois permite mudar a forma como o utente a vê, passando a associá-la não só a um espaço de saúde, mas também de bem-estar.

O Cartão Saúde permite acumular pontos aquando da compra de produtos de venda livre, como MNSRM, produtos cosméticos, de higiene, entre outros. Os pontos podem depois ser “rebatidos” em vales monetários (2€, 5€, 10€ ou 20€) para descontar numa compra na farmácia ou em produtos ou serviços, de acordo com as campanhas em vigor. Por cada 1€ é atribuído 1 ponto, com validade de 1 ano. Os utentes aderentes têm também benefícios em serviços externos e descontos exclusivos na farmácia. Sendo este um cartão familiar e que pode ser associado à ficha local de todos os membros da família, todos contribuem para a acumulação de pontos, podendo todos usufruir dos benefícios referidos. [219]

Paralelamente ao Cartão, existe a Revista Saúde, que é publicada mensalmente e distribuída gratuitamente aos utentes. Cada edição da revista tem um tema diferente, mas o objetivo é comum – a promoção da saúde e bem-estar da população, através da divulgação de informação científica numa linguagem simples e cativante. Ao longo das páginas é ainda possível encontrar informação sobre alguns produtos de venda livre, mas também vales de desconto extra.

14. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é, de facto, uma etapa essencial na formação dos Farmacêuticos. Esta experiência em ambiente profissional possibilita a aplicação não só dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, mas também a aquisição de novas competências técnicas e científicas cruciais para nos tornarmos profissionais de qualidade. Durante estes meses tive a oportunidade de compreender o funcionamento de uma farmácia e de todo o circuito efetuado pelo medicamento, desde a sua encomenda e receção, à sua dispensa e aconselhamento. Tive também a oportunidade de compreender o impacto que a atividade farmacêutica tem, tanto a nível do utente, quer na sociedade como um todo.

É importante referir que esta aprendizagem me foi ministrada num ambiente profissional de excelência, agradecendo por isso a toda a equipa da Farmácia Sousa Trincão por terem sido sempre tão prestáveis e me terem integrado tão bem, mas ainda por me terem inspirado sempre a querer fazer o meu trabalho melhor e com mais qualidade.

Referências

1. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.; 2013.
2. Porth C, Matfin G. Pathophysiology - Concepts of Altered Health States. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.; 2009.
3. INFARMED I.P. Prontuário Terapêutico online [Internet]. [citado 8 de Novembro de 2021]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
4. Aiello SE, Moses MA. The Merck Veterinary Manual. 11.^a ed. Kenilworth, NJ, USA: MERCK & CO., INC.; 2016.
5. Riviere JE, Papich MG. Veterinary Pharmacology & Therapeutics. Tenth. John Wiley and Sons, Inc.; 2018.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - Structure and principles [Internet]. 2018 [citado 9 de Novembro de 2021]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The ATCvet classification system. 2011;(January).
8. Decreto-lei nº 314/2009 de 28 de outubro do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas [Internet]. Diário da República: I série, N.º 209. 2009. Disponível em: www.dre.pt
9. Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32(6):1823–40.
10. Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2 - Implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: Controversial issues and perspectives. *Gut.* 2001;49(3):443–53.
11. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(SUPPL. 2):2–7.
12. Stefano F, Distrutti E. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibiting Nitric Oxide Donating

- (CINODs) Drugs: A Review of Their Current Status. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(3):277–82.
13. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):501–9.
 14. Uzun B, Atli O, Perk BO, Burukoglu D, Ilgin S. Evaluation of the reproductive toxicity of naproxen sodium and meloxicam in male rats. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34(4):415–29.
 15. Pinto C. Portugal tem 6,7 milhões de animais de estimação [Internet]. *Veterinaria Atual*. 2016 [citado 10 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.veterinaria-atual.pt/na-clinica/portugal-tem-67-milhoes-de-animais-de-estimacao/>
 16. FEDIAF. FEDIAF Facts & Figures 2020. The European Pet Food Industry. 2020.
 17. SIAC. SIAC – Base de dados SIAC [Internet]. 2021 [citado 10 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.siac.vet/>
 18. Duarte JC. Portugueses adotaram mais cães e (principalmente) gatos durante a pandemia [Internet]. *Observador*. 2021. Disponível em: <https://observador.pt/2021/04/06/portugueses-adotaram-mais-animais-de-companhia-durante-a-pandemia/>
 19. Hui Gan GZ, Hill AM, Yeung P, Keesing S, Netto JA. Pet ownership and its influence on mental health in older adults. *Aging Ment Heal* [Internet]. 2020;24(10):1605–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1633620>
 20. Agência Lusa. Ordem dos Veterinários defende existência de lugares destinados a animais “órfãos” – *Observador* [Internet]. *Observador*. 2021 [citado 10 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://observador.pt/2021/02/20/ordem-dos-veterinarios-defende-existencia-de-lugares-destinados-a-animais-orfaos/>
 21. American Veterinary Medical Association. Senior pets [Internet]. [citado 10 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.avma.org/resources-tools/pet-owners/petcare/senior-pets>
 22. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Boletim de Farmacovigilância Veterinária - Ano de 2017 [Internet]. 2017 [citado 10 de Outubro de 2021]. Disponível

em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/BOLETIM-de-Farmacov-Vet-2017.pdf>

23. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Boletim de Farmacovigilância Veterinária - Ano de 2018 [Internet]. 2018 [citado 10 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/BOLETIM-de-Farmacov-Vet-2018.pdf>
24. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Boletim de Farmacovigilância Veterinária - Ano de 2019 [Internet]. 2019 [citado 10 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/BOLETIM-de-Farmacov-Vet-2019.pdf>
25. European Medicines Agency. Public bulletin - Veterinary pharmacovigilance 2010 [Internet]. 2010 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
26. European Medicines Agency. Veterinary pharmacovigilance 2011 - Public bulletin [Internet]. 2011 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
27. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Phenylarthrite 200 mg/ml solução injetável para cães [Internet]. MedVet. [citado 5 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
28. PubChem. Phenylbutazone | C₁₉H₂₀N₂O₂ [Internet]. [citado 15 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylbutazone#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
29. Moradinejade S, Raeeszadeh M, Rajaian H. The effect of drug interactions of phenylbutazone on pharmacokinetics parameters of thiopental sodium in female dog. *Iran Vet J.* 2018;13(4):92–9.
30. Raeeszadeh M, Rajaian H, Fattahian H, Safi S. Interaction between phenylbutazone and thiopental sodium in female stray dogs: The effect on the recovery from anesthesia. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2013;19(5):779–82.

31. Kritsepi-Konstantinou M, Oikonomidis IL. The interpretation of erythrogram in dog and cat. *Hell J Companion Anim Med* [Internet]. 2016;5(2):54–68. Disponível em: <http://hjcam.hcavs.gr/en/v5-i2-the-interpretation-of-erythrogram>
32. Weil C, Tünsmeier J, Tipold A, Hoppe S, Beyersbach M, Pankow WR, et al. Effects of concurrent perioperative use of marbofloxacin and cimicoxib or carprofen in dogs. *J Small Anim Pract*. 2016;57(6):311–7.
33. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Acticam 2,5 mg Comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. *MedVet*. [citado 7 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
34. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Adocam 1,5 mg/ml suspensão oral para cães [Internet]. *MedVet*. [citado 7 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
35. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Inflacam 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Inflacam 1 mg e 2,5 mg comprimidos mastigáveis para cães; Inflacam 5 mg/ml solução injectável para cães e gatos; Inflacam 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos [Internet]. *MedVet*. [citado 16 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
36. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Loxicom 0,5 mg/ml suspensão oral para cães; Loxicom 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Loxicom 5 mg/ml solução injectável para cães e gatos; Loxicom 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos; Loxicom 1 mg e 2,5 mg comprimidos para mastigar para cães [Internet]. *MedVet*. [citado 16 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
37. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Melosus 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Melosus 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos e porquinhos-da-índia [Internet]. *MedVet*. [citado 10 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
38. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Meloxidolor 5 mg/ml solução injectável para cães, gatos, bovinos e suínos [Internet]. *MedVet*. [citado 10 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
39. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Meloxidyl 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Meloxidyl 5 mg/ml solução injectável para cães e gatos; Meloxidyl 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos [Internet]. *MedVet*. [citado 12 de Agosto de 2021].

Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>

40. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Meloxoral 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Meloxoral 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos [Internet]. MedVet. [citado 12 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
41. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Metacam 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Metacam 5 mg/ml solução injetável para cães e gatos; Metacam 0,5 mg/ml suspensão oral para cães; Metacam 1 mg e 2,5 mg comprimidos para mastigar para cães; Metacam 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos e po [Internet]. MedVet. [citado 11 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
42. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rheumocam 1,5 mg/ml suspensão oral para cães; Rheumocam 1 mg e 2,5 mg comprimidos mastigáveis para cães; Rheumocam 5 mg/ml solução injectável para cães e gatos; Rheumocam 0,5 mg/ml suspensão oral para gatos [Internet]. MedVet. [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
43. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2017 - Public bulletin [Internet]. 2017 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
44. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2019 - Annual bulletin [Internet]. 2019 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
45. Mabry K, Hill T, Tolbert MK. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Vet Intern Med.* 2021;35(2):853–9.
46. Cozzi EM, Spensley MS. Multicenter randomized prospective clinical evaluation of meloxicam administered via transmucosal oral spray in client-owned dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2013;36(6):609–16.
47. Gruen ME, Griffith EH, Thomson AE, Simpson W, Lascelles BDX. Criterion validation testing of clinical metrology instruments for measuring degenerative joint disease associated mobility impairment in cats. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):1–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131839>

48. Teixeira LR, Luna SPL, Taffarel MO, Lima AFM, Sousa NR, Joaquim JGF, et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet J* [Internet]. 2013;197(3):794–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.015>
49. Mullins KB, Thomason JM, Lunsford K V., Pinchuk LM, Langston VC, Wills RW, et al. Effects of carprofen, meloxicam and deracoxib on platelet function in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2012;39(2):206–17.
50. KuKanich K, George C, Roush JK, Sharp S, Farace G, Yerramilli M, et al. Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* [Internet]. Fevereiro de 2021;23(2):138–48. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X20935750>
51. Hicks MA, Hosgood GL, Morgan TW, Briere CA, Mcconnico RS. In vitro effect of carprofen and meloxicam on the conductance and permeability to mannitol and the histologic appearance of the gastric mucosa of dogs. *Am J Vet Res*. 2011;72(4):570–7.
52. Roskar T, Nemeč S, Jerin A, Butinar J, Kobal S. Effect of meloxicam and meloxicam with misoprostol on serum prostaglandins and gastrointestinal permeability in healthy beagle dogs. *Acta Vet Brno* [Internet]. 2011;61(1):33–47. Disponível em: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0567-83151101033R>
53. Elfadadny A, Mandour AS, Ragab RF, Alsharif KF, Batiha GES, Samir H, et al. A comparative time-dependent study of hematology, serum gastrin concentrations, and gastroscopic assessment of meloxicam-induced gastric ulceration in dogs. *J Vet Intern Med*. 2021;35(5):2196–204.
54. Borges M, Marini Filho R, Laposy CB, Guimarães-Okamoto PTC, Chaves MP, Vieira ANLS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy. Changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cir Bras*. 2013;28(12):842–7.
55. Rivera-Velez SM, Broughton-Neiswanger LE, Suarez MA, Slovak JE, Hwang JK, Navas J, et al. Understanding the effect of repeated administration of meloxicam on feline renal cortex and medulla: A lipidomics and metabolomics approach. *J Vet Pharmacol Ther*. 2019;42(4):476–86.
56. Rivera-Velez SM, Broughton-Neiswanger LE, Suarez M, Piñeyro P, Navas J, Chen S,

- et al. Repeated administration of the NSAID meloxicam alters the plasma and urine lipidome. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
57. Broughton-Neiswanger LE, Rivera-Velez SM, Suarez MA, Slovak JE, Hwang JK, Villarino NF. Pharmacometabolomics with a combination of PLS-DA and random forest algorithm analyses reveal meloxicam alters feline plasma metabolite profiles. *J Vet Pharmacol Ther.* 2020;43(6):591–601.
 58. Munday JS, Banyay K, Aberdein D, French AF. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J Feline Med Surg.* 2011;13(12):988–91.
 59. Karademir U, Aksit D, Kum C, Erdogan H, Ucar EH, Peker C, et al. The effect of surgery (Ovariohysterectomy) on the plasma disposition of meloxicam following intravenous administration in dogs. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):1–7.
 60. Kannan K, Saravanan M, Ram Kumar PK, Arul Kumar T, Senthil Kumar S, Premalatha N. Meloxicam toxicity in Labrador dog due to dispensing error and its reversal by misoprostol. *Indian Vet J.* 2019;96(10):78–80.
 61. Lane MB, Larson JC, Stokes JE, Tolbert MK. Continuous radiotelemetric monitoring of intragastric pH in a dog with peptic ulceration. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;250(5):2–5.
 62. Walton S, Ryan KA, Davis JL, Acierno M. Treatment of meloxicam overdose in a dog via therapeutic plasma exchange. *J Vet Emerg Crit Care.* 2017;27(4):444–50.
 63. Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, Stansen W, Brown SA, Malik R. Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *J Feline Med Surg.* 2011;13(10):752–61.
 64. Charlton AN, Benito J, Simpson W, Freire M, Lascelles BDX. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *J Feline Med Surg.* 2013;15(8):678–90.
 65. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Romefen 5 mg comprimidos para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 66. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Romefen 20 mg comprimidos

- para cães [Internet]. MedVet. [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
67. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Romefen 1% solução injectável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 68. PubChem. Ketoprofen | C₁₆H₁₄O₃ [Internet]. [citado 10 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3825>
 69. Morton CM, Grant D, Johnston L, Letellier IM, Narbe R. Clinical evaluation of meloxicam versus ketoprofen in cats suffering from painful acute locomotor disorders. *J Feline Med Surg*. 2011;13(4):237–43.
 70. Sano T, King JN, Seewald W, Sakakibara N, Okumura M. Comparison of oral robenacoxib and ketoprofen for the treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats: A randomised clinical trial. *Vet J* [Internet]. 2012;193(2):397–403. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.008>
 71. Takata K, Hikasa Y, Satoh H. Comparison of gastrointestinal adverse effects of ketoprofen between adult and young cats. *J Vet Med Sci*. 2012;74(12):1545–50.
 72. Khoshnegah J, Kamrani A, Mohri M. A comparative study of the long-term effects of piroxicam and ketoprofen on the gastric mucosa, kidney, liver, and hematopoietic system of dogs. *Comp Clin Path*. 2011;20(1):65–8.
 73. Monteiro BP, Lambert C, Bianchi E, Genevois JP, Soldani G, Troncy E. Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: A randomized clinical trial. *BMC Vet Res*. 2019;15(1):1–11.
 74. Park HJ, Choi JH, Lee WN, Song KH, Seo KW. Ketoprofen plaster toxicity induced gastrointestinal hemorrhage in a dog. *J Vet Clin*. 2014;31(3):220–2.
 75. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Acticarp SA 50 mg/ml Solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 11 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 76. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Canidryl 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 5 de Agosto de 2021]. Disponível em:

<https://medvet.dgav.pt/>

77. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Canidryl 50 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 6 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
78. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Canidryl 20 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 6 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
79. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carporal 160 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 5 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
80. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carporal 40 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 5 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
81. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprodyl F 100 mg, comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
82. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprodyl F 20 mg, comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
83. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprodyl F 50 mg, comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
84. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprodyl Quadri 120 mg comprimidos mastigáveis para cães. MedVet.
85. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprodyl Quadri 50 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
86. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprofelican 50 mg/ml solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>

87. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprox vet 50 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 7 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
88. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprox vet 50 mg/ml solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 7 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
89. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprox vet 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
90. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Carprox vet 20 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 7 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
91. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Dolocarp flavour 50 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 24 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
92. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Dolocarp flavour 20 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 24 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
93. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Dolocarp flavour 100 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 24 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
94. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Karprovet 20 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
95. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Karprovet 50 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
96. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Karprovet 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
97. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Karprovet 50 mg/ml solução

- injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
98. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Norocarp 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 99. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rimadyl 50 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 100. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rimadyl 100 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 101. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rycarfa 20 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 102. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rycarfa 50 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 103. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rycarfa 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 22 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 104. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Rycarfa 50 mg/ml solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 105. Snow LA, McConnico RS, Morgan TW, Hartmann E, Davidson JR, Hosgood G. Carprofen-induced oxidative stress in mitochondria of the colonic mucosa of the dog. *Can J Vet Res.* 2014;78(3):183–92.
 106. Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibancovich-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, et al. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One.* 2020;15(2):1–15.

107. Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA. Evaluation of the Renal Effects of Ibuprofen and Carprofen in Euvolemic and Volume-depleted Dogs. *Am J Vet Res.* 2011;9(2):129–36.
108. Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA. Renal effects of carprofen and etodolac in euvolemic and volume-depleted dogs. *Am J Vet Res.* 2012;73(9):1485–90.
109. Banovic F, Olivry T, Bazzle L, Tobias JR, Atlee B, Zabel S, et al. Clinical and Microscopic Characteristics of Canine Toxic Epidermal Necrolysis. *Vet Pathol* [Internet]. 2015;52(2):321–30. Disponible em: <https://doi.org/10.1177/0300985814537530>
110. Reymond N, Speranza C, Gruet P, Seewald W, King JN. Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012;35(2):175–83.
111. Payne-Johnson M, Becskei C, Chaudhry Y, Stegemann MR. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec.* 2015;176(11):284.
112. Whitem T, Richards L, Alexander J, Beck C, Knight C, Milne M, et al. A randomised controlled masked clinical trial of two treatments for osteoarthritis in dogs. *Aust Vet J.* 2021;99(7):267–72.
113. Chumbler NS, Schildt JC, Mawby DI, Papich MG. Use of intravenous lipid therapy in a cat with carprofen overdose. *Clin Case Reports.* 2020;8(4):653–7.
114. Hutchins RG, Messenger KM, Vaden SL. Suspected carprofen toxicosis caused by coprophagia in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243(5):709–11.
115. Kjaergaard AB, Davis JL, Acierno MJ. Treatment of carprofen overdose with therapeutic plasma exchange in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 2018;28(4):356–60.
116. Fick ME, Messenger KM, Vigani A. Efficacy of a single session in-series hemoperfusion and hemodialysis in the management of carprofen overdose in two dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2020;30(2):226–31.
117. Farrell KS, Burkitt-Creedon JM, Osborne LG, Gibson EA, Massie AM. Gastrointestinal obstruction secondary to activated charcoal granule impaction in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 2020;30(4):461–6.

118. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Tolfedine 4% solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
119. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Tolfedol 40 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos, gatos e cães [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
120. Khwanjai V, Chuthatep S, Durongphongtorn S, Yibchok-Anun S. Evaluating the effects of 14-day oral vedaprofen and tolfenamic acid treatment on renal function, hematological and biochemical profiles in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012;35(1):13–8.
121. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Firodyl 62,5 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
122. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Firodyl 250 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
123. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Previcox 57 mg e 227 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 27 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
124. Lecoindre O, Pepin-Richard C. Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90days. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34(2):190–2.
125. Geum M, Ko HY, Na YJ, Kim HJ. Cutaneous adverse drug reaction in a dog following firocoxib treatment. *Vet Med Sci.* 2021;7(5):1504–8.
126. Autefage A, Palissier FM, Asimus E, Pepin-Richard C. Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2011;168(23):617.
127. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Onsior 6 mg comprimidos para gatos, Onsior 5, 10, 20 e 40 mg comprimidos para cães e Onsior 20 mg/ml solução injetável para cães e gatos [Internet]. MedVet. [citado 18 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
128. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2013 - Public bulletin [Internet]. 2013 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>

129. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2014 - Public bulletin [Internet]. 2014 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
130. King S, Roberts ES, Roycroft LM, King JN. Evaluation of Oral Robenacoxib for the Treatment of Postoperative Pain and Inflammation in Cats: Results of a Randomized Clinical Trial. *ISRN Vet Sci.* 2012;2012:1–8.
131. King JN, King S, Budsberg SC, Lascelles BDX, Bienhoff SE, Roycroft LM, et al. Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Feline Med Surg.* 2016;18(8):632–42.
132. King JN, Seewald W, Forster S, Friton G, Adrian DE, Lascelles BDX. Clinical safety of robenacoxib in cats with chronic musculoskeletal disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35(5):2384–94.
133. Adrian D, King JN, Parrish RS, King SB, C. Budsberg S, Gruen ME, et al. Robenacoxib shows efficacy for the treatment of chronic degenerative joint disease-associated pain in cats: a randomized and blinded pilot clinical trial. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87023-2>
134. Friton G, Thompson CM, Karadzovska D, King S, King JN. Efficacy and safety of oral robenacoxib (tablet) for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in client-owned dogs. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):1–12.
135. Speranza C, Schmid V, Giraudel JM, Seewald W, King JN. Robenacoxib versus meloxicam for the control of peri-operative pain and inflammation associated with orthopaedic surgery in cats: A randomised clinical trial. *BMC Vet Res.* 2015;11(1).
136. King S, Roberts ES, King JN. Evaluation of injectable robenacoxib for the treatment of post-operative pain in cats: Results of a randomized, masked, placebo-controlled clinical trial. *BMC Vet Res.* 2016;12(1).
137. Friton G, Thompson C, Karadzovska D, King S, King JN. Efficacy and Safety of Injectable Robenacoxib for the Treatment of Pain Associated With Soft Tissue Surgery in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):832–41.

138. King JN, Hotz R, Reagan EL, Roth DR, Seewald W, Lees P. Safety of oral robenacoxib in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. Junho de 2012;35(3):290–300. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2011.01320.x>
139. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Trocoxil 6 mg, 20 mg, 30 mg, 75 mg e 95 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
140. Walton MB, Cowderoy EC, Wustefeld-Janssens B, Lascelles BDX, Innes JF. Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: A randomised clinical comparator trial. *Vet Rec.* 2014;175(11).
141. Salichs M, Badiella L, Sarasola P, Homedes J. Efficacy and safety of enflcoxib for treatment of canine osteoarthritis: A 6-week randomised, controlled, blind, multicentre clinical trial. *Vet Rec.* 2021;(September):1–13.
142. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Cimalgex 8 mg, 30 mg e 80 mg comprimidos mastigáveis para cães [Internet]. MedVet. [citado 26 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
143. Schneider M, Dron F, Cuinet E, Woehrlé F. Comparative pharmacokinetic profile of cimicoxib in dogs and cats after IV administration. *Vet J.* 2021;270:1–5.
144. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2015 - Public bulletin [Internet]. 2015 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
145. Grandemange E, Fournel S, Woehrlé F. Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. *J Small Anim Pract.* 2013;54(6):304–12.
146. Segura IAG, Bustamante R, Daza MA, Canfrán S, Garcia P, Suárez M, et al. Comparison of the postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* [Internet]. 2018;45(4):545–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.01.003>
147. Piras LA, Mancusi D, Olimpo M, Gastaldi L, Rosso V, Panero E, et al. Post-operative analgesia following TPLO surgery: A comparison between cimicoxib and tramadol.

- Res Vet Sci [Internet]. 2021;136(March):351–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.03.010>
148. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Daxocox 15 mg, 30 mg, 45 mg, 70 mg e 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 29 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 149. Homedes J, Salichs M, Guzman A. Long-term safety evaluation of Daxocox® tablets (enflicoxib) in dogs after weekly oral administrations for seven months. BMC Vet Res. 2021;17(1):1–14.
 150. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. RCMV - Galliprant 20 mg, 60 mg e 100 mg comprimidos para cães [Internet]. MedVet. [citado 29 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
 151. Sartini I, Giorgi M. Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. J Vet Pharmacol Ther. 2021;44(5):679–88.
 152. European Medicines Agency. Veterinary Pharmacovigilance 2018 - Annual bulletin [Internet]. 2018 [citado 16 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>
 153. Heit MC, Mealey KL, King SB. Tolerance and Pharmacokinetics of Galliprant™ Administered Orally to Collies Homozygous for MDR1-1Δ. J Vet Pharmacol Ther. 2021;44(5):705–13.
 154. Rausch-Derra L, Huebner M, Wofford J, Rhodes L. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. J Vet Intern Med. 2016;30(3):756–63.
 155. Rausch-Derra LC, Huebner M, Rhodes L. Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. Am J Vet Res. 2015;76(10):853–9.
 156. Rausch-Derra LC, Rhodes L, Freshwater L, Hawks R. Pharmacokinetic comparison of oral tablet and suspension formulations of grapiprant, a novel therapeutic for the pain and inflammation of osteoarthritis in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2016;39(6):566–71.

157. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral sobre o Farmacêutico e Pessoal de Apoio. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2015;
158. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2015;
159. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. 2021 [citado 2 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int>
160. PORDATA. Censos 2021: conheça o seu município - Abrantes [Internet]. 2021 [citado 2 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.pordata.pt>
161. Decreto-Lei n.º 172/2012 de 1 de agosto do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 148 2012. Disponível em: www.dre.pt
162. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 177 2012. Disponível em: www.dre.pt
163. Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 148 2012. Disponível em: www.dre.pt
164. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 168 2007. Disponível em: www.dre.pt
165. Glintt. Sifarma [Internet]. 2016 [citado 2 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com>
166. Glintt. Sifarma 2000 - Manual Geral. 2010;
167. INFARMED IP. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 - Projeto Via Verde do Medicamento. 2015; Disponível em: www.infarmed.pt
168. DL n.º 176/2006 de 30 de agosto do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 167 2006. Disponível em: www.dre.pt
169. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
170. Decreto-Lei n.º 102-D/2020 de 10 de dezembro da Presidência do Conselho de Ministros [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 239 2020. Disponível em: www.dre.pt
171. VALORMED. Quem somos [Internet]. [citado 2 de Agosto de 2021]. Disponível em:

- <http://www.valormed.pt>
172. VALORMED. Farmácia Comunitária e LVMNSRM [Internet]. [citado 2 de Agosto de 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt>
 173. INFARMED IP. Notificação de Reações Adversas - FAQ [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
 174. INFARMED IP. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
 175. Administração Central do Sistema de Saúde I, INFARMED IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2019; Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
 176. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 144 2015. Disponível em: www.dre.pt
 177. Despacho n.º 2935-B/2016 de 25 de fevereiro do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde [Internet]. Diário da República, 2.ª série N.º 39 2016. Disponível em: www.dre.pt
 178. Decreto-Lei n.º 26/2018 de 24 de abril do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 80 2018. Disponível em: www.dre.pt
 179. Farmácias Portuguesas. O que são medicamentos Psicotrópicos? [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt>
 180. INFARMED IP. Psicotrópicos e Estupefacientes. Saiba Mais Sobre [Internet]. 2010; Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
 181. Regimes excecionais de participação - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>
 182. Portaria n.º 246/2015 de 14 de agosto do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série — N.º 158 2015. Disponível em: www.dre.pt
 183. INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Betmiga.
 184. INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Vesomni 6 mg + 0,4

mg.

185. Conselho Nacional da Qualidade, Farmacêuticos O Dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 2009;3ª Edição.
186. Farmácias Portuguesas. Automedicação e bom senso [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt>
187. Ordem dos Farmacêuticos, Associação Nacional das Farmácias, Grupo Farmacêutico da União Europeia. Boas Práticas de Farmácia para Portugal. 2001;2ª edição. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
188. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre o uso responsável do medicamento. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;
189. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;
190. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre indicação farmacêutica. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;
191. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 185 2008. Disponível em: www.dre.pt
192. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 219 2008. Disponível em: www.dre.pt
193. World Health Organization. Breastfeeding [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int>
194. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Suplementos Alimentares [Internet]. [citado 3 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt>
195. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de junho do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 145 2008. Disponível em: www.dre.pt
196. Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
197. INFARMED IP. Classificação e fronteiras de dispositivos médicos [Internet]. [citado

- 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
198. Fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras/fronteira_dm_outros_produtos
 199. INFARMED IP. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
 200. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 211 2007. Disponível em: www.dre.pt
 201. Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. Norma de Orientação Farmacêutica - Administração de Medicamentos Injetáveis. 2009;
 202. VIH/Sida 2013 [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocasingas/informacao.aspx>
 203. Farmacêuticos D de S. Programa de Troca de Seringas nas Farmácias (PTS) - Fluxograma de Intervenção na Farmácia. 2017 [citado 4 de Agosto de 2021]; Disponível em: <https://www.spms.min-saude.pt>
 204. Farmácias passam a ser remuneradas pela troca de seringas - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-passam-a-ser-remuneradas-pela-troca-de-seringas/>
 205. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral sobre Preparação Individualizada de Medicação. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;
 206. Preparação Individualizada da Medicação (PIM) Venalink: O melhor serviço para ajudar os seus pacientes [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.venalink.es/pt-pt/>
 207. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre manipulação de medicamentos. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;
 208. Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho dos Ministérios da Economia e da Saúde [Internet]. Diário da República, 1ª Série-B N.º. 153 2004. Disponível em: www.dre.pt

209. Despacho nº 18694/2010 de 16 de dezembro do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 2.ª série N.º 242 2010. Disponível em: www.dre.pt
210. Administração Central do Sistema de Saúde I. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS. 2016; Disponível em: <https://www.ccf.min-saude.pt>
211. Maria Jorge Costa. Kaizen [Internet]. Revista Saúde. 2016 [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.revistasauda.pt>
212. Portaria nº 56/2021 de 12 de março do Ministério da Saúde [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 50 2021. Disponível em: www.dre.pt
213. Roche. Autoteste rápido de antígeno SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.corporate.roche.pt>
214. Serviço Nacional de Saúde. Entrega Medicamentos em Proximidade [Internet]. 2019 [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt>
215. Despacho n.º 4270-C/2020 de 7 de abril do Gabinete da Ministra da Saúde [Internet]. Diário da República, 2.ª série N.º 69 2020. Disponível em: www.dre.pt
216. Decreto-Lei n.º 14-E/2020 de 13 de abril da Presidência do Conselho de Ministros [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 72 2020. Disponível em: www.dre.pt
217. Despacho n.º 4699/2020 de 18 de abril dos Gabinetes do Ministro de Estado, da Economia e da Transição Digital e da Ministra da Saúde [Internet]. Diário da República, 2.ª série N.º 76-A 2020. Disponível em: www.dre.pt
218. Lei n.º 13/2020 de 7 de maio da Assembleia da República [Internet]. Diário da República, 1.ª série N.º 89 2020. Disponível em: www.dre.pt
219. Farmácias Portuguesas. Como funciona o cartão Saúde? [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt>