

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO CURRICULAR EM PRÁTICA VETERINÁRIA,
REALIZADO JUNTO A ZOOFARMA MANIPULAÇÃO VETERINÁRIA - FÓRMULA
ANIMAL FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO VETERINÁRIA EM FRANCA - SP.**

Revisão de literatura: principais interações medicamentosas encontradas na rotina clínica veterinária.

Letícia Valerini Peliciari

Orientador: Guilherme de Camargo Ferraz

Relatório de Estágio Curricular em Prática Veterinária apresentado à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, para graduação em Medicina Veterinária.

JABOTICABAL - SP

1º semestre de 2022

P384r Peliciari, Letícia Valerini
Relatório final de estágio curricular em prática veterinária, realizado junto a
Zoofarma Manipulação Veterinária - Fórmula Animal Farmácia de Manipulação
Veterinária em Franca-SP : Principais interações medicamentosas encontradas na rotina
clínica veterinária / Letícia Valerini Peliciari. -- Jaboticabal, 2022
51 p. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade
Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Guilherme de Camargo Ferraz

1. Saúde Animal. 2. Medicamentos Interações. 3. Drogas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



CERTIFICADO

Certifico que o Relatório de Estágio Curricular em Prática Veterinária foi apresentado à Banca Examinadora e aprovado, conforme especificações abaixo

“Relatório final de estágio curricular em prática veterinária, realizado junto a
TÍTULO: Fórmula Animal – Farmácia de Manipulação Veterinária.
Assunto de interesse: principais interações medicamentosas encontradas na rotina clínica veterinária”

ACADÊMICA: Letícia Valerini Peliciari

CURSO: Medicina Veterinária

ORIENTADOR: Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz

SUPERVISOR: Médico Veterinário Alexandre Granados Afonso de Faria

LOCAL: Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária

(PERÍODO) Semestre: décimo Ano: 2021 a 2022

Jaboticabal, 22 de março de 2022

BANCA EXAMINADORA

Presidente Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz

Membro Me. Guilherme Barbosa da Costa

Membro Ana Carolina Yamamoto Silva

Profa. Dra. Paola Castro Moraes

- Coordenadora da CEGRA -

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família que me apoiou desde o início da graduação, fazendo sacrifícios que tornaram possível minha estadia em Jaboticabal e conseqüentemente, a conclusão do curso. Aos meus pais que sempre estiveram disponíveis e dispostos a ajudar nos momentos mais difíceis, auxiliando nos custos, imprevistos e estando presentes em todos os momentos felizes da minha graduação. Aos meus irmãos que mesmo antes da faculdade me apoiaram, contribuindo nas despesas do cursinho pré-vestibular. Ao meu namorado, Henrique, que esteve ao meu lado nesses cinco anos, apoiando todas as minhas decisões, me dando conselhos e sendo meu companheiro nos momentos bons e ruins.

Ao LAFEQ (Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino), que me deu a oportunidade de realizar estágio e uma iniciação científica com bolsa FAPESP, agregando no meu crescimento profissional e pessoal. Em especial à Catarina de Castro, Júlia Carvalho, Júlia Augusto, Izabelle Yahara e Vinícius Meles, que estiveram ao meu lado nos últimos dois anos de graduação, compartilhando horas do meu dia, contribuindo para minha pesquisa e meu desenvolvimento no decorrer do estágio. Além disso, meu agradecimento especial à Tais Sgarbiero, por ter me ajudado durante toda a iniciação científica, permitindo que pudesse acompanhar todo seu projeto de mestrado e participar ativamente de algumas etapas.

Ao Grupo de Estudos de Medicina Equina (GEMEQUI), que fui membro por 3 anos, conseguindo me aprofundar nos assuntos pertinentes à área, participando da organização de cursos e palestras, o que agregou no meu desenvolvimento pessoal e profissional. À Empresa Júnior, CAP Jr. Consultoria, que fui membro no ano de 2020, na Diretoria Comercial, na qual desenvolvi meu conhecimento na área de divulgação em redes sociais, vendas, como lidar com clientes, me preparando para o mercado de trabalho.

Ao Professor Guilherme de Camargo Ferraz que desde 2018 despertou meu interesse na área de Farmacologia Veterinária, me dando a oportunidade de realizar duas monitorias durante a graduação, além do treinamento técnico no LAFEQ e a iniciação científica. Além das oportunidades, sempre me auxiliou, tirando dúvidas e

dando dicas para que eu aprimorasse meus conhecimentos na área. Nos últimos dois anos e meio de graduação, me incentivou a participar das atividades do LAFEQ e trabalhar com a equipe em uma área que nunca havia tido experiência, fazendo com que eu passasse a ter conhecimento teórico e prático da área de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino.

Às minhas amigas Amanda Sereno, Giovana Carvalho, Isabela Del Ponti, Maria Eduarda Facin, Maria Beatriz Blanco e Naiara Portolani que dividiram comigo momentos incríveis durante a graduação, sempre me apoiando e me incentivando em todas as minhas decisões.

ÍNDICE

I. Relatório de Estágio	
1. Introdução.....	6
2. Descrição do local de estágio.....	6
3. Descrição das atividades desenvolvidas.....	10
4. Considerações finais.....	24
II. Monografia	
1. Introdução.....	25
2. Farmacocinética.....	27
2.1. Absorção.....	27
2.2 Distribuição.....	28
2.3 Biotransformação.....	29
2.4 Excreção.....	29
3. Interações Medicamentosas.....	30
3.1 Interações Farmacodinâmicas.....	31
3.1.1 Interações sinérgicas.....	31
3.1.2 Interações antagônicas.....	32
3.2 Interações Farmacocinéticas.....	33
3.2.1 Interações que interferem na absorção.....	33
3.2.2 Interações que interferem na distribuição.....	34
3.2.3 Interações que interferem na biotransformação.....	34
3.2.4 Interações que interferem na excreção.....	35
4. Interações medicamentosas de relevância clínica.....	35
4.1 Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).....	36
4.2 Antibióticos.....	36
4.3 Analgésicos opioides.....	38
4.4 Antimicóticos.....	38
4.5 Antieméticos.....	39
4.6 Antihistamínicos.....	40
4.7 Benzodiazepínicos.....	41
4.8 Corticosteroides.....	42
4.9 Diuréticos.....	42
4.10 Protetores gástricos.....	43
5. Conclusão.....	44
6. Referências.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Recepção da Fórmula Animal – Farmácia de Manipulação Animal.

Figura 2. Laboratório de semi sólidos e líquidos.

Figura 3. Laboratório de sólidos.

Figura 4. Laboratório de antibióticos cefalosporínicos.

Figura 5. Laboratório de antibióticos penicilínicos.

Figura 6. Estoque e controle de qualidade de matérias primas.

Figura 7. Laudo analítico interno da matéria prima utilizado no Laboratório de Controle de Qualidade de Matérias Primas, na Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária.

Figura 8. Representação gráfica semi-logarítmica (esquerda) e cartesiana (direita) da concentração plasmática dos fármacos A (vermelho) e B (preto), em função do tempo (TOZER & ROWLAND, 2009)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 2. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 3. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 4. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 5. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 6. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 7. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 8. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 9. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 10. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 11. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 12. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Tabela 13. Perguntas do questionário em relação ao comportamento do animal e os respectivos florais indicados.

Tabela 14. Florais de Bach manipulados no período de 01/12/2021 a 15/03/2022 e as respectivas espécies.

Tabela 15. Medicamentos controlados, definidos pela Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998 da ANVISA, manipulados no período do dia 27/01/2022 a 15/03/2022.

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. INTRODUÇÃO

O presente relatório descreve atividades desenvolvidas pela acadêmica Letícia Valerini Peliciari, graduanda do décimo período de Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/UNESP - Câmpus Jaboticabal, durante a realização do Estágio Curricular Obrigatório para conclusão de curso. O estágio foi realizado sob orientação do Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz, do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino (LAFEQ) da FCAV/UNESP, Câmpus Jaboticabal, SP.

O objetivo do estágio foi aprimorar e desenvolver os conhecimentos teóricos e práticos sobre a Farmacologia Veterinária, por meio do acompanhamento das atividades de uma Farmácia de Manipulação Veterinária. O estágio foi primordial para fixar tanto conteúdos teóricos e práticos sobre manipulação e controle de qualidade, quanto aprender a lidar com diferentes tipos de público.

O estágio foi realizado em uma etapa, na Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária, na cidade de Franca - SP, durante o período de 01/12/2021 a 15/03/2022, totalizando 600 horas.

2. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

A Fórmula Animal é uma rede de franquias de farmácia de manipulação de medicamentos e produtos exclusivos para animais, presente em mais de 40 cidades no Brasil, que tem como objetivo manipular medicamentos na dosagem correta, em formas farmacêuticas que garantem a melhor administração e veiculação mais adequada para cada substância.

A Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária localiza-se na Rua Ouvidor Freire, 1375, Bairro Centro, na cidade de Franca - SP. A farmácia funciona de segunda a sexta, das 8h às 18h e aos sábados das 8h às 12h. O horário estipulado para o estágio era das 9h às 18h, de segunda a sexta.

A farmácia conta com uma recepção (**Figura 1**), local no qual chega os orçamentos para manipulação e são tiradas dúvidas sobre os ativos farmacêuticos, formas farmacêuticas e produtos acabados (xampus, hidratantes, protetor solar, repelente, entre outros). O local também conta com o laboratório de manipulação, distribuídos em cinco partes:

- Laboratório de semi sólidos e líquidos: são manipulados biscoitos, xampus, pastas orais, suspensões, cremes e outras formulações de uso cosméticos medicamentosas ou não (**Figura 2**);
- Laboratório de sólidos - são preparadas formas a serem manipuladas em cápsulas, sachês ou que possuem quantidade específica de pós para uso interno (**Figura 3**);
- Laboratório de antibióticos cefalosporínicos (**Figura 4**)
- Laboratório de antibióticos penicilínicos (**Figura 5**)
- Estoque e controle de qualidade de matérias primas: local onde são realizadas análises das matérias primas adquiridas juntos aos fornecedores (**Figura 6**).

Além disso, há o escritório, local no qual são resolvidas todas as questões administrativas da empresa.

O local possui 3 funcionários, o médico veterinário e proprietário responsável pela visitação comercial, a farmacêutica responsável pelas manipulações e a proprietária, responsável pela parte administrativa.



Figura 1. Recepção da Fórmula Animal – Farmácia de Manipulação Veterinária.



Figura 2. Laboratório de semi sólidos e líquidos.



Figura 3. Laboratório de sólidos.



Figuras 4 e 5. Laboratório de cefalosporínicos e laboratório de penicilínicos



Figura 6. Estoque e controle de qualidade de matérias primas.

3. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Durante o período de estágio foi possível acompanhar tanto as atividades presentes na recepção quanto às realizadas no laboratório de manipulação, uma vez que, das 9 às 13h as atividades eram na recepção e das 14 às 18, eram no laboratório. Além de acompanhar as duas áreas, o médico veterinário responsável explicou como eram feitas as visitas técnicas e o motivo pelas quais.

Na recepção foi possível acompanhar todos os orçamentos que chegavam. Os mesmos chegavam por meio de receitas de manipulação, fornecidas por clínicas e hospitais veterinários. A partir do momento que as receitas chegavam, a função foi colocar os ativos no sistema, na forma farmacêutica exigida e verificar o valor final do medicamento. Após confirmação do cliente, foi feita a ordem de manipulação - informações de nome dos ativos, lote, data de fabricação e validade e peso, posteriormente enviada para o laboratório, para que a farmacêutica pudesse manipular. As tabelas 1, 2, 3 e 4 (manipulação em biscoito), 4, 5, 6 e 7 (manipulação em cápsula) e 7, 8, 9 e 10 (manipulação em suspensão) descrevem os ativos, com respectiva dosagem, espécie animal e formas farmacêuticas que foram manipulados durante o período de estágio.

Além disso, na recepção era comum tirar dúvidas sobre os ativos e formas farmacêuticas manipuladas pela farmácia, principalmente sobre os produtos acabados. Esses, por sua vez, eram produtos não medicamentosos, tais como xampus, cremes hidratantes para pele e pelos, protetor solar, repelentes, perfumes, entre outros cosméticos para animais.

Tabela 1. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	300mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril	3mg	30 dias	Canino
Benazepril	2mg	45 dias	Canino
Bezafibrato	15mg	60 dias	Canino
Cetoconazol	175mg	15 dias	Canino

Clavulanato de Potássio + Amoxicilina	90mg + 380mg	14 dias	Canino
Dexametasona	0,25 mg	5 dias	Felino
Doxiciclina	0,8 mg	Uso contínuo	Canino
Doxiciclina	60mg	30 dias	Canino
Doxiciclina	140mg	45 dias	Canino
Espironolactona + Enalapril	15mg + 1,5mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida	10mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	150mg	30 dias	Canino
Ômega 3	500mg	Uso contínuo	Canino
Ômega 3	1000mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Enalapril	1mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Enalapril	1,5mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Enalapril + Furosemida	2mg + 3mg + 16 mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Enalapril + Furosemida	4,5 mg + 6mg + 40mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	1,8mg	Uso contínuo	Canino
UC - II	20mg	30 dias	Canino

Tabela 2. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	180mg	30 dias	Canino
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	100mg + 25mg	10 dias	Canino
Benazepril	10mg	Uso contínuo	Canino
Bezafibrato	15mg	30 dias	Canino
Bezafibrato	30mg	Uso contínuo	Canino
Carprofeno	50mg	10 dias	Canino
Cetoconazol	175mg	15 dias	Canino
Cetoconazol	280mg	30 dias	Canino
Cetoconazol	36mg	20 dias	Canino
Cetoconazol	160mg	20 dias	Canino
Cetoconazol	120mg	30 dias	Canino
Doxiciclina	100mg	24 dias	Canino
Enalapril + Pimobendan + Furosemida	3 mg + 2 mg + 16mg	Uso contínuo	Canino
Espironolactona + Enalapril	15mg + 1,5mg	Uso contínuo	Canino
Fludrocortisona	0,1mg	30 dias	Canino

Furosemida	10mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	28mg	10 dias	Canino
Itraconazol	30mg	30 dias	Canino
Meloxicam	3,5mg	10 dias	Canino
Ômega 3	500mg	Uso contínuo	Canino
Omeprazol	10mg	14 dias	Canino
Pimobendan	1,8mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	2,2mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Enalapril	1mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Praziquantel	60mg	3 dias	Felino
Praziquantel	33mg	3 dias	Felino
Prednisona	3mg	4 dias	Canino
Trilostano	30mg	30 dias	Canino
Trilostano	40mg	Uso contínuo	Canino
Triptofano	160mg	Uso contínuo	Canino
Triptofano	100mg	Uso contínuo	Canino
UC II	40mg	Uso contínuo	Canino
UC II + Glucosamina + Condroitina	20mg + 130mg+ 100mg	Uso contínuo	Canino

Tabela 3. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Cefalexina	75mg	20 dias	Canino
Cetoconazol	75mg	60 dias	Canino
Ciprofloxacina	75mg	20 dias	Canino
Colágeno tipo II	20mg	60 dias	Canino
Doxiciclina	100mg	14 dias	Canino
Enalapril	2,1mg	Uso contínuo	Canino
Enalapril + Pimobendan	2mg + 1mg	Uso contínuo	Canino
Espironolactona + Enalapril	15mg + 1,5mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida	14mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	19mg	21 dias	Canino
Itraconazol	19mg	21 dias	Canino
Ivermectina	6mg	7 dias	Canino
Omeprazol	2mg	10 dias	Canino
Omeprazol	2mg	10 dias	Canino
Pimobendan	2,2mg	Uso contínuo	Canino

Pimobendan	2,1mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	0,87mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	1mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	1,8mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Furosemida	3,8 mg + 25mg	Uso contínuo	Canino
Prednisolona	10mg	7 dias	Canino
Tansulosina	0,8mg	15 dias	Felino
UC-II	20mg	Uso contínuo	Canino

Tabela 4. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'biscoito palatável' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Condroitina + Glucosamina + UC II	100mg + 150mg + 10mg	60 dias	Canino
Enalapril	2,1mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida	14mg	Uso contínuo	Canino
Glucosamina + Condroitina + Colágeno	100mg + 300mg + 20mg	30 dias	Canino
Itraconazol	19mg	21 dias	Canino
Itraconazol	40mg	60 dias	Canino
Pimobendan	2,1mg	Uso contínuo	Canino

Tabela 5. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	325mg	30 dias	Canino
Ácido Ursodesoxicólico + Bezafibrato	33,5 mg + 20,2mg	Uso contínuo	Canino
Ácido Ursodesoxicólico + Vitamina E	60mg + 55mg	35 dias	Canino
Benazepril	5mg	10 dias	Canino
Benazepril	1,5 mg	30 dias	Canino
Benazepril	0,8 mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril	4mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril + Pimobendan	2mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Bezafibrato	26mg	45 dias	Canino
Brometo de Potássio	250mg	30 dias	Canino
Brometo de Potássio	600mg	Uso contínuo	Canino
Carprofeno	12,5 mg	5 dias	Canino
Cetoconazol	35mg	30 dias	Canino

Condroitina + UC II	200mg + 20mg	30 dias	Canino
Fludrocortisona	0,1 mg	30 dias	Canino
Furosemida	6mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	3mg	20 dias	Canino
Itraconazol	100mg	11 dias	Canino
Itraconazol	59mg	30 dias	Canino
Itraconazol	270mg	21 dias	Canino
Itraconazol	45mg	40 dias	Canino
Itraconazol	50mg	20 dias	Canino
Metronidazol + Espiramicina	750 mg + 4500 UI	10 dias	Canino
Oclacitinib	1,8 mg	Uso contínuo	Canino
Ômega 3	500mg	60 dias	Canino
Omeprazol	5mg	5 dias	Canino
Omeprazol	10mg	20 dias	Canino
Omeprazol	10mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	2mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	0,9mg	Uso contínuo	Canino
Ribavirina	200mg	15 dias	Canino
Ribavirina	90mg	15 dias	Canino
Ribavirina	250mg	15 dias	Canino
SAME	80mg	15 dias	Canino
SAME	500mg	30 dias	Canino
SAME	80mg	30 dias	Canino
SAME	200mg	Uso contínuo	Canino
SAME	90mg	Uso contínuo	Canino
Silimarina	150mg	15 dias	Canino
Trilostano	18mg	20 dias	Canino
Trilostano	4,7mg	35 dias	Canino
Trilostano	8mg	45 dias	Canino
UC - II	60mg	Uso contínuo	Canino
Vitamina A	8000 UI	30 dias	Canino

Tabela 6. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	165mg	30 dias	Canino
Ácido Ursodesoxicólico	100mg	30 dias	Canino
Anlodipina	2,5mg	Uso contínuo	Canino
Anlodipina	2,1mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril	2mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril	4mg	30 dias	Canino

Benazepril	1,25 mg	Uso contínuo	Canino
Brometo de Potássio	200mg	30 dias	Felino
Cetoconazol	260mg	60 dias	Canino
Doxiciclina	200mg	21 dias	Canino
Enalapril	2mg	Uso contínuo	Canino
Espironolactona	2mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida + Enalapril	16mg + 2,5mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	40mg	30 dias	Felino
Itraconazol	50mg	40 dias	Canino
Itraconazol	35mg	15 dias	Canino
Itraconazol	85mg	15 dias	Canino
Oclacitinib	2,8mg	Uso contínuo	Canino
Oclacitinib	3,6mg	Uso contínuo	Canino
Omeprazol	4mg	10 dias	Canino
Omeprazol	10mg	Uso contínuo	Canino
Omeprazol	10mg	10 dias	Canino
Pimobendan	2,5 mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	1 mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	2,4mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	6,3mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Benazepril	2mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Praziquantel	85mg	3 dias	Felino
Praziquantel	35 mg	3 dias	Canino
Ribavirina	250mg	Uso contínuo	Canino
SAME	160mg	30 dias	Canino
SAME	254 mg	60 dias	Canino
SAME	600	10 dias	Canino
SAME	250mg	30 dias	Canino
Trilostano	14,5 mg	60 dias	Canino
Trilostano	8 mg	Uso contínuo	Canino
UC II	20mg	Uso contínuo	Canino
UC II + Condroitina	20 mg + 200 mg	Uso contínuo	Canino
Vitamina A	50.000 UI	Uso contínuo	Canino

Tabela 7. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	100mg + 25mg	16 dias	Canino

Benazepril	4mg	Uso contínuo	Canino
Bezafibrato	77mg	Uso contínuo	Canino
Bezafibrato	60mg	30 dias	Canino
Cetoconazol	33mg	20 dias	Canino
Enalapril	2,5 mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida	10mg	Uso contínuo	Canino
Furosemida	50mg	Uso contínuo	Canino
Itraconazol	37mg	30 dias	Canino
Itraconazol	55mg	35 dias	Canino
Itraconazol	100mg	30 dias	Canino
Meloxicam	0,5 mg	3 dias	Canino
Oclacitinib	2,8mg	Uso contínuo	Canino
Oclacitinib	2,35 mg	Uso contínuo	Canino
Oclacitinib	5,4mg	14 dias	Canino
Omeprazol	10mg	Uso Contínuo	Canino
Pimobendan	2,3mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	6,3mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan + Benazepril	2mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Prednisolona	5mg	14 dias	Canino
Prednisolona	7,5 mg	5 dias	Canino
SAME	300mg	Uso contínuo	Canino
SAME	250mg	Uso contínuo	Canino
Trilostano	20mg	90 dias	Canino

Tabela 8. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'cápsula' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Benazepril	0,8 mg	Uso contínuo	Canino
Benazepril + Pimobendan	2mg + 2mg	Uso contínuo	Canino
Brometo de Potássio	600mg	Uso contínuo	Canino
Famotidina	10mg	10 dias	Canino
Itraconazol	20mg	90 dias	Felino
Ômega 3	500mg	30	Canino
Omeprazol	10mg	10 dias	Canino
Pimobendan	6,3mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	2,5 mg	Uso contínuo	Canino
Ribavirina	150mg	20	Canino

UC II	20mg	Uso contínuo	Canino
-------	------	--------------	--------

Tabela 9. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 01/12/2021 a 31/12/2021, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	25mg + 5mg	10 dias	Ouriço
Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	250mg + 62,5 mg	10 dias	Felino
Benazepril	1mg	Uso contínuo	Felino
Brometo de Potássio	600mg	Uso contínuo	Canino
Brometo de Potássio	1700mg	Uso contínuo	Canino
Enalapril	1,5 mg	Uso contínuo	Canino
Famotidina	1mg	10 dias	Canino
Meloxicam	0,3 mg	5 dias	Ouriço
Meloxicam	15mg	7 dias	Coelho
Meloxicam	40mg	5 dias	Coelho
Meloxicam	0,4 mg	5 dias	Calopsita
Meloxicam	0,5 mg	5 dias	Hamster
Pentoxifilina	7,5 mg	45 dias	Ouriço
Pimobendan	1mg	Uso contínuo	Canino
Pimobendan	1,2mg	30 dias	Canino
Ribavirina	1350mg	15 dias	Canino
Ribavirina	30mg	30 dias	Canino
Ribavirina + Famotidina	450mg + 15mg	15 dias	Canino
Sildenafil	15mg	Uso contínuo	Canino

Tabela 10. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 03/01/2022 a 31/01/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Benazepril	1mg	Uso contínuo	Canino
Brometo de Potássio	600mg	Uso contínuo	Canino
Enrofloxacina	20mg	10 dias	Hamster
Fludrocortisona	0,03mg	30 dias	Canino
Meloxicam	2mg	7 dias	Hamster
Metronidazol	100mg	3 dias	Coelho

Tabela 11. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 01/02/2022 a 28/02/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	30mg	15 dias	Canino
Cimetidina	120mg	30 dias	Canino
Pimobendan	1,2mg	30 dias	Canino
Prednisolona	15mg	7 dias	Canino
Ribavirina + DMSO	90mg + 60 mg	15 dias	Canino

Tabela 12. Ativos manipulados na forma farmacêutica 'suspensão oral' no período de 02/03/2022 a 15/03/2022, com dosagem, tempo de tratamento e espécie.

Ativo	Dosagem	Tempo de tratamento	Espécie
Ácido Ursodesoxicólico	65mg	60 dias	Canino
Benazepril	1,5 mg	Uso contínuo	Canino
Bezafibrato	26mg	60 dias	Canino
Fludrocortisona	0,03 mg	30 dias	Canino
Glucosamina + Condroitina + Colágeno	55mg + 37,5mg + 20mg	10 dias	Canino
Pimobendan	1,2mg	Uso contínuo	Canino
Prednisolona	5mg	10 dias	Canino
Ribavirina	150mg	5 dias	Canino

A farmácia também realizava manipulação de Florais de Bach - essências extraídas de 38 flores silvestres, específicas para o paladar dos animais. Havia formulações pré-existentes de florais para ansiedade, medo e trauma, ciúme, agressividade, lambedura de patas, hiperatividade, coprofagia, vocalização excessiva, dependência do dono, depressão e situações de emergência. No entanto, com o auxílio da farmacêutica e um questionário foi possível realizar manipulações específicas para casos especiais, no qual o tutor relatava o comportamento do animal e, a partir disso, era indicado uma fórmula específica. A **tabela 13** mostra o questionário para avaliação do comportamento animal e a **tabela 14**, os florais manipulados na farmácia durante o período de estágio.

Tabela 13. Perguntas do questionário em relação ao comportamento do animal e os respectivos florais indicados.

Comportamento	Floral
Sofrimento mental ou físico pouco demonstrado	Agrimony
Medo e apreensão sem causa definida	Aspen
Tem intolerância	Beech
Sobre submissão, falta de firmeza	Centaury
Falta de confiança, de iniciativa	Cerato
Tem comportamentos descontrolados e compulsivos	Cherry Plum
Dificuldade em aprender com os erros	Chestnut Bud
Carência excessiva, possessividade	Chicory
Falta de interesse pelo presente	Clematis
Ingere fezes, lambe-se compulsivamente	Crab Apple
Sobrecarregado com adestramento, excesso de compromisso	Elm
Sente fraqueza, desânimo, falta de apetite	Gentian
Animal apático, fêmea que perdeu filhotes	Gorse
Late compulsivamente, destrói tudo, chora	Heather
Sente raiva, ciúmes, é agressivo	Holly
Sente saudade de pessoas ou animal, fica triste longe de casa	Honeysuckle
Sente preguiça quando precisa fazer atividade	Hornbean
Impaciente, irritado, inquieto	Impatiens
Sofreu traumas ou foi abandonado	Larch
Medo de escuro, água, barulho, fumaça	Mimulus
Triste, com falta de energia sem motivo	Mustard
Animal forte mas sem disposição	Oak
Sente cansaço absoluto, animal idoso	Olive
Culpa e arrependimento	Pine
Superprotetor	Red Chestnut
Estado de inconsciência, agressivo por medo excessivo	Rock Rose
Teimoso, dominador, não aceita mudanças	Rock Water
Temperamento instável	Scleranthus
Vítima de acidente ou maus tratos	Star of Bethlehem
Sente falta do dono, recusam alimento	Sweet Chestnut
Hiperativo, não consegue relaxar	Vervain
Dominante e agressivo, não tolera outro animal	Vine
Mudança de ambiente	Walnut
Evita outros animais, prefere ficar sozinho	Water Violet
Insônia	White Chestnut

Desempenho menor que sua capacidade	Wil Oat
Sempre triste, entediados, indiferentes	Wild Rose
Fica irritado, mal humorado	Willow
Sente estressado, sofre, fica tenso	Rescue Remedy

Tabela 14. Florais de Bach manipulados no período de 01/12/2021 a 15/03/2022 e as respectivas espécies

Floral	Espécie
Ansiedade + possessão	Canino
Ansiedade	Canino
Medo e Trauma	Canino
Medo + Ansiedade	Canino
Ansiedade	Felino
Situação de emergência	Canino
Possessão	Canino
Vocalização Excessiva	Canino
Ciúmes	Canino
Agressividade	Canino
Hiperatividade e indisciplina	Canino
Possessão + Ciúmes	Canino
Dependência do dono	Canino
Coprofagia	Canino
Medo + mudança de local	Felino
Ansiedade e Lamedura de patas	Canino

A partir de 27 de janeiro de 2022, a farmácia recebeu autorização da ANVISA para manipulação de medicamentos controlados, definidos na Portaria N° 344, de 12 de maio de 1998, na qual aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A **tabela 15** mostra os medicamentos controlados que foram manipulados na farmácia no período de 27/01/2022 a 15/03/2022.

Tabela 15. Medicamentos controlados, definidos pela Portaria N° 344, de 12 de maio de 1998 da ANVISA, manipulados no período do dia 27/01/2022 a 15/03/2022.

Ativo	Dosagem	Espécie
Gabapentina	100mg	Felino
Amitriptilina	8mg	Felino
Codeína	5mg	Canino
Amitriptilina	4mg	Felino
Gabapentina	150mg	Canino
Fluoxetina	5mg	Canino
Gabapentina	16mg	Canino
Gabapentina	70mg	Felino
Codeína	0,6mg	Felino
Gabapentina	150mg	Felino

No laboratório, foi possível realizar o controle de qualidade das matérias primas que chegavam na farmácia e dos medicamentos que eram manipulados. As análises realizadas serão descritas a seguir. O modelo do laudo utilizado para as análises está presente na **Figura 7**. Junto com as matérias primas, chegava um laudo do fabricante, com as análises feitas antes do envio. O laudo era composto por diferentes testes, pois cada fabricante apresentava um laudo específico, porém, todos tinham as análises utilizadas na Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária.

LAUDO ANALÍTICO INTERNO DA MATÉRIA PRIMA			
Dados da Matéria Prima		N. Nota Fiscal	
Nome:	Lote:	AMOSTRAGEM	
DCB/CAS:	Origem:		
Peso Molecular:	Receb. Da MP:	Qtde de amostra:	
Fórmula Molecular:	Validade:	Data da amostragem:	
Nome do fornecedor:	Fabricação:		
TESTES DE QUALIDADE			
ANÁLISES	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEICA	Resultados das Análises	Parecer das Análises
() Avaliação do laudo de análise do fabricante:	Todos os limites de aceitação propostos no Laudo do Fornecedor devem estar de acordo com os limites propostos em monografias das matérias-primas.		C NC
() Aspecto físico:			
() Cor:			C NC
() Odor:			
() Peso/volume:			C NC
() Ph:			
() Densidade:			C NC
() Solubilidade:			
() Faixa de fusão:			C NC
() Determinação de Materiais Estranhos			
() Avaliação dos Caracteres Macroscópicos			C NC
() Viscosidade			C NC
Fc/Feq:			Legenda
Referência Farmacopéica:			C = Conforme
			NC = Não Conforme
RASTREABILIDADE			
Coleta da Amostra	Farmacêutico Responsável		
Nome:	Nome:	CRF:	
Visto:	Visto:		
Parecer do Controle de Qualidade	() APROVADO	() REPROVADO	

Figura 7. Laudo analítico interno da matéria prima utilizado no Laboratório de Controle de Qualidade de Matérias Primas, na Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária.

Na primeira parte do laudo, referente aos dados da matéria prima, há descrição do nome, o número do lote de produção, origem, nome da pessoa que recebeu a matéria prima, validade e fabricação, peso molecular, fórmula molecular e nome do fornecedor. A Denominação Comum Brasileira (DCB) é o código do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária, (Lei n.º 9.787/1999; Decreto n.º 3.961/2001; Resolução – RDC n.º 84/2002) e o CAS é número de registro emitido pelo Chemical

Abstracts Service – CAS, da American Chemical Society, designado para identificar cada substância química. É formado por um conjunto de três grupos de números, sendo os dois últimos formados por dois e um algarismo, respectivamente (ANVISA, 2020).

Em relação a parte visual da análise, era avaliado o aspecto físico, cor, determinação de materiais estranhos e viscosidade. No laudo do fornecedor, havia a descrição dos mesmos, sendo que no controle de qualidade da farmácia, era necessário confirmar se estava de acordo com laudo original. O aspecto poderia ser caracterizado como pó, líquido, pasta, creme. Sobre os materiais estranhos, era necessário observar toda a matéria prima a fim de encontrar sujidades e materiais não comuns àquela substância.

O peso/volume da matéria prima foi confirmado através de balança de alta precisão. O pH foi realizado com papel indicador de pH (pH-indicator strips MQuant), pois no laudo do fornecedor tinha uma faixa na qual a matéria prima estaria, não sendo necessário avaliar precisamente o pH. A densidade foi realizada com o Densímetro Powdermix, composto por 3 discos independentes unidos por ímãs de alta pressão, servindo para medição de densidade aparente de sais. A medição da densidade foi necessária pois na manipulação ela interferia na quantidade de ativo que seria colocado na forma farmacêutica.

A solubilidade foi feita para ativos que, no laudo do fornecedor, foram definidos como solúvel em água, etanol e glicerina. O teste foi realizado utilizando uma mostra da matéria prima, adicionando o solvente e confirmando se realmente a substância é solúvel no que estava descrito no laudo original. A faixa ou ponto de fusão foram obtidos por meio da máquina Ponto de Fusão a seco Fisatom 433 - com faixa de 50 a 300°C. O FC/Feq foi o fator de correção da matéria prima, presente em ativos em pó. No laudo do fornecedor, se o FC fosse menor que 100%, significava que o ativo tinha fator de correção. Por exemplo, o Brometo de Potássio estava no laudo original com FC de 99,4%, portanto o FC dele é de 0,994. O fator de correção é utilizado para corrigir a diluição de uma substância e o teor de princípio ativo.

As avaliações dos caracteres macroscópicos e a referência farmacopéia não foram realizadas no laboratório, sendo a última realizada apenas pelo fornecedor. A farmacopéia é um código que estabelece parâmetros de qualidade e métodos de

análise para os insumos e medicamentos. É adotada oficialmente pelo país e, por ser oficial, todos os medicamentos produzidos no país, ou importados, são obrigados a adotá-la e seguir os seus procedimentos de controle de qualidade. A não adoção constitui-se em infração sanitária sujeita a penalidades legais (BRANDÃO, 2001).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A formação do Médico Veterinário é aprimorada durante do Estágio Obrigatório em Prática Veterinária, permitindo que o acadêmico tenha vivência da rotina da área escolhida. Nesse caso, foi possível acompanhar a área de manipulação farmacêutica veterinária, a qual está em crescimento expoente no país, podendo acompanhar todas as etapas do processo.

As dificuldades encontradas durante o período de estágio foram em relação ao controle de qualidade de matérias primas e entender o procedimento de receitas de medicamentos controlados, dois pontos que exigiam muita atenção e responsabilidade. Foi possível, ainda, observar que a maioria dos animais que apresentam problemas de saúde e precisam de medicamentos manipulados são da espécie canina, evidenciando que a maior parte da população tem como pet os cães.

Com o estágio na Fórmula Animal - Farmácia de Manipulação Veterinária, foi possível identificar deficiências dos profissionais veterinários em relação à prescrição de medicamentos, tanto na estrutura do receituário quanto na dosagem dos medicamentos. Ademais, faz-se necessário aprimorar os estudos em Farmacologia e Terapêutica Veterinária.

II. MONOGRAFIA

1. INTRODUÇÃO

Farmacologia pode ser definida como ciência que estuda a ação de substâncias químicas num organismo vivo. Assim, faz parte do escopo da Farmacologia o conhecimento a respeito de origem, propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, mecanismo de ação, biotransformação e eliminação, bem como os usos e efeitos destas substâncias químicas no organismo animal (SPINOSA, 2017).

A farmacologia, como vasta área do conhecimento, permite abordagens diversas, como a farmacocinética e a farmacodinâmica. A farmacocinética é o estudo do movimento de um medicamento, em particular de um fármaco no interior de um organismo vivo, ou seja, é o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Para que todos estes processos ocorram e para que um medicamento exerça seu efeito em um determinado local de ação no interior de um organismo vivo, é necessário que esse medicamento, após a dissolução da forma farmacêutica, consiga atravessar as barreiras celulares e alcance o seu local de ação. Já a farmacodinâmica estuda os mecanismos de ação dos medicamentos (SPINOSA, 2017).

Medicamentos são substâncias químicas destinadas à cura, diminuir, prevenir e diagnosticar as enfermidades em geral. O conhecimento, tanto quantitativo como qualitativo da ação dos medicamentos, bem como dos efeitos no organismo animal fundamenta a indicação da posologia pelo profissional (SPINOSA et al., 2008).

O uso de muitos fármacos frequentemente é fundamental para obter o objetivo terapêutico desejado ou tratar doenças coexistentes. Quando os médicos utilizam diversos fármacos ao mesmo tempo, encaram o problema de saber se determinada associação em certo paciente tem o potencial de ocasionar interação e, caso tenha, como tirar vantagem dessa interação se ela resultar em melhora do tratamento, ou como evitar as consequências de uma interação adversa (GOODMAN & GILMAN, 2006).

Muitas vezes, devido às comorbidades, a efetividade da farmacoterapia é maior quando se faz uso da prática clínica da polimedicação (SECOLI, 2001; MOURA et al., 2007; DANIEL & GARRIDO, 2009; ANSARI, 2010; LEE et al., 2010a; BAGATINI et al., 2011; SCHUTZ et al., 2011). No entanto, o fácil acesso aos medicamentos, aliado a administração concomitante de vários agentes terapêuticos, não garante ao paciente a efetividade e segurança da terapêutica, pois pode ocorrer possíveis interações medicamentosas e alimentares (SECOLI, 2001; ARRAIS et al., 2007; LIMA & CASSIANI, 2009; REIS & CASSIANI, 2011).

Os fármacos podem agir mutuamente com alimentos, com substâncias químicas do ambiente e com outras drogas. (DESTRUTI, 1995a).

As interações caracterizam-se pela modificação da ação terapêutica de um fármaco na presença de outro, seja pela administração simultânea de medicamentos ou de alimentos, ocorrendo também quando dois fármacos interagem por mecanismos físico-químicos (SECOLI, 2001; MIYASAKA & ATALLAH, 2003; BECKER, et al., 2007; LÓPEZ VÁZQUEZ et al., 2005; HAMMES et al., 2008; LIMA & CASSIANI, 2009; DANIEL & GARRIDO, 2009; SANTOS-OLIVEIRA, 2009; GONZAGA et al., 2009; JACOMINI & SILVA, 2011). As do tipo farmacocinéticas podem prejudicar diretamente as concentrações tissulares e séricas dos medicamentos. Já as interações do tipo farmacodinâmicas podem reduzir ou anular o efeito farmacológico de um ou ambos os fármacos e as farmacêuticas caracterizam-se por incompatibilidades físico-químicas, geralmente macroscópicas, que ocorrem antes da administração dos medicamentos e podem desenvolver efeitos como redução da efetividade terapêutica (MIYASAKA & ATALLAH, 2003; BLEICH et al., 2009; DANIEL & GARRIDO, 2009; LIMA & CASSIANI, 2009; ZHANG et al., 2009; LEE, 2010b; STOCKEY, 2002; ARALLIEDDE et al., 2012).

Interações farmacêuticas, por exemplo, estão diretamente relacionadas ao manuseio físico e administração dos medicamentos, enquanto as interações farmacocinéticas interferem na amplitude e duração do efeito terapêutico e as farmacodinâmicas são capazes de modificá-lo, antagonizando-o, somando ou potencializando (SECOLI, 2001).

As interações ocorrem de 3% a 5% entre os pacientes veterinários que utilizam de 2 a 3 medicamentos e, aqueles que usam mais de 10 medicamentos, o número de possíveis IM pode atingir 82% (BLEICH et al., 2009; SECOLI, 2010).

2. FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética apresenta quatro processos fundamentais no organismo: absorção, quando a via de administração é extravascular (EV), distribuição, biotransformação e excreção (RAMOS & SILVEIRA, 2002).

2.1 Absorção

Nem todos os fármacos passam pela fase de absorção, uma vez que dependendo da via (intravenosa ou intra-arterial) o fármaco cai direto na corrente sanguínea (WILSON, FRANTZ, KEIFER, 1994). Tozer & Rowland (2009) definiram absorção como processo no qual um fármaco deixa seu local de administração atingindo a circulação. A passagem passiva de substâncias pelas membranas está diretamente relacionada ao pH, à capacidade de dissociação do fármaco, representada pelo seu cologaritmo (pKa) e ao coeficiente de lipossolubilidade. Isso ocorre porque a maioria dos medicamentos são ácidos ou bases orgânicas fracas que se dissociam nos líquidos corporais de acordo com o pH do meio e o pKa. Após a dissociação, a forma não dissociada dos compostos, que possui carga 7 neutra e é lipossolúvel, migra através das membranas, a favor de um gradiente de concentração até atingir o estado de equilíbrio entre os meios (FERNANDES, 1994).

A absorção de substâncias no trato gastrintestinal é afetada por fatores fisiológicos como o tempo de esvaziamento gástrico e motilidade intestinal, características físico-químicas do fármaco e também é influenciada pela forma farmacêutica e excipientes. Por exemplo, fármacos diminutamente solúveis em água ou com solubilidade pH dependente, são altamente afetados pelas mudanças pós-prandial do trato gastrintestinal, podendo alterar consideravelmente sua biodisponibilidade. A formulação pode impedir ou mitigar a absorção do fármaco por não o liberar de maneira rápida e a co-administração com outros fármacos pode

tanto aumentar como reduzir a absorção (DENNIS, 1990; SOUZA, FREITAS e STORPIRTIS, 2007).

Após a administração oral, a passagem da substância pelo trato digestório pode acarretar perda, principalmente pelo efeito de primeira passagem, que envolve vários fatores como a decomposição e metabolização enzimática do fármaco no lúmen gastrintestinal ou mesmo pelo metabolismo hepático, antes de sua absorção e ação farmacológica sistêmica. Nos casos em que essa perda é muito extensa observa-se que o medicamento necessita de doses orais bastante superiores às intravenosas para alcançar o mesmo efeito terapêutico (TOZER & ROWLAND, 2009).

Além disso, o tamanho das partículas afeta a extensão e a velocidade de absorção de um fármaco (DESESSO & JACOBSON, 2001). Em relação às formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, essas sofrem influência da velocidade e extensão de desintegração e dissolução dos compostos para que posteriormente possam ser transportadas (AULTON, 1996).

2.2 Distribuição

O processo de distribuição é feito quando o fármaco cai na corrente sanguínea. Após absorção ou administração IV, o fármaco se distribui de maneira reversível, do fluxo sanguíneo para outros tecidos, que são denominados na farmacocinética de compartimentos. A velocidade de transporte das substâncias para esses locais varia conforme a constante de velocidade de distribuição (K_d) e sofre interferência de fatores fisiológicos como a perfusão sanguínea e características da membrana, assim como das propriedades físico-químicas do fármaco. Quanto maior a afinidade e extensão de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, por exemplo, menor será seu acesso a outros compartimentos do organismo (WINTER, 2009).

2.3 Biotransformação

A biotransformação, também chamada de metabolização, é a fase que o fármaco sofre reações enzimáticas ou é modificado, tendo como resultado final a inativação completa ou parcial do fármaco (RANG e DALE, 1993). Contudo, existem casos que o medicamento é um pró-fármaco, e sua forma metabolizada é a forma ativa. Fatores como idade, sexo, patologias e uso de outros fármacos, podem interferir na biotransformação (RANG e DALE, 1993).

Dentre as enzimas orgânicas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos podem-se destacar as do citocromo P450 (CYP). Tratam-se de hemoproteínas responsáveis principalmente pelo metabolismo oxidativo de substâncias endógenas e exógenas e que formam um grupo de mais de 30 famílias de enzimas relacionadas no homem. Genes codificadores dessas proteínas podem apresentar polimorfismos ou mutações genéticas com conseqüente variação na estrutura e função enzimáticas, além de alteração da farmacodinâmica e farmacocinética de medicamentos (CUMMINS et al., 2001).

2.4 Excreção

A excreção do fármaco é fundamental no processo farmacocinético. Os principais órgãos responsáveis pela eliminação são os rins e fígado, podendo ser excretado também pelas fezes (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2004). Na maioria das espécies, substâncias com peso molecular (PM) inferior a 300 mg/mol são eliminadas por depuração renal, principalmente por filtração 13 glomerular, já as superiores a 600 mg/mol são tipicamente excretadas pela bile. Para fármacos com PM entre 300 e 600 mg/mol, a forma de eliminação varia largamente entre as espécies que, em geral, são classificadas em três grupos de acordo com a eficiência na excreção biliar. Coelhos, porquinhos-da-índia e o homem são pouco eficientes na excreção de substâncias via bile, em contraposição estão os ratos, cães e as galinhas que possuem essa via de eliminação altamente desenvolvida. O grupo intermediário é composto pelos gatos e os ovinos (TOUTAIN et al., 2010).

. O metabolismo hepático é dividido em duas fases. Na fase I, enzimas transformam moléculas lipídicas em moléculas mais polares por meio de reações de oxidação, redução e hidrólise. Parte das reações dessa fase é catalisada pelas enzimas do sistema oxidativo microssomal (citocromo P450). O metabolismo de fase II envolve o processo de conjugação com outras moléculas, como, por exemplo, o ácido glicurônico, o ácido acético e o ácido sulfúrico, em que um grupamento químico grande é ligado à molécula. Isto geralmente aumenta a sua solubilidade em água, facilitando, assim, o processo de excreção (PAUNOVICH et al., 1997).

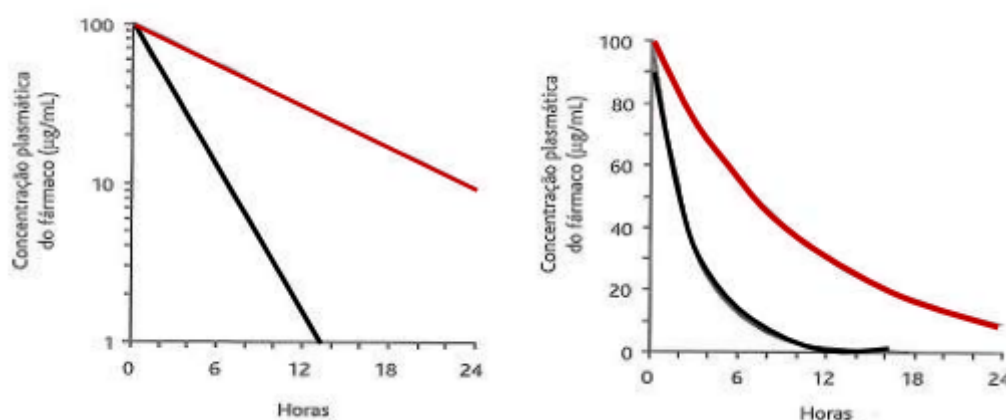


Figura 8. Representação gráfica semi-logarítmica (esquerda) e cartesiana (direita) da concentração plasmática dos fármacos A (vermelho) e B (preto), em função do tempo (TOZER & ROWLAND, 2009)

3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas (IMs) são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou por meio da administração concomitante com alimentos (GRAHAME-SMITH & ARONSON, 1988; FONSECA, 1994; HANSTEN & HORN, 1996; OGA & BASILE, 1994).

As IMs podem ser reais ou potenciais. Consideram-se interações reais, as que podem ser diagnosticadas a partir de sinais e sintomas do paciente e por testes laboratoriais que comprovem a redução ou aumento da eficácia do fármaco A devido ao fármaco B. Já as IMs potenciais representam a possibilidade de um medicamento

alterar os efeitos farmacológicos de outro medicamento administrado concomitantemente. Neste último caso a interação pode ocorrer ou não e dependerá de um conjunto de fatores para que aconteça (TRATO, 2006).

As interações entre medicamentos podem ser classificadas em sinérgicas, quando o efeito da interação é maior que o efeito individual dos medicamentos, e antagônicas, quando o efeito da interação é menor que o efeito individual dos medicamentos ou quando há alteração/anulação da resposta farmacológica dos mesmos. (RIECHELMAN et. al, 2008).

Os medicamentos podem interagir durante o preparo; no momento da absorção, distribuição, metabolização, eliminação ou na ligação ao receptor farmacológico. Desta forma, os mecanismos envolvidos no processo interativo são classificados de acordo com o tipo predominante de fase farmacológica (THOMPSON, 1979; GRAHAME-SMITH & ARONSON, 1988; RANG & DALE, 1993; VASCO & BRATER, 1993; OGA & BASILE, 1994; NIES & SPIELBERG, 1996; OLIVEIRA, 1996; VALE, 1997).

O conceito de interação farmacológica envolve não só a prescrição de fármacos pelo clínico mas, também, outras substâncias como alimentos, nutracêuticos, poluentes e produtos naturais utilizados em terapias alternativas (MEALEY, 2006; PAGE & MADDISON, 2008).

3.1 Interações Farmacodinâmicas

3.1.1 Interações sinérgicas

As IM sinérgicas podem ser classificadas em sinergismo por adição, no qual o efeito combinado de dois ou mais medicamentos é igual à soma dos efeitos isolados de cada um deles. Este tipo de sinergismo é utilizado com fins terapêuticos, por exemplo, na associação de diferentes sulfas visando manter o mesmo efeito, com a vantagem de reduzir o risco de cristalúria sulfonamidínica, resultante da precipitação de altas concentrações destes agentes terapêuticos em urinas ácidas

Além disso, podem ser classificadas em sinergismo por potencialização, no qual o efeito combinado de dois ou mais medicamentos é maior do que a soma dos

efeitos isolados. Neste tipo de sinergismo é comum que as duas substâncias não atuem pelo mesmo mecanismo de ação. Neste caso, uma das substâncias potencializa a outra por interferir na sua biotransformação, distribuição ou excreção (SPINOSA, 2017).

3.1.2 Interações antagônicas

A interação de dois medicamentos pode levar também à diminuição ou anulação completa dos efeitos de um deles. O antagonismo pode ser: farmacológico - competitivo ou não competitivo, fisiológico, farmacocinético ou químico (**Figura 8**). O antagonismo farmacológico competitivo ocorre quando há competição do agonista e do antagonista pelo mesmo receptor, e o antagonista impede ou dificulta a formação do complexo agonista receptor.

No antagonismo farmacológico não competitivo, o antagonista bloqueia algum ponto importante da cadeia de eventos que levaria à resposta desencadeada pelo agonista. Esta alteração ocorre por influência da atuação do antagonista não competitivo em um local alostérico diferente do local de ligação do agonista; portanto, não é possível desfazer o bloqueio quando se aumenta a concentração do agonista (SPINOSA, 2017).

O antagonismo fisiológico ocorre quando os dois agonistas interagem em sistemas de receptores independentes, porém produzindo efeitos opostos que se anulam. Por exemplo, a norepinefrina é potente em elevar a pressão arterial por produzir vasoconstrição periférica; este efeito é absorvido pela histamina, que é potente em reduzir a pressão arterial por produzir vasodilatação. Portanto, estas duas substâncias atuam como antagonistas fisiológicos, uma vez que estas agem sobre sistemas fisiológicos independentes para produzir ações que se equilibram (SPINOSA, 2017).

Antagonismo farmacocinético ocorre quando uma substância química reduz efetivamente a concentração plasmática de outra administrada a um animal, podendo atuar na velocidade de biotransformação, absorção e excreção do medicamento. Já o químico, as duas substâncias não reagem com os receptores do organismo, mas sim reagem quimicamente, em solução, entre si se antagonizando.

Um exemplo são os quelantes de metais utilizados no tratamento de intoxicações por metais pesados, como o arsênio ou o chumbo (SPINOSA, 2017).

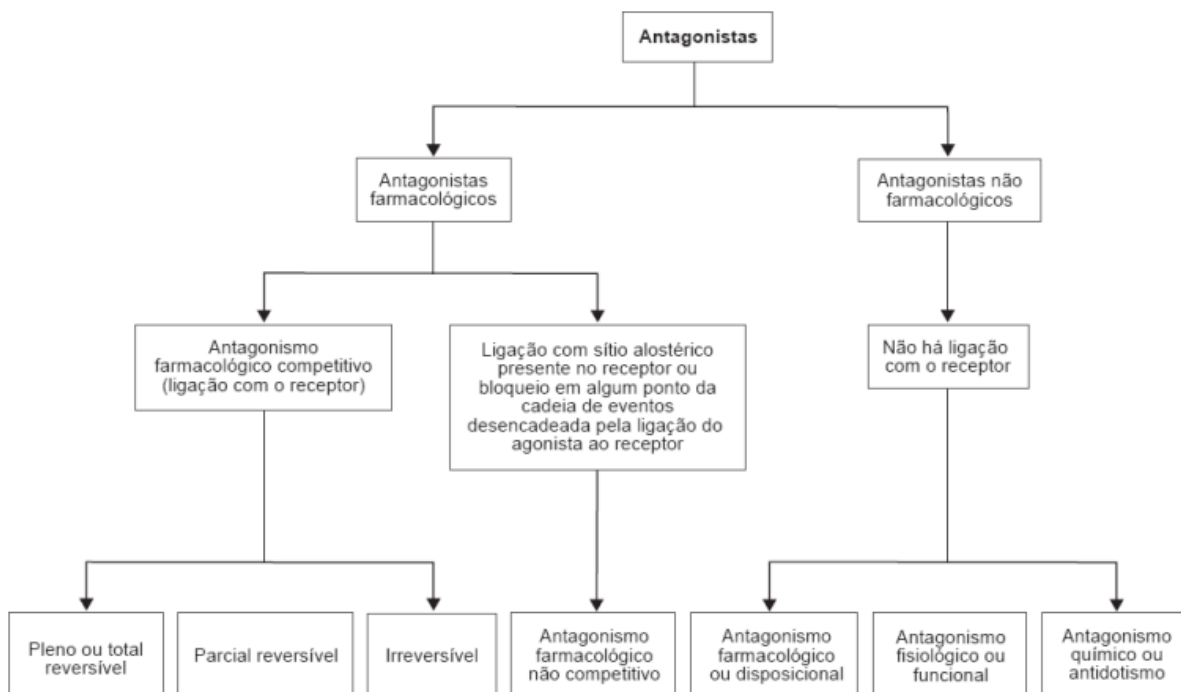


Figura 8. Classificação dos diferentes tipos de antagonistas farmacológicos e não farmacológicos (SPINOSA, 2017).

3.2 Interações Farmacocinéticas

Esse tipo de interação interfere no padrão de absorção, distribuição, metabolização ou excreção dos medicamentos. É frequentemente verificado pela mudança em um ou mais parâmetros cinéticos do medicamento como o nível sérico, tempo de meia vida, total de medicamento excretado na urina, entre outros (GUASTALDI, 2006).

3.2.1 Interações que interferem na absorção

Absorção é o processo de transferência do medicamento do local de administração para a corrente sanguínea. Fatores como o fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal (TGI), pH, motilidade, dieta, presença de outras substâncias e o tipo

de formulação farmacêutica interferem nesse evento (CAMPOS, 1990; OGA & BASILE, 1994; GAHART, 1997; SKIDMORE-ROTH, 1997) .

Medicamentos com ações anticolinérgicas como a atropina e seus derivados, os antidepressivos tricíclicos, os analgésicos opioides que inibem a motilidade do TGI tendem a limitar a absorção dos agentes co-administrados. O atraso da absorção de fármacos pode representar situação clínica indesejável, especialmente no que tange sintomas agudos como, por exemplo, dor ou febre alta e apatia importante, em função de infecções (GRAHAME-SMITH & ARONSON, 1988; RANG & DALE, 1993; FONSECA, 1994; OGA & BASILE, 1994; MENGARDO, 1996; GAHART, 1997; SKIDMORE-ROTH, 1997).

Em relação às vias de administração, o uso de medicamentos por vias não recomendadas pode comprometer a ação dos mesmos, além de causar danos ao local em que eles foram administrados, como o surgimento de abscessos por administração com agulhas em bovinos (REHAGRO, 2021).

3.2.2 Interações que interferem na distribuição

A fase de distribuição ocorre quando o fármaco cai na corrente sanguínea e é distribuído pelo organismo. As interações nessa etapa podem ocorrer por dois motivos: competição na ligação a proteínas plasmáticas e hemodiluição de proteínas plasmáticas.

Por exemplo, a existência, na albumina plasmática, de sítios de ligação para os quais muitos fármacos diferentes têm afinidade significa que pode haver competição entre eles, de modo que a administração de um fármaco B pode reduzir a ligação a proteínas de um fármaco A e aumentar, então sua concentração plasmática na forma livre. Para fazer isto, o fármaco B necessita ocupar uma fração considerável dos sítios de ligação (HANG et al ,1997).

3.2.3 Interações que interferem na biotransformação

As interações medicamentosas nessa fase podem ocorrer por indução ou inibição enzimática. A IM por indução ocorre quando a interação entre os fármacos

causa indução de enzimas que diminuem a atividade farmacológica de outros fármacos, como a administração de medicamentos associados com ciprofloxacina, carbamazepina e rifampicina. A inibição enzimática diminui o metabolismo e isso ocasiona aumento da ação dos outros fármacos que são metabolizados pela enzima inibida. Alguns fármacos que podem sofrer pela IM por inibição enzimática são cimetidina, cetoconazol, metronidazol, fluconazol, fluoxetina e eritromicina (HOEFLER, 2008; JALES, 2014).

3.2.4 Interações que interferem na excreção

A excreção do fármaco é fundamental no processo farmacocinético. Os principais órgãos responsáveis pela eliminação são os rins e fígado, podendo ser excretado também pelas fezes e bile (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2004). As IM que interferem na excreção são aquelas que alteram o pH urinário, a excreção ativa tubular renal, o fluxo sanguíneo renal e o fluxo biliar e ciclo êntero-hepático (HOEFLER, 2008).

Os processos patológicos envolvendo os órgãos que realizam a excreção podem influenciar a cinética de eliminação das drogas e de seus metabólitos do organismo. A disposição dos fármacos pode ser alterada por diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluindo a redução do clearance hepatobiliar e modificações no volume de distribuição induzida pela deficiência da síntese de albumina ou ascites relacionadas à hipertensão (WESTPHAL E BROGARD, 1993)

4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA

A ocorrência de interações medicamentosas na rotina clínica veterinária é um assunto que cresce atualmente, sendo necessário cada vez mais informações a respeito. Embora os fármacos disponíveis na clínica sejam numerosos, estudos como este auxiliam na utilização correta, garantindo segurança no ponto de vista farmacológico. Com base em uma revisão de literatura, esse estudo traz as principais interações medicamentosas que podem ocorrer na rotina clínica da medicina veterinária.

4.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são drogas frequentemente utilizadas em medicina veterinária com o intuito de minimizar as respostas inflamatórias indesejáveis, bloqueando a enzima cicloxigenase, interrompendo a formação de tromboxanos, prostaciclina e prostaglandina, o que leva ao bloqueio dos efeitos inflamatórios (DOWLING, 1997).

O principal mecanismo de ação dos AINEs ocorre por meio da inibição específica da COX e consequente redução da conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas. Reações mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem PGG₂, que sob ação da peroxidase forma PGH₂, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (TXs) (JÚNIOR e BRENOL, 2007).

O risco de ulceração gastrointestinal e sangramento pode ser potencializado quando há administração concomitante de AINEs, como cetoprofeno, e de anti inflamatórios esteroidais (AIEs), como prednisona e dexametasona, por conta do mecanismo de sinergismo. Os AINEs podem também potencializar quadros de nefrotoxicidade quando administrados com diuréticos, como a furosemida. Neste caso, ocorre diminuição da resposta diurética à furosemida, por inibição da prostaglandina. A sua associação com anticoagulantes orais pode precipitar quadros hemorrágicos, devido à inibição da função plaquetária que produzem, aumentando a resposta hipoprotrombinêmica dos anticoagulantes (MEALEY, 2006; INFARMED, 2010).

4.2 Antibióticos

Antibióticos são substâncias produzidas por microrganismos que matam outros microrganismos ou inibem seu crescimento. Juntamente com os quimioterápicos, (compostos químicos sintéticos), são empregados no tratamento ou prevenção de doenças causadas por agentes infecciosos (FERREIRA, 1997).

As tetraciclinas foram os primeiros antibacterianos de amplo espectro descritos, tendo eficácia contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas,

clamídias, micoplasmas, rickettsias e alguns protozoários (CHOPRA; ROBERTS, 2001). É a classe de antibacterianos mais utilizada na medicina veterinária, sendo rotineiramente empregada na produção animal. O uso em equinos não é tão expressivo, mas vem aumentando ao longo dos anos, especialmente por seu espectro de ação e baixo custo (CASTILLO, 2013). Em animais de companhia, é amplamente utilizado no tratamento de erliquiose, sendo um protocolo caro.

A doxiciclina, que faz parte do grupo citado acima, pode interagir negativamente com a furosemida, provocando redução da função renal e aumento da ureia e creatinina séricas do paciente. Além disso, quando associada com omeprazol, esse último eleva o pH gástrico, reduzindo a absorção de drogas ácidas, como a doxiciclina (DRUGS.COM, 2018).

A enrofloxacin, quando administrada com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), pode provocar excitação do SNC, pelo fato de competir por receptores para o GABA (o principal neurotransmissor inibidor do SNC com um papel importante na regulação da excitabilidade neuronal), diminuindo o limiar da convulsão e impedindo a transmissão neuromuscular (PLUMB, 2005; RAMSEY, 2008).

A enrofloxacin e a flunixin meglumina, um AINEs derivado do ácido nicotínico, aumentam mutuamente as respectivas concentrações plasmáticas (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2010). Algumas interações podem ocorrer por conta da ciprofloxacina, um dos metabólitos resultantes do processo de metabolização hepática da enrofloxacin (MARTINEZ, MCDERMOTT & WALKER, 2006).

A eritromicina e a claritromicina inibem o metabolismo de diversos substratos do sistema CYP450 (MEALEY, 2006). Entre esses substratos destacam-se a carbamazepina, teofilina, cafeína, terfenadina, triazolam, felodipina, digoxina, varfarina, metilprednisolona, ciclosporina, entre outros. No entanto, o metabolismo desses fármacos, quando administrados por via oral, pode igualmente ser inibido pela ação antimicrobiana exercida na flora intestinal, bem como, pelo aumento do esvaziamento gástrico através de um efeito similar ao da motilina (ANADÓN & REEVE-JOHNSON, 1999).

A cefalexina é administrada por via oral por ter interação medicamentosa com rações úmidas, pois pode ocorrer diminuição da absorção intestinal do antibiótico. Nesses casos, se o paciente precisa ingerir alimento úmido, o ideal é substituir a

cefalexina por quinolonas, como a enrofloxacina ou administrar o medicamento longe dos horários de refeição (REIS et al., 2012).

4.3 Analgésicos Opióides

A classe dos opióides faz parte da linha de frente no combate à dor na prática da clínica veterinária, juntamente com anti-inflamatórios não esteroidais e anestésicos locais (TRANQUILLI; THURMON; GRIM, 2013), em quadros de dor aguda ou crônica (MUIR et al., 2007). Além disso, possibilitam o emprego de doses reduzidas de anestésicos inalatórios e/ou injetáveis, na indução e manutenção da anestesia (TAYLOR, 1999; FANTONI et al., 1999). Quando administrados como parte de um regime anestésico, a dose do anestésico inalatório pode ser reduzida em até 40% (PADDLEFORD, 1999).

A morfina, quando associada com atropina, causa efeitos aditivos na motilidade gástrica e na depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), aumentando o risco de depressão respiratória e do SNC e da síndrome do íleo paralítico. Além disso, também pode aumentar o risco de depressão respiratória e do SNC quando associada com depressores do SNC, como diazepam, fenobarbital e tramadol. Em relação à associação com diuréticos, como a furosemida, pode ocorrer redução da eficácia do diurético, uma vez que o analgésico induz a liberação de hormônios antidiuréticos. Nesse caso, é indicado aumentar a dose do diurético para ter efeito esperado (IBM MICROMEDEX®, 2018).

O tramadol é um opioide atípico, cujos efeitos analgésicos são mediados por mecanismos opióides, noradrenérgicos e serotoninérgicos (MCMILLAN et al., 2008). Interações com depressores do sistema nervoso central, como diazepam e fenobarbital, podem aumentar o risco de depressão respiratória e do SNC. Além disso, associação com metoclopramida e prometazina aumenta os riscos de convulsões, por mecanismo ainda desconhecido (IBM MICROMEDEX®, 2018).

4.4 Antimicóticos

Os antifúngicos azólicos cetoconazol e itraconazol, muito usados nos animais de companhia no tratamento de micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas, requerem um pH gástrico ácido para uma otimização da sua absorção oral pelo que a administração de fármacos antiácidos, antagonistas dos receptores H₂ e inibidores da bomba de prótons, deve ser evitada em todos os pacientes cuja terapêutica em curso inclua os referidos antifúngicos (MEALEY, 2006; TREPANIER, 2008).

O cetoconazol é um potente inibidor do sistema CYP450, sendo responsável por diversas interações, com diminuição da biotransformação e/ou transporte de fármacos como a ciclosporina, a digoxina, a amitriptilina, o midazolam, a varfarina, entre outros (MEALEY, 2006; CHICOINE, 2008; TREPANIER, 2008).

A associação intencional do cetoconazol com a ciclosporina proporciona a redução da dose de ciclosporina necessária para atingir os níveis plasmáticos desejados, com redução dos custos. Todavia, tal associação exige uma monitorização acentuada da evolução da terapêutica e da resposta do paciente, na medida em que o cetoconazol, à semelhança da maioria dos fármacos, não é inócuo nem isento de reações adversas (CHICOINE, 2008).

4.5 Antieméticos

Os fármacos antieméticos podem ser classificados em fármacos de ação central e de ação periférica. Os antieméticos de ação central bloqueiam os impulsos nos centros mais elevados e no centro emético, incluindo anti colinérgicos muscarínicos, os antidopaminérgicos que bloqueiam os receptores dopaminérgicos na zona quimiorreceptora de disparo. Um exemplo bem comum de antiemético é o dramín, cujo princípio ativo é o dimenidrinato, um fármaco utilizado para alívio da cinetose, indicado para controle de náusea, êmese e vertigens associadas a outras doenças, que pode ser administrado por via oral, intramuscular ou intravenosa e tem duração de 3 a 6 horas. Os antieméticos de ação periférica são fármacos que aliviam a dor, protegem o trato gastrintestinal e afetam a motilidade gástrica,

incluindo fármacos anticolinérgicos e pro-cinéticos, como a metoclopramida (ADAMS, 2003).

A metoclopramida é um agonista dos receptores de serotonina (5-hidroxitrotamina) e aumenta a transmissão colinérgica no sistema nervoso entérico (DOHERTY et al., 1998). E pode também atuar como um antagonista do receptor dopaminérgico (D2), prevenindo os efeitos inibitórios da dopamina no músculo liso intestinal (TONINI et al., 1999). Quando administrada concomitantemente com fenobarbital, aumenta o risco de depressão respiratória e do SNC, por sinergismo do efeito sedativo. Ademais, pode interagir com o tramadol, aumentando o risco de convulsões por mecanismo ainda desconhecido (DRUGS.COM, 2018).

Ondansetrona é um antagonista seletivo de receptores 5-HT₃, inicialmente desenvolvido para o tratamento de enxaqueca, sendo subseqüentemente aprovado, pela via oral ou intravenosa, na prevenção da emese induzida por agentes antineoplásicos (KÖSEOGLU et al., 1998). Podem ocorrer interações medicamentosas quando administrada concomitantemente com tramadol, prometazina, metronidazol e isoflurano. No caso do metronidazol, da prometazina, e do isoflurano, a administração da ondansetrona com eles aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT, biomarcador eletrocardiográfico da duração entre a despolarização e a repolarização ventriculares, por efeito aditivo. Em relação ao tramadol, há redução da eficácia do analgésico, por motivo ainda desconhecido (IBM MICROMEDEX®, 2018; ARCIONE et al., 2002)

4.6 Anti-histamínicos

Em tecidos animais, a função da histamina, ou β aminoetilimidazol, foi primeiramente caracterizada como mediadora dos processos inflamatórios e, posteriormente, sua participação também foi confirmada como um modulador importante de numerosos processos fisiológicos, incluindo as reações alérgicas, proliferação celular (incluindo reparação tecidual e estimulação do crescimento de certas neoplasias), angiogênese, permeabilidade vascular, anafilaxia e na secreção gástrica. Os antagonistas de receptores da histamina, também conhecidos como

anti-histamínicos, são agentes capazes de interagir de maneira reversível com receptores da histamina impedindo a sua ação, sem, contudo, estimular estes receptores. Este antagonismo é do tipo competitivo, ou seja, o bloqueio pode ser revertido quando for aumentada a concentração da histamina ou de outro agonista destes receptores. (SPINOSA, 2017).

A prometazina, anti-histamínico mais comumente utilizado na rotina clínica veterinária, pode interagir com metronidazol e ondansetrona aumentando o risco de prolongamento do intervalo QT, por efeito aditivo. Quando associada com epinefrina, a prometazina reduz ou reverte a resposta da epinefrina, por mecanismo ainda desconhecido, sendo necessário dar preferência para o uso de norepinefrina ou fenilefrina como vasopressor. Quando associada com tramadol, há riscos de aumento de convulsões, por mecanismo ainda desconhecido, tornando-se necessário evitar essa associação principalmente em pacientes que apresentam predisposição à convulsões (IBM MICROMEDEX®, 2018).

4.7 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos pertencem ao grupo dos psicotrópicos mais utilizados em medicina veterinária. Entre os mais utilizados estão o diazepam e o midazolam (BOOTH, 1992; FANTONI et al., 2002). Esse grupo de medicamentos não promove efeitos periféricos importantes, o que os torna agentes amplamente utilizados (ANDRADE et al., 2002). Exibem efeitos ansiolíticos, tranquilizantes, hipnóticos, miorrelaxantes e provocam amnésia e alterações psicomotoras (RANDALL et al., 1974), agindo fundamentalmente sobre o sistema límbico reduzindo a atividade funcional do hipotálamo e córtex, com ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SPINOSA et al., 2002).

O diazepam, quando associado com fenobarbital, fentanil, metadona, tramadol e morfina, aumenta os riscos de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central. Nesses casos, se não houver outra alternativa ao uso concomitante desses medicamentos, é necessário administrar dose mais baixa do diazepam para atingir o objetivo do tratamento, sempre monitorando o paciente (IBM MICROMEDEX®, 2018).

Em relação ao midazolam, quando associado com fenobarbital, aumenta o risco de depressão do SNC. Quando administrado juntamente com omeprazol, há redução na velocidade de liberação e metabolismo dos benzodiazepínicos, podendo causar toxicidade pelo midazolam, gerando quadros de depressão do SNC, letargia e ataxia (IBM MICROMEDEX®, 2018).

4.8 Corticosteroides

A dexametasona é um fármaco sintético inserido no grupo dos glicocorticoides. Estes são hormônios esteróides sintetizados a partir do colesterol na porção cortical das glândulas adrenais, os corticosteroides ou corticoides. Estes hormônios podem ser classificados como mineralocorticoides, glicocorticoides e esteróides sexuais. Os glicocorticoides são amplamente utilizados na Medicina Veterinária para o tratamento dos sinais clínicos de desordens inflamatórias, alérgicas e imunomediadas (SPINOSA et al., 1999). Essa, por sua vez, assim como a betametasona, quando associada com fenobarbital, há inibição do metabolismo hepático, reduzindo a eficácia da administração de dexametasona. Nesse caso, para ter efeito esperado, é necessário aumentar a dose do glicocorticoide. Além disso, a associação com AINEs, como carprofeno e meloxicam, aumenta o risco de úlceras gastrointestinais e sangramento, devido ao efeito aditivo (IBM MICROMEDEX®, 2018).

Hidrocortisona e Prednisolona apresentam a mesma interação medicamentosa quando associadas com AINEs, aumentando o risco de úlceras gastrointestinais e sangramento. Em relação a hidrocortisona, quando há associação com furosemida, pode ocorrer hipocalcemia por efeito aditivo, sendo que o balanço de potássio deve ser cuidadosamente monitorado durante terapia concomitante destes medicamentos (IBM MICROMEDEX®, 2018)

4.9 Diuréticos

A furosemida é o diurético mais utilizado no tratamento de edemas localizados ou generalizados em animais domésticos (QUAMME, 1986). O fármaco

é amplamente utilizado na prática veterinária, devido a sua pronta atuação, alta capacidade de remoção de fluidos intersticiais, média toxicidade e rápida eliminação do organismo (ADAMS, 2003).

A furosemida pode ter interações com vários fármacos, entre eles o cetoprofeno e o meloxicam, da classe dos AINEs, reduzindo a eficácia diurética e com riscos de nefrotoxicidade por conta da redução da síntese renal de prostaglandinas (IBM MICROMEDEX®, 2018). Além disso, quando associada com doxiciclina, antibiótico mencionado anteriormente, há redução da função renal com aumento da uréia e da creatinina séricas (DRUGS.COM, 2018). A morfina também reduz a eficácia diurética da furosemida, uma vez que há indução da liberação do hormônio antidiurético (IBM MICROMEDEX®, 2018).

4.10 Protetores gástricos

O omeprazol, inibidor da bomba de prótons das células parietais do estômago, apresenta capacidade de inibição de algumas isoenzimas do sistema CYP450 podendo interferir no metabolismo de fármacos como o diazepam e midazolam, com risco de toxicidade associado ao aumento das respectivas concentrações plasmáticas (TREPANIER, 2008), estando referido como um potencial indutor do sistema CYP450, no cão (CHICOINE, 2008). Ao inibir a secreção ácida, por inibir a ATPase de H⁺ e de K⁺, pode interferir na absorção oral de suplementos à base de ferro, bem como, dos antifúngicos cetoconazol e itraconazol (TREPANIER, 2008). Além disso, pode ocorrer interação com a furosemida, aumentando o risco de hipomagnesemia, por mecanismo ainda desconhecido (DRUGS.COM, 2018).

A cimetidina, antagonista dos receptores H₂ das células parietais do estômago, é um dos principais fármacos inibidores do sistema CYP450. Promove a diminuição da biotransformação do metronidazol, da lidocaína, de anticoagulantes orais, do diazepam, midazolam e de diversos beta-bloqueadores, como o propranolol, atenolol e sotalol, entre outros fármacos (CHICOINE, 2008; TREPANIER, 2008).

A metoclopramida apresenta efeito antiemético central, por ação em neurônios dopaminérgicos do centro do vômito, bem como, efeito procinético por bloqueio de receptores da dopamina liberada por neurônios inibidores dos plexos murais (INFARMED, 2010). Do seu efeito dopaminérgico e procinético resulta a sua potencialidade para diversas interações: favorece a absorção oral do paracetamol, do ácido acetilsalicílico. Se administrada concomitantemente com a clorpromazina e a acepromazina, ou com inibidores seletivos da recaptação da serotonina pode ocorrer exacerbação dos seus efeitos extrapiramidais (TREPANIER, 2008).

5. CONCLUSÃO

Na revisão de literatura realizada, foi possível observar que pode ocorrer diversas interações medicamentosas na rotina clínica veterinária, pois os fármacos apresentados são frequentemente utilizados, fazendo-se necessário intensificar os estudos na área para evitar reações adversas. Ainda, caso seja necessário a associação de medicamentos citados, é de suma importância realizar acompanhamento do paciente, aferindo os sinais vitais, para que o tratamento seja eficaz e não cause reações indesejadas.

O presente estudo demonstrou que, apesar de haver relatos de interações medicamentosas na literatura, muitos mecanismos ainda não foram descobertos, sendo necessário estudos mais aprofundados sobre o tema, a fim de entender o que pode ocorrer e garantir tratamentos eficazes.

6. REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária, Fármacos afetando o trato gastrointestinal**, 8ª Ed., Rio de Janeiro – RJ, editora Guanabara Koogan, 2003, p. 872 e 873.
- ANDRADE, S. F. FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; ANDRADE NETO, J. P. **Terapêutica do Sistema Nervoso**. In: ANDRADE, S. F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002, p.348.
- ANSARI J. A. **Drug interaction and pharmacist**. J Young Pharm. 2010; 2(3):326-31.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos e definições**. 19 de out. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/farmacopeia/dcb> Acessado em 31/01/2022.
- ARALLIEDDE, L. et al. **Interações medicamentosas adversas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- ARCIONI, R. et al. **Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT3 spinal receptor involvement in acute pain in humans**. Anesth. Analg., v. 94, p. 1553-7, 2002.
- ARRAIS PSD, BARRETO ML, COELHO HLL. **Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil**. Cad saúde Pública. Rio de Janeiro, 2007;23(4):927-37.
- AULTON, M. E. **Pharmaceutics: the science of dosage form design**. New York: Churchill Livingstone, 1996. 734 p
- BAGATINI F, BLATT CR, MALISKA G, TRESPASH GV, PEREIRA IA, ZIMMERMANN AF, STORB BH, FARIAS MR. **Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide**. Rev Bras Reumatol. 2011;51(1):20-39.
- BLEICH GW, BLEICH A, CHIAMULERA P, SANCHES ACC, SCHNEIDER DSLG, TEIXEIRA JJV. **Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil**. São Paulo Med J. São Paulo, 2009;127(4):206-10.
- BECKER ML, CASPERS PWJ, KALLEWAARD M, BRUININK RJ, KYLSTRA NB, HEISTERKAMP S, VALK V, VEEN AA, STRICKER BHC. **Determinants of potential drug–drug interaction associated with dispensing in community pharma**. Pub Med. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187223/>. Acesso em: 20 de fev de 2022.
- BOOTH, N. H. **Agentes psicotrópicos**. In: BOOTH, N. H; McDONALD, L. E. Farmacologia e Terapêutica Veterinária 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 1992. p. 289-314.

BRANDÃO, A. **Farmacopéia Brasileira: o sonho de crescer**. Pharmacia Brasileira, 2001. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/97/farmacopeia.pdf>. Acesso em 31/01/2022.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman – as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2004.

CAMPOS, ERC.; BARDINA, NB.; VEGA, MA.; LEE, BF. **Interacciones medicamentosas: errores en la medicacion**. Rev Cubana Farm, v.24, n.2, p.281-7, 1990.

CASTILLO, J. R. E. **Tetracyclines**. In: GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; DOWLING, P. M. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Hoboken: WileyBlackwell, 2013. Cap. 15, p. 257-268.c

CHOPRA, I.; ROBERTS, M. **Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance**. Microbiology and Molecular Biology Reviews, v. 65, n. 2, p. 232-260, 2001.

CUMMINS, C. L.; MANGRAVITE, L. M.; BENET, L. Z. **Characterizing the expression of CYP3A4 and efflux transporters (P-gp, MRP1, and MRP2) in CYP3A4-transfected Caco-2 cells after induction with sodium butyrate and the phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate**. Pharmaceutical research, New York, v. 18, n. 8, p. 1102–1109, 2001.

DANIEL EF, GARRIDO CF. **Ocorrência de possíveis interações medicamentosas em residências de um bairro do município de Marília, SP**. Rev Bras Farm. 2009;90(1):54-8.

DESESSO, J. M.; JACOBSON, C. F. **Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats**. Food and Chemical Toxicology, Oxford, v. 39, n. 3, p. 209-228, 2001.

DESTRUTI, A. B. C. B. **Interações Medicamentosas**, 4ª Ed. São Paulo – SP, Editora SENAC, 1995a, pág. 9 – 19.

DOHERTY, T. J.; ANDREWS, F. M.; PROVENZA, M. K.; FRAZIER, D. L. **Acetaminophen as a marker of gastric emptying in ponies**. Equine Veterinary Journal, v. 30, n. 4, p. 349–351, 1998.

DOWLING, P. M. **Myths and truths about controlling pain and inflammation in horses**. Horses Breeders and Owners Conference Proceedings – Controlling Pain and Inflammation in Horses. 1997. Disponível em: www.agric.gov.ab.ca/levestock/horses/hbo9701.html. Acesso dia: 04 fev 2022.

DRUGS.COM. **Drug Information Online** [eletronic version] 2018. Available at: http://www.drugs.com/drug_interactions.php.

FANTONI, D. T., et al. **Utilização de alfentanil, sufentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano**. Ciência Rural, v. 29, n. 4, p. 681-688, Out./Dez.1999.

FANTONI, D. T; CORTOPASSI, S. R. **Medicações pré-anestésicas**. In: Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2002. p. 151-158.

FERREIRA, M. F. **Antibioticoterapia em Pequenos Animais**, São Paulo: Ícone, 1997.

FERNANDES, F. **Bases farmacológicas da anestesia**. Revista brasileira de anesthesiologia, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 3-12, 1994.

FONSECA, AL, **Interações medicamentosas**. Rio de Janeiro, EPUC, 1994.

GAHART, B; NAZARENO, AR. **Intravenous medications**. St Louis, Mosby, 1997.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983 e 1006-1009.

GONZAGA CC, PASSARELLI JR O, AAMODEO C. **Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores diretos da renina**. Rev Bras Hipertens. 2009;16(4):221-5.

GRAHAME-SMITH, DG.; ARONSON, J.K. **Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy**. Oxford, Oxford University Press, 1988. Cap 10, p.158-71: Drug interactions.

GUASTALDI, R. B. F. **Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2006. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-15012007-163101/publico/Rosimeire_Fonseca.pdf> . Acesso em: 13 jan 2022.

HANG, P.H.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia 3. ed**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

HANSTEN, PD.; HORN, JR. **Drug interactions monographs**. Vancouver, Applied Therapeutics Inc, 1996.

HELLYER, P.W. **Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats**. Veterinary Medicine-Clinical Solutions for Practicing Veterinarians, v.94, n.3, p.259-265, Mar. 1999.

HOEFLER, Rogério. **Interações medicamentosas**. 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional. Disponível em: <http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2022.

IBM MICROMEDEX®. **Drug Interaction Checking**. [Electronic version]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA, 2018. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com>.

INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. (2010). **Prontuário terapêutico**. Acessado em 02 fev de 2022, disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.

JACOMINI LCL, SILVA N.A. **Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos.** Rev Bras Reumatol. 2011;51(2): 161-74.

JALES, M. A. **Interação entre Fármacos.** 2014. Disponível em: http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_382_desc_Princ%C3%ADpios%20de%20Farmacologia__pagina__subtopico_59_busca_#:~:text=Os%20medicamentos%20podem%20induzir%20ou,farmacol%C3%B3gica%20de%20v%C3%A1rios%20outros%20f%C3%A1rmacos.. Acesso em: 01 fev. 2022.

JÚNIOR, J. O. L.; SERRANO, S. C.; TEODORO, A. L.; DANA, B. A. **Os antiinflamatórios não hormonais.** Prática hospitalar. 2007; 51: 173-8.

HAMMES JA, PFUETZENREITTER F, SILVEIRA F, KOENIG A, WESTPHAL GA. **Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva.** Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(4):349-54.

HAMZA, M., DIONNE, R. A. **Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition.** Curr Mol Pharmacol., v. 2, n.1, p. 1–14, 2009.

KÖSEOGLU, V.; KÜREKÇI, A.E.; SARICI, U. et al. **Comparison of the efficacy and side effects of ondansetron and metoclopramide diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study.** Eur. J. Pediatr., v.157, p.806- 810, 1998.

LEE JJ, LIN HY, LIU DD, KONG M. **Emax model and interaction index for assessing drug interaction in combination studies.** NIH Public Access. 2010a;5(2):582-601.

LEE, S. **Drug interaction: focusing on response surface models.** Korean J Anesthesiol. 2010b;58(5):421-34.

LIMA R.E.F., CASSIANI S.H.B. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário.** Rev Lat Am Enferm. 2009;12 (2):81-7.

Lopez V. P, Rodriguez.C, Durán P. C, Tato H. F, Rodriguez L. I, Lado Lado F.L. **Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna.** An. Med. Interna (Madrid) vol.22 no.2 feb. 2005

MCMILLAN, C.J. et al. **Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs.** Canadian Journal Veterinary Research, v.72, p.325-331, 2008.

MEALEY, K. L. (2006). **Clinically relevant drug interactions in small animals [versão eletrônica].** Proceedings of the 78th Annual Western Veterinary Conference, Las Vegas, Nevada, 19-23 February. Acedido em Jun. 3, 2010, disponível em: <http://wvc.omnibooksonline.com/>.

MENGARDO, S.; OGUISSO, T. **Interações medicamentosas e enfermagem.** Rev Paul Hosp , n,4/5/6, p.75-80, 1986,

MIYASAKA L.S., ATALLAH A.N. **Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs.** Rev Saúde Pública. 2003;37(2):212-15.

MOURA C.S., RIBEIRO A.Q., MAGALHÃES S.M.S. **Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do hospital das clínicas da universidade federal de Minas Gerais, Brasil.** Lat Am J Pharm. 2007;26(4):596-601.

MUIR, W. et al. **Handbook of Veterinary Anesthesia.** 4° ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007.

NIES, AS.; SPIELBERG, SE Principles of Therapeutics. In: GOODMAN ; GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 9th New York, Mc Graw-Hill, 1996.Cap.3, p.43-62.

OGA, S.; BASILE, AC. **Medicamentos e suas interações.** São Paulo, Atheneu, 1994

OLIVEIRA, DS. **Interação medicamentosa.** Cad Farm, v.2, n.1, p.3-20, 1986.

PADDLEFORD, R. **Analgesia and pain management.** In: Manual of Small Animal Anesthesia. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. Cap. 10, p. 227-246.

PAGE, S. W., MADDISON, J. E. (2008). **Principles of clinical pharmacology.** In J. E. Maddison, S. W. Page & D. Church, Small Animal Clinical Pharmacology. (2nd ed). pp. 1-26. Philadelphia: Saunders Elsevier

PASCOE, P.J. **Opioid analgesics.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 30, n. 4, p.757-772, July 2000

PAUNOVICH, E.D.; SADOWSKY, J.M.; CARTER, P. **The most frequently prescribed medications in the elderly and their impact on dental treatment.** Dent Clin North Am, v. 41, n. 4, p. 699-726, 1997.

QUAMME, G.A. **Loop diuretics.** In: DIRKS, J.H.; SUTTON, R.A.L. Diuretics: physiology, pharmacology and clinical use Philadelphia: Saunders, 1986. Cap.5, p.86-116.

RAMOS, F.; SILVEIRA, M. I. N. D. **Agonistas adrenérgicos β_2 e produção animal: III - Efeitos zootécnicos e qualidade da carne.** Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, Lisboa, v. 97, n. 542, p. 51-62, 2002.

RANDALL, L.O. et al. **Chemistry and pharmacology of the 1,4-benzodiazepines.** Psychopharmacological Agents, New Jersey, v.3, p.01-34, 1974.

RANG, HP.; DALE, MM. **Farmacologia.** 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. Cap.5, p.69-75: Variação individual e interações de drogas.

REHAGRO. **Interações medicamentosas x eficácia dos tratamentos bovinos.** 2021. Disponível em: <https://rehagro.com.br/blog/eficacia-dos-tratamentos-bovinos/>. Acesso em: 24 jan. 2022.

REIS, A. G. et al. **Análise de potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital veterinário do noroeste paulista como ferramenta do serviço de farmácia hospitalar para reduzir suas reais manifestações.** Rev. Ciência. Farm. Básica Apl., v. 33, n. 2, p. 291-298, 2012.

REIS A.M.M, CASSIANI S.H.B. **Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil.** Clinics. 2011;66(1):9-15.

RIEHELMANN R.P., ZIMMERMANN C., CHIN S.N., WANG L., O'CARROLL A., ZARINEHBAF S., KRZYZANOWSKA M.K. **Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively.** J Pain Symptom Manage 2008; 35(5):535-543.

SANTOS-OLIVEIRA R. **Guidance for nuclear medicine staff on radiopharmaceutical drug interaction.** Braz J Pharm Sci. 2009;45(4):619-24.

SCHUTZ V., DOPICO L.S., PRAÇA B.F.M, DOS SANTOS M.E.R. **Revisión sobre la interacción entre fármacos y nutrición enteral.** Enferm Global. 2011;22:1-10.

SECOLI S.R. **Interações medicamentosas: fundamentos clínicos para a prática da enfermagem.** Rev Esc Enferm USP. 2001;35(1):28-34.

SECOLI S.R. **Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos.** Rev Bras Enferm. 2010;63(1):136-40.

SKIDMORE-ROTH, L. **Nursing Drug Reference.** St.Louis, Mosby, 1997.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. **Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção.** Rev. Bras. Cienc. Farm., v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

SPINOSA, H.L. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária 6.ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L. PALERMO NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária: Toxicologia dos Medicamentos**, 1ª Ed Barueri – SP, Editora Manole, 2008, pág. 118 – 120.

SPINOSA, H.L.et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária 3.ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 752p.

STOCKLEY, I. H. **Drug Interactions.** 5th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2002

TAYLOR, P.M. **Newer analgesics.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 29, n. 3, p. 719-735, May 1999.

THOMPSON, JH. **Interações de drogas e incompatibilidades.** In: BEVAN, JA. Fundamentos de farmacologia. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. Cap.73, p.513-7.

TONINI, M.; PONTI, F.; NUCCI, A.; CREMA, F. **Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics.** Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 13, n. 12, p. 1585–1591, 1999.

TOUTAIN, P., FERRAN, A.; BOUSQUET-MÉLOU, A. **Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.** Handbook of Experimental Pharmacology, New York, v. 199, n. 1, p. 19-48, 2010.

TOZER, T. M.; ROWLAND, M. **Introdução a farmacocinética e farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica.** Porto Alegre: Artmed, 2009. 336 p.

TRANQUILLI, W; THURMON, J; GRIM. K. Lumb & Jones: **Anestesia e Analgesia Veterinária. 4º. ed.** São Paulo: Rocca, 2013.

TRATO, D. **Drug interaction facts 2007.** 60ºed. Facts and Comparisons. 2006. 1648p.

VALE, NB. **Interações medicamentosas na anestesia venosa.** Rev Bras Anesthesiol, v.47, n.5, p.465-73, 1997.

VASCO, MR.; BRATER, DC, **Interações de drogas.** In: CHERNOW, B. Farmacologia em terapia intensiva. Rio de janeiro, Revinter,1993. Cap.1, p.3-28.

WESTPHAL, J.F.; BROGARD, J.M. **Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease.** Clin Pharmacokinet, v. 24, n. 1, p. 46-58, 1993.

WILSON, A.G.E.; FRANTZ, S.W; KEIFER, L.C. **A tiered approach to pharmacokinetic studies. Environmental Health Perspectives,** v. 102, n. 11, p. 5-11, 1994.

WINTER, M. E. Basic Clinical Pharmacokinetics. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 560 p.

YEOMANS, N. D., SVEDBERG, L. E., NAESDAL, J. **Is ranitidine therapy sufficient for healing peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use?** Int. J. Clin. Pract., v. 60, n. 11, p. 1401–7, 2006.

ZHANG L., ZHANG Y.D., ZHAO P., HUANG S.M. **Predicting drug– drug interactions: an FDA perspective.** Am Assoc Pharm Scient J. 2009;11(2):300-6.