

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

FARMACOLOGIA APLICADA A CADELAS E GATAS GESTANTES

Giovana Braga Brancher

**PORTO ALEGRE
2020/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

FARMACOLOGIA APLICADA A CADELAS E GATAS GESTANTES

Autor: Giovana Braga Brancher

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
a obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Régis A. Zanette

**PORTO ALEGRE
2020/2**

Giovana Braga Brancher

FARMACOLOGIA APLICADA A CADELAS E GATAS GESTANTES

Aprovado em 10 de maio de 2021

APROVADO POR:

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. João Roberto Braga de Mello

Membro da Comissão

Prof. Dra. Ana Cristina Pacheco de Araújo

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu pai, Alcindo Brancher, por nunca medir esforços para me proporcionar tudo que precisei durante minha formação, por me possibilitar viver o sonho de cursar medicina veterinária, aos seus ensinamentos e por ser um exemplo de caráter, bondade e empatia.

Ao professor e orientador Régis Zanette, por sempre estar disposto a me auxiliar e por todo conhecimento compartilhado, sem dúvidas te levo como um exemplo de profissional a ser seguido. Muito obrigada por toda tua paciência e parceria durante essa jornada do trabalho de conclusão de curso.

Ao meu namorado, Matheus Rocco, por ser meu maior incentivador, não poderia existir alguém mais companheiro do que tu ao meu lado. Obrigada por toda compreensão e amor. Agradeço também à toda sua família, por sempre me acolher tão bem, e, em especial, à minha sogra Iara Lucca, por todo carinho e também por todos os doces enviados, que serviram de combustível para maioria das madrugadas dedicadas à redação deste trabalho.

Aos amigos Raquel Pereira, Vilson Júnior, Henrique Paredes e Henrique Moretto, por toda amizade e apoio. Agradeço em especial ao meu amigo Nicolás Walter, tua ajuda foi essencial para a elaboração deste trabalho.

Às amigas e colegas de curso Daniela Schuster e Karem Brondani, pelo companheirismo e apoio durante a graduação, e, principalmente, por aguentarem meu rotineiro mau humor matinal.

Às minhas companheiras caninas Pita e Nanda, por serem minhas companhias na rotina diária, por mais que me tirem do sério algumas vezes, sem vocês a vida seria muito sem graça.

Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para minha formação acadêmica.

RESUMO

A necessidade de instituir uma terapia farmacológica a cadelas e gatas gestantes geralmente se apresenta como um desafio para o médico veterinário, visto as diversas alterações fisiológicas que são induzidas pela prenhez, que podem modificar a farmacocinética das substâncias administradas e também aos potenciais efeitos adversos fetais que podem ser desencadeados diante a utilização de determinados fármacos durante a gestação. Ainda há poucas informações disponíveis sobre como certas classes farmacológicas atuam no organismo de cadelas e gatas prenhes, sendo, muitas vezes, extrapolados dados oriundos de estudos realizados em outras espécies para tomada de decisões. O presente trabalho tem como objetivo apresentar dados oriundos da literatura que auxiliem o médico veterinário a indicar a mais adequada conduta terapêutica direcionada a cadelas e gatas gestantes, ao selecionar de maneira racional e criteriosa os agentes a serem administrados nesta paciente. A farmacoterapia durante a prenhez deve ser evitada quando possível, porém, algumas condições clínicas apresentadas pela gestante desencadeiam a imprescindibilidade da indicação farmacológica. Para que o benefício da terapêutica seja superior aos potenciais riscos, o tratamento indicado deve abranger medicamentos que atuem da maneira mais eficaz, e com menos efeitos adversos possíveis. Além da seleção específica do fármaco, deve se preconizar uma terapia farmacológica por curto período de tempo, em doses moderadas e no terço final da gestação, a fim de garantir maior segurança terapêutica, tanto para a fêmea, quanto para o(s) feto(s).

Palavras-chave: Farmacologia. Prenhez. Pequenos animais. Cadela gestante. Gata gestante.

ABSTRACT

The need to institute a pharmacological therapy to pregnant bitches and cats generally presents itself as a challenge for the veterinarian, given the various physiological changes that are induced by pregnancy, which can modify the pharmacokinetics of the substances administered and also the potential adverse fetal effects that can be triggered by the use of certain drugs during pregnancy. There is still limited information available on how certain pharmacological classes act in the body of pregnant bitches and cats, and data from studies carried out in other species for decision-making are often extrapolated. This work aims to present data from the literature that can help the veterinarian to indicate the most appropriate therapeutic approach directed to pregnant bitches and cats, by selecting rationally and judiciously the agents to be administered in this patient. Pharmacotherapy during pregnancy should be avoided when possible, however, some clinical conditions presented by the pregnant bitches and cats trigger the indispensability of the pharmacological indication. In order for the benefits of the therapy to outweigh the potential risks, the indicated treatment must include drugs that work in the most effective way, and with the least possible adverse effects. In addition to specific drug selection, pharmacological therapy should be recommended for a short period of time, in moderate doses and in the final third of pregnancy, in order to ensure greater therapeutic safety, both for the female and the fetus(es).

Keywords: *Pharmacology. Pregnancy. Small animals. Pregnant bitch. Pregnant cat.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Estudo angiográfico fetal realizado durante administração intravenosa de indometacina em feto de ovelha 29
- Figura 2** – Exemplos de efeitos congênitos que podem ser desencadeados diante utilização de anti-inflamatórios durante a gestação de cadelas e gatas..... 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alterações fisiológicas induzidas pela prenhez.....	12
Tabela 2 – Fatores que influenciam a transferência de fármacos pela placenta.....	15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação do risco de uso durante a gestação: antibióticos.....	18
Quadro 2 – Antiparasitários seguros para administração nas espécies canina e felina gestantes.....	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
2.1	Alterações fisiológicas e a farmacodinâmica na fêmea prenhe.....	11
2.2	Terapêutica na cadela e gata gestantes.....	16
2.3	Antimicrobianos.....	16
2.3.1	Antibacterianos.....	17
2.3.2	Antifúngicos.....	20
2.4	Analgésicos e anestésicos.....	22
2.5	Anticonvulsivantes.....	25
2.6	Anti-inflamatórios.....	26
2.6.1	Anti-inflamatórios não esteroidais.....	28
2.6.2	Anti-inflamatórios esteroidais.....	30
2.7	Antineoplásicos e imunomoduladores.....	32
2.8	Insulina e hipoglicemiantes.....	34
2.9	Antiparasitários.....	35
2.9.1	Anti-helmínticos e ectoparasiticidas.....	35
2.9.2	Antiprotozoários.....	40
2.10	Fármacos que atuam nos sistemas orgânicos.....	42
2.10.1	Digestório.....	42
2.10.2	Respiratório.....	45
2.10.3	Cardiovascular.....	47
3	CONCLUSÕES.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A gestação em pequenos animais é um período delicado e que demanda cuidados específicos, a fim de garantir a saúde materna e fetal (LUZ; FREITAS, 2019). A conduta terapêutica direcionada a animais gestantes geralmente se apresenta como um desafio para o médico veterinário, que deve garantir que sua tomada de decisão seja realizada de maneira racional e consciente dos possíveis riscos que a utilização de certos fármacos pode trazer, tanto para o feto, quanto para a própria fêmea.

Diversos fatores devem ser considerados para o estabelecimento de uma adequada terapia farmacológica durante o período gestacional. Dentre esses fatores estão as alterações fisiológicas induzidas pela prenhez, que podem modificar a farmacocinética das substâncias administradas, influenciando na eficácia terapêutica do tratamento (PAPICH; DAVIS, 1986). Também devem ser conhecidos os possíveis efeitos teratogênicos e embriotóxicos desencadeados diante administração de determinados fármacos na gestante, pois, através da via placentária, agentes xenobióticos podem levar a malformações congênitas ou abortos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Além disso, ainda existem poucas informações disponíveis sobre como certas classes farmacológicas atuam no organismo de cadelas e gatas gestantes. Isso provavelmente se deve visto a existência de questões éticas relacionadas à condução de pesquisas em pequenos animais durante a prenhez, sendo muitas vezes extrapolados dados oriundos de estudos realizados em outras espécies para tomada de decisões. Cabe salientar que cada espécie animal possui características fisiológicas e anatômicas próprias, podendo distinguir entre si inclusive na permeabilidade placentária e metabolização fetal de substâncias farmacológicas, por exemplo (REBUELTO; LOZA, 2010). A tragédia da talidomida ocorrida no final dos anos 50, em que o metabólito teratogênico do fármaco foi produzido por fetos humanos, mas não por roedores experimentais (PAPICH; DAVIS, 1986), salienta a importância do desenvolvimento de maiores evidências sobre a segurança farmacológica de agentes indicados para o tratamento de doenças que acometem as espécies canina e felina, especificamente, durante a prenhez.

O objetivo do presente trabalho é apresentar dados oriundos da literatura que auxiliem o médico veterinário para mais adequada tomada de decisão na prescrição de fármacos para cadelas e gatas gestantes. Isso se dará através da exposição de informações que remetem às principais características de fármacos utilizados na clínica de pequenos animais, tais como mecanismo de ação, indicações terapêuticas, e segurança no uso durante a prenhez.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A escolha da terapia farmacológica a ser indicada a fêmeas prenhes deve ser cuidadosamente avaliada, visto as particularidades deste paciente e os possíveis efeitos adversos fetais que alguns fármacos podem desencadear. A seguir serão apresentados dados que elucidem informações sobre a utilização de fármacos em cadelas e gatas prenhes, por meio de revisão bibliográfica.

2.1 Alterações fisiológicas e a farmacodinâmica na fêmea prenhe

Diversas alterações fisiológicas ocorrem durante o período gestacional, podendo haver mudanças no funcionamento de todos órgãos e sistemas da fêmea (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Estas alterações podem afetar a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos administrados, sendo necessário o ajuste da dose utilizada, visando a segurança e a eficácia no tratamento (REBUELTO; LOZA, 2010).

Dentre as principais modificações fisiológicas (Tabela 1), podemos enfatizar as ocorridas no sistema cardiovascular, como aumento da frequência cardíaca e consequente elevação do débito cardíaco (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Também é observado, com o progresso da gestação, um acréscimo de volume do plasma sanguíneo, gerando aumento do volume sanguíneo total, levando a modificações na distribuição dos fármacos (CARLIN; ALFIREVIC, 2008).

Tabela 1 – Alterações fisiológicas induzidas pela
prenhez

Parâmetro	Mudança
Frequência cardíaca	↑
Débito cardíaco	↑
Volume plasma sanguíneo	↑
Volume sanguíneo total	↑
Fluxo plasma renal	↑
Taxa de filtração glomerular	↑
Nitrogênio ureico no sangue	↓
Creatinina no sangue	↓
Volume água corpórea total	↑
Concentração de proteínas plasmáticas	↓
Motilidade gastrointestinal	↓
Fluxo sanguíneo intestinal	↑
Consumo de oxigênio	↑

Fonte: adaptado de Raffé e Carpenter (2007).

Parturientes possuem o fluxo de plasma renal e a taxa de filtração glomerular aumentados em aproximadamente 60%, logo, as concentrações de nitrogênio ureico e creatinina são menores do que em pacientes não gestantes. Os níveis considerados normais ou ligeiramente elevados (em pacientes não prenhes) destes dois parâmetros citados podem indicar possíveis patologias renais na fêmea grávida (RAFFE; CARPENTER, 2007). Dessa maneira, o uso de medicamentos nefrotóxicos deve ser ainda mais rigoroso. O acréscimo no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular também pode levar a uma redução na concentração sérica de alguns antibióticos na fêmea (PAPICH; DAVIS, 1986).

Durante a gestação há um acréscimo no volume de água corpórea total, devido ação da progesterona (ALVES *et al.*, 2020), e isso pode levar a modificações na distribuição dos fármacos (CARLIN; ALFIREVIC, 2008). Este evento não acompanha as alterações ocorridas na concentração de proteínas plasmáticas, particularmente a albumina, que decresce sua concentração sérica durante a prenhez e isso pode afetar a ligação do fármaco às proteínas, modificando a fração livre de medicamentos, que é a porção farmacologicamente ativa e que atinge o local de ação. Diante disso, pode ser necessária uma redução da dose farmacológica

utilizada, em casos de fármacos altamente ligados a proteínas, como os anti-inflamatórios não esteroidais, por exemplo (REBUELTO; LOZA, 2010).

O metabolismo hepático da fêmea gestante se encontra modificado devido ações hormonais, que reduzem a produção de algumas enzimas hepáticas (ALVES *et al.*, 2020). Uma maior oferta do fármaco ao metabolismo, especialmente do fígado, pode levar a mudanças na biotransformação do mesmo. A biotransformação também pode ser modificada pelo aumento da atividade do sistema enzimático, particularmente a família citocromo P-450 (REBUELTO; LOZA, 2010).

Além de causar alterações hemodinâmicas, o aumento da concentração de progesterona durante a gestação também induz efeitos gastrointestinais. Ocorre uma redução da motilidade gastrointestinal e aumento do fluxo sanguíneo intestinal, e isso pode afetar a absorção oral de um fármaco, logo, alterando também a sua biodisponibilidade (REBUELTO; LOZA, 2010). A redução do fluxo gastrointestinal também é gerada devido à distensão uterina ocorrida conforme crescimento dos filhotes, causando proporcional compressão do estômago da fêmea. Desta forma, durante a fase gestacional, é preconizada, quando possível, a via injetável ao invés da via oral (ALVES *et al.*, 2020). Ainda, a ação da progesterona acarreta um aumento de apetite da gestante, e somada à redução de atividade física contribui para o aumento de peso da fêmea (PRESTES; LANDIM-ALVARENGA, 2017). O excesso no ganho de peso durante a gestação pode facilitar o depósito de fármacos lipossolúveis, levando a menor disponibilidade plasmática dos mesmos, reduzindo o efeito terapêutico esperado (ALVES *et al.*, 2020).

A prenhez também altera o consumo de oxigênio da fêmea, que aumenta em cerca de 20%, devido ao feto em desenvolvimento, placenta, músculo uterino e tecido mamário. Diante disso, se deve atentar ao uso de agentes voláteis, como anestésicos inalatórios (utilizados em procedimentos cirúrgicos como cesarianas, por exemplo), pois os valores de concentração alveolar mínima dos agentes são reduzidos nas gestantes (RAFFE; CARPENTER, 2007).

Além das alterações farmacocinéticas ocorridas que podem afetar a terapêutica na própria gestante, deve se levar em consideração as possíveis consequências teratogênicas geradas nos fetos diante administração de certos fármacos na mãe, que, através da passagem transplacentária de substâncias, podem levar a malformações congênitas ou abortos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Cada espécie animal possui placenta com características fisiológicas e anatômicas próprias, como número de camadas celulares entre circulação materna e fetal, atividade endócrina, padrões de fluxo sanguíneo, e inclusive

permeabilidade a substâncias xenobióticas, o que leva a uma grande variação na função placentária, conforme cada espécie avaliada (REBUELTO; LOZA, 2010).

O período considerado crítico para embriotoxicidade na cadela é entre o 6º e 20º dia após o pico de hormônio luteinizante (LH). Já na gata este período ocorre entre o 12º e 13º dia após ovulação, que corresponde ao momento da implantação do embrião. Antes da implantação e placentação acontecerem, o embrião é banhado em fluido uterino, que atinge concentrações de fármacos que refletem as concentrações encontradas no fluido materno extracelular (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Mesmo após o desenvolvimento placentário endoteliocorial zonário ser concluído na cadela ou na gata (PRESTES; LANDIM-ALVARENGA, 2017), não é possível definir com precisão o nível de risco a que o feto está submetido diante administração de fármacos na mãe.

A transferência placentária de medicamentos pode ocorrer por diversos mecanismos, dentre eles está a difusão simples, em que fármacos com baixo peso molecular, baixo grau de ligação proteica, alta solubilidade lipídica e baixa difusão de ionização se espalham rapidamente pela placenta (RAFFE; CARPENTER, 2007). Esta rápida transferência depende do gradiente de concentração entre a circulação e fluxo sanguíneos materno e fetal (REBUELTO; LOZA, 2010). A distribuição placentária de um fármaco também é influenciada pelo pH sanguíneo, visto que, normalmente, o pH fetal é menor que o da mãe. Desta maneira, substâncias fracamente básicas, como alguns opiáceos e anestésicos locais, são encontradas em maior concentração no plasma e tecidos fetais do que nos maternos (RAFFE; CARPENTER, 2007). Ainda, conforme a placenta envelhece sua espessura diminui, logo, com o decorrer da gestação, a difusão de substâncias para o feto é facilitada (MATHEWS, 2008).

Por ser uma estrutura lipoproteica, a placenta dificulta a passagem de substâncias altamente ionizadas e solúveis em água. Entretanto, fármacos com estas características podem utilizar outros mecanismos para atingir o compartimento fetal, como através das aquaporinas presentes na composição placentária, por exemplo (REBUELTO; LOZA, 2010).

Após a placentação estar estabelecida, um fármaco administrado na gestante pode passar para o feto através da veia umbilical e ser distribuído aos tecidos fetais (PAPICH; DAVIS, 1986). Ainda, a metabolização de fármacos que chegam à circulação fetal não é eficiente, pois o sistema enzimático responsável pela metabolização de diversas substâncias ainda está em desenvolvimento, já que os rins do feto ainda estão em processo de formação e não são ativos como na vida pós-nascimento (RAFFE; CARPENTER, 2007; ALVES *et al.*, 2020). Somado a este fator, uma grande parte do fluxo venoso fetal pode ser desviado do

fígado para o ducto venoso (PAPICH; DAVIS, 1986), logo, nos carnívoros, o fígado fetal não possui atividade metabólica plena, e em consequência disso, não participa da degradação dos fármacos que são absorvidos pelo feto, aumentando as chances de ocorrer toxicidade devido maior disponibilidade das substâncias (ALVES *et al.*, 2020).

Embora o conceito de “barreira placentária” seja utilizado, é necessário salientar que existem diversos mecanismos de transporte e biotransformação realizados pela placenta, e estes fatores regem a transferência, tanto de nutrientes quanto de fármacos, através das membranas placentárias (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Alguns dos fatores que influenciam a transferência de fármacos pela placenta podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 – Fatores que influenciam a transferência de fármacos pela placenta

Fatores que influenciam a transferência placentária de fármacos
1- Espécie animal e tipo de placenta
2- Período da gestação
3- Aporte sanguíneo placentário
4- Capacidade funcional placentária
5- Tamanho do fármaco
6- Solubilidade lipídica do fármaco
7- Dose do fármaco
8- Duração da exposição ao fármaco
9- Grau de ionização do fármaco
10- Grau de ligação proteica do fármaco

Fonte: adaptado de Johnston, Kustritz e Olson (2001).

Muitos fármacos utilizados em fêmeas prenhes podem não produzir efeitos teratogênicos, especialmente quando administrados por um curto período de tempo e em doses moderadas. Logo, não quer dizer que por atingir a circulação fetal, necessariamente um xenobiótico irá produzir danos ao feto (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Porém, é importante ressaltar que a prescrição terapêutica às gestantes sempre deve ser realizada com cautela e com a consciência de que a transferência materno-fetal do fármaco muito provavelmente irá acontecer.

2.2 Terapêutica na cadela e gata gestantes

Diante da necessidade de administrar fármacos na fêmea gestante o médico veterinário geralmente se depara com um desafio, visto os possíveis efeitos teratogênicos que podem acontecer diante a utilização de certos fármacos, por exemplo. A tomada de decisão na prescrição de medicamentos para cadelas e gatas gestantes deve ser muito bem ponderada, pois o benefício da terapêutica deve sobressair aos possíveis efeitos prejudiciais ao feto e à própria fêmea.

Vale ressaltar que atualmente ainda existem poucos estudos disponíveis que investiguem o uso de fármacos nas espécies canina e felina gestantes. Este fato muito provavelmente se deve em função da dificuldade em realizar pesquisas nestas espécies, devido a questões éticas, muitas vezes sendo extrapolados dados de estudos realizados com outras espécies para tomadas de decisões.

Papich e Davis (1986) relataram diversos fármacos utilizados na medicina veterinária, e os classificaram conforme o risco de utilização durante a gestação. Esta classificação foi adaptada por Johnston, Kustritz e Olson (2001), e se deu da seguinte maneira:

Classe A: Fármacos seguros para uso durante a gestação. Não há relato de efeitos adversos em animais de laboratório ou mulheres, embora não haja estudos específicos para todos medicamentos comprovando a segurança na espécie canina e felina.

Classe B: Fármacos seguros se utilizados com cautela. Em animais de laboratório foram revelados alguns riscos, mas em cães e gatos são seguros, não gerando risco de malformação fetal.

Classe C: Fármacos com potencial risco ao feto. Devem ser usados com cautela e apenas como último recurso, quando o benefício da terapia ultrapassa o risco.

Classe D: Fármacos contraindicados para gestantes. Foi demonstrado que estes medicamentos causam malformações congênitas ou embriotoxicidade.

2.3 Antimicrobianos

Fármacos antimicrobianos são substâncias químicas usadas para combater os microorganismos (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), logo, são utilizados no tratamento de diversas enfermidades que acometem os animais. Os antimicrobianos podem ser divididos em inespecíficos e específicos (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e

alguns destes agentes serão descritos a seguir, visando sua atuação na prenhez de cadelas e gatas.

2.3.1 Antibacterianos

Assim como todas outras classes farmacológicas, o uso de antibacterianos na gestante deve ser realizado mediante imprescindibilidade do tratamento. Além disso, deve se levar em consideração as alterações fisiológicas ocorridas durante a gestação, já relatadas anteriormente, que podem levar à necessidade na alteração da dose medicamentosa prescrita, para garantir que o efeito terapêutico desejado seja alcançado e a toxicidade minimizada (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Diante o diagnóstico de uma infecção bacteriana ser confirmado, o médico veterinário deve tomar a decisão terapêutica mais adequada, priorizando em suas escolhas antibióticos relatados como seguros para uso na fêmea prenhe.

A classe de antimicrobianos considerada mais segura e de primeira escolha para uso durante a gestação é a dos betalactâmicos, que inclui as penicilinas e cefalosporinas. Os antibióticos betalactâmicos inibem a síntese da parede celular, logo, não possuem efeito tóxico nas células de mamíferos, que são eucarióticas (PAPICH; DAVIS, 1986). Além do pouco risco de gerarem danos fetais, os betalactâmicos possuem baixa transferência placentária (REBUELTO; LOZA, 2010). Alguns exemplos de penicilinas e cefalosporinas comumente utilizadas na rotina veterinária de pequenos animais podem ser verificados no Quadro 1. Como alternativa a pacientes alérgicos à classe dos betalactâmicos estão os macrolídeos, como a eritromicina; e também as lincosamidas, como clindamicina e lincomicina (REBUELTO; LOZA, 2010), que também estão na classificação A de risco de uso durante a prenhez (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Quadro 1 – Classificação do risco de uso durante a gestação: antibióticos

Classificação do risco de uso de antibióticos na cadela e gata gestantes*			
A	B	C	D
Ampicilina	Sulfonamidas	Cloranfenicol	Ciprofloxacino
Amoxicilina	Sulfadiazina + trimetoprim	Gentamicina	Doxiciclina
Amoxicilina + ácido clavulânico	Trimetoprim	Metronidazol	Enrofloxacino
Cefalexina		Tobramicina	Estreptomicina
Cefalotina			Tetraciclina
Clindamicina			
Eritromicina			
Lincomicina			

Fonte: adaptado de Alves *et al.* (2020).

* Classe A, fármacos seguros para uso durante a gestação,

Classe B, fármacos seguros se usados com cautela, por curto período de tempo;

Classe C, fármacos com potencial risco ao feto, devem ser utilizados como último recurso;

Classe D, fármacos contraindicados para gestantes.

O uso de sulfonamidas deve ser feito com cautela durante a prenhez, pois fármacos desta classe competem com os sítios de ligação da bilirrubina no feto, podendo levar a uma icterícia neonatal (PAPICH; DAVIS, 1986). Entretanto, segundo estudos mais recentes, medicamentos deste grupo demonstraram ter efeitos teratogênicos em experimentos com ratos, porém o mesmo efeito não foi relatado em cães e gatos, sendo selecionados para o grupo B de risco de uso na gestação de cadelas e gatas, com a ressalva de não se realizar terapias de longo prazo (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Os antibacterianos aminoglicosídeos atravessam rapidamente a placenta podendo causar danos ao nervo auditivo fetal (LEE, 2009), logo, devem ser evitados por sua associação à ototoxicidade e também à nefrotoxicidade (PAPICH; DAVIS, 1986). A estreptomicina, em particular, é contraindicada durante a gestação, sendo determinada como antibiótico classe D para utilização na prenhez, devido sua comprovada toxicidade ao ouvido fetal (REBUELTO; LOZA, 2010). Já aminoglicosídeos como a gentamicina e tobramicina são considerados de menor risco, mas sendo indicado seu uso apenas como último recurso (JOHNSTON;

KUSTRITZ; OLSON, 2001), e nestes casos, a concentração no soro materno deve ser monitorada com cuidado e a dose ajustada, se necessário (LEE, 2009). Assim como a gentamicina e a tobramicina, o cloranfenicol, medicamento da classe dos anfenicóis, é considerado como de potencial risco ao feto, pois pode diminuir a síntese de proteínas na medula óssea do mesmo (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Em humanos, é relatado que o uso de cloranfenicol durante a gestação pode levar ao desenvolvimento da síndrome do bebê cinzento, visto que o concepto não é capaz de metabolizar com eficácia este fármaco, levando ao aumento da concentração sérica do mesmo. Isto pode desencadear no recém-nascido o surgimento de sintomas como palidez, cianose, distensão abdominal e até mesmo óbito (BRASIL, 2008; BARBALHO *et al.*, 2019).

O metronidazol, um nitroimidazólico que age no DNA bacteriano, deve ser utilizado com cautela em animais prenhes, apesar de não terem sido observadas anomalias fetais em cães e gatos submetidos ao tratamento, nas doses recomendadas (PAPICH, 2012). Via de regra, é um fármaco que deve ser evitado durante as três primeiras semanas de gestação (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Os antibióticos tetraciclínicos, por terem amplo espectro de ação, são utilizados para tratar uma variedade de infecções nos animais, porém, são contraindicados para gestantes devido suas chances de causarem toxicidade, tanto na mãe, quanto no feto (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001; PAPICH, 2012). Por serem lipossolúveis, possuem passagem transplacentária. Devido à capacidade que as tetraciclinas, como a doxiciclina, têm em se ligar ao cálcio, o uso destes compostos pode prejudicar o desenvolvimento ósseo e dental do feto (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

As fluoroquinolonas, como ciprofloxacino e enrofloxacino, inibem a DNA girase da bactéria e apresentam alta afinidade por cartilagem, principalmente a imatura, e ossos. Esta classe de antibacterianos tem seu uso contraindicado durante a prenhez, devido aos efeitos adversos que pode causar, dentre eles, os danos na cartilagem articular de animais imaturos e fetos, resultando em artropatias articulares, e esta sensibilidade é relatada ser maior na espécie canina (LEE, 2009). Também foram descritos outros efeitos adversos das fluoroquinolonas, quando utilizadas por longos períodos, como convulsões, fotofobia e toxicidade ocular (REBUELTO; LOZA, 2010). Ainda, estudos em animais de laboratório indicaram que algumas fluoroquinolonas podem causar efeitos teratogênicos, logo, sendo um grupo de antibióticos contraindicado para animais em fase de crescimento, assim como em fêmeas prenhes (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

2.3.2 Antifúngicos

Infecções fúngicas podem ser mais comuns em pacientes gestantes quando comparadas aos animais não prenhes, devido ao seu estado imunológico alterado (WIEBE; HOWARD, 2009). A maioria dos fármacos antifúngicos possui a capacidade de atravessar a barreira placentária (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), sendo, portanto, um grupo de fármacos que deve ter seu uso sistêmico evitado durante a gestação. Formulações de administração tópica devem ser primariamente consideradas, quando possível, como alternativas numa prescrição terapêutica que visa tratamento de infecções fúngicas em fêmeas prenhes. Isto se deve em razão de que, em comparação com agentes orais ou parenterais, os fármacos tópicos têm limitações quanto a sua absorção e são considerados mais seguros, entretanto, sua utilização durante a prenhez também deve ser realizada com cautela (PATEL; SCHWARTZ; LAMBERT, 2017). Diversas reações adversas são relatadas diante da administração de antifúngicos, porém estes efeitos podem variar conforme o princípio ativo utilizado.

Dentre os antifúngicos disponíveis na terapêutica aplicada em pequenos animais, o fármaco que se apresenta aparentemente seguro para uso durante a gestação é o imidazólico miconazol, quando utilizado de forma tópica (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001; SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). O também composto imidazólico cetoconazol, apesar de possuir amplo espectro de ação (PAPICH, 2012), pode gerar reações adversas tanto na mãe, quanto no feto. Em animais de laboratório foi demonstrado que o uso de cetoconazol provoca efeitos teratogênicos e embriotóxicos. Além disso, também há relatos que cadelas tratadas com este fármaco durante a gestação apresentaram fetos mumificados e abortos, desta maneira, o uso de cetoconazol durante a prenhez deve ser evitado. De forma geral, os felinos têm demonstrado maior sensibilidade aos efeitos tóxicos deste composto que os cães (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Ainda, o cetoconazol pode ser considerado antiandrogênico, por reduzir as concentrações de alguns hormônios nos animais, incluindo a inibição da síntese de estrogênio, podendo levar a efeitos indesejáveis durante a prenhez (PAPICH, 2012).

Ainda no grupo dos antifúngicos azólicos podemos citar o itraconazol, um composto triazólico que embora seja mais tolerado que o cetoconazol, também gera efeitos colaterais (PAPICH, 2012). Este antifúngico é altamente lipofílico, atravessando a barreira placentária em doses elevadas, podendo produzir efeitos embriotóxicos e teratogênicos, também

causando a toxicidade maternal; logo, não é recomendado o uso do itraconazol durante o período gestacional (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

Outro medicamento da classe dos triazóis é o fluconazol, utilizado para tratamento de infecções fúngicas sistêmicas e também de dermatofitoses, e se destaca por atingir altas concentrações no sistema nervoso central, ao contrário dos outros compostos azólicos (PAPICH, 2012). Em altas doses tem provocado anormalidades fetais em ratos (PAPICH, 2012), e apesar de ainda não haver dados relativos à segurança do uso de fluconazol durante a gestação em cadelas e gatas, o uso deste medicamento deve ser evitado em animais prenhes (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

Cabe destacar que o uso dos antifúngicos azólicos também pode levar a modificações farmacodinâmicas que podem afetar diretamente a terapêutica na fêmea prenhe que utilize estas substâncias. Fármacos como cetoconazol, itraconazol e fluconazol inibem as enzimas do citocromo P-450 do fígado, podendo levar à alteração de enzimas hepáticas. Esta modificação na biotransformação hepática pode inibir o metabolismo de outros fármacos, como de anticonvulsivos e da ciclosporina, por exemplo (PAPICH, 2012), sendo necessário, em alguns casos, ajustes de doses.

Dentre os antibióticos com ação antifúngica podemos citar os poliênicos, como a anfotericina B, que apesar de exercer ação contra a maioria dos fungos, também apresenta diversos efeitos adversos, como a alta nefrotoxicidade dose-dependente (PAPICH, 2012). Este fármaco atravessa prontamente a placenta (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e seu uso durante a prenhez é considerado apenas para tratamento de doenças fatais, como último recurso (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Outro antibiótico com atividade antifúngica é a griseofulvina, um não poliênico que age contra dermatófitos, porém, seu uso tem sido substituído por fármacos azólicos na maioria dos casos (PAPICH, 2012). Isto se deve ao fato de a griseofulvina causar muitas reações adversas, principalmente em gatos, incluindo a teratogenicidade (PAPICH, 2012), sobretudo quando administrada no primeiro terço da gestação (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Visto seu potencial em causar malformações esqueléticas e cerebrais em felinos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), o uso da griseofulvina em animais prenhes é totalmente contraindicado (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

2.4 Analgésicos e anestésicos

A administração de medicamentos que visam o manejo da dor pode se fazer necessária durante a gestação diante situações que exijam tal conduta, como traumas, lesões, procedimentos cirúrgicos ou controle de dor crônica, por exemplo. Embora existam protocolos analgésicos e anestésicos recomendados para uso em cesarianas que não demonstrem efeitos adversos aparentes, ainda há pouca informação disponível sobre o uso prolongado de fármacos que têm como finalidade o tratamento da dor nas espécies canina e felina gestantes (MATHEWS, 2008).

Os analgésicos de escolha durante a prenhez devem ser aqueles que levem a uma adequada analgesia na mãe e a mínimos efeitos adversos no feto. Visando estes objetivos, fármacos que possuem baixa absorção sistêmica e rápida excreção devem ser preconizados, assim como substâncias que possuem mecanismo de ação reversível diante administração de seus respectivos antagonistas (ALVES *et al.*, 2020).

Os fármacos opioides têm sido considerados os analgésicos de escolha para uso em gestantes. Entretanto, deve-se ressaltar que a utilização desses durante a prenhez deve ser a curto prazo (MATHEWS, 2008), a fim de evitar a manifestação de certos efeitos relatados após terapia prolongada, como aumento da incidência de neonatos com baixo peso e desenvolvimento de problemas comportamentais na mãe. Estes efeitos foram observados em animais de laboratório e também em mulheres (DI GIULIO *et al.*, 1995), assim como a manifestação de depressão respiratória neonatal, após administração no segundo e terceiro trimestres de gestação (LEE, 2009). Contudo, a necessidade do uso crônico de opioides durante a prenhez é rara em pequenos animais. Esta classe de analgésicos é frequentemente utilizada na medicina veterinária para controlar a dor associada à cesariana (MATHEWS, 2008).

Dentre os opioides utilizados em procedimentos cirúrgicos obstétricos em cadelas e gatas podemos citar fentanil, meperidina, metadona, morfina e tramadol, em ordem crescente de duração de ação, e a escolha do agente que será utilizado passa por este mesmo critério (RAFFE; CARPENTER, 2007). A administração de opiáceos pode gerar reações adversas na fêmea, tais como bradicardia, sedação e depressão respiratória (PAPICH, 2012), e estes efeitos também podem ser observados no neonato logo após o parto, devido ao fato de analgésicos opioides cruzarem rapidamente a placenta (RAFFE; CARPENTER, 2007). Uma das principais vantagens na utilização dos opioides e que justificam seu uso durante cesarianas em animais de companhia é que fármacos antagonistas estão disponíveis para

reverter seus efeitos, se necessário (RAFFE; CARPENTER, 2007). A naloxona é capaz de antagonizar todos receptores opioides (PAPICH, 2012), e tem se mostrado segura quando administrada aos filhotes poucos minutos após o nascimento (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Nos casos em que recém-nascidos, devido à utilização de opiáceos durante uma cesariana, apresentem sinais clínicos que indiquem depressão cardiorrespiratória, é indicada uma gota de naloxona via sublingual para reverter estes efeitos. Quando a necessidade do uso do antagonista se dá para reverter efeitos opiáceos depressores observados na fêmea, a recomendação é de que a naloxona deva ser administrada lentamente via intravenosa, até que a resposta clínica desejada seja alcançada (MATHEWS, 2008). Diante estas características, os analgésicos opioides estão categorizados na classe B do risco de uso de fármacos durante a gestação.

Medicamentos sedativos e tranquilizantes costumam ser indicados em protocolos anestésicos de cães e gatos, porém, em cesarianas, algumas classes devem ser administradas apenas diante notória necessidade, como em casos em que parturientes apresentem comportamento de extrema apreensão e excitação (RAFFE; CARPENTER, 2007). Fenotiazínicos como a acepromazina devem ser evitados a curto prazo, pois podem produzir depressão do sistema nervoso central neonatal (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). A administração de xilazina, um agonista alfa₂-adrenérgico, pode induzir depressão respiratória e circulatória materna e fetal (RAFFE; CARPENTER, 2007), e apesar de existirem antagonistas que possam reverter seus efeitos indesejáveis, é recomendado que o uso deste fármaco deva ser feito com cautela em fêmeas prenhes (PAPICH, 2012). Benzodiazepínicos como diazepam e midazolam, além de serem indicados como anticonvulsivantes, também podem ser prescritos em protocolos anestésicos devido sua ação sedativa (PAPICH, 2012); porém, seu uso em animais prenhes é contraindicado, pois além da possível indução de depressão neonatal que pode ser desencadeada após utilização destes fármacos durante uma cesariana, por exemplo (RAFFE; CARPENTER, 2007), também foi relatada sua associação com efeitos teratogênicos em camundongos, ratos e humanos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Anestésicos gerais injetáveis costumam ser utilizados durante cesarianas para indução do plano anestésico na parturiente. O tiopental, um barbitúrico de ação ultracurta (PAPICH, 2012), atravessa a placenta rapidamente podendo causar efeitos depressores fetais dose-dependentes (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Embora seja eliminado rapidamente da circulação neonatal (RAFFE; CARPENTER, 2007), o tiopental, assim como os outros fármacos barbitúricos, não é recomendado como agente de indução em cesarianas

ou em fêmeas no final da prenhez, devido o grau severo de depressão respiratória neonatal que podem causar (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Estudos têm indicado a inclusão de propofol em protocolos de anestésias gerais para cesarianas, devido características farmacológicas que favorecem sua utilização na fêmea prenhe, como sua ampla distribuição e rápida metabolização no organismo da gestante e também por ser rapidamente eliminado da circulação neonatal (RAFFE; CARPENTER, 2007). Além disso, apesar de atravessar a barreira placentária, não há relatos de que o propofol promova efeitos teratogênicos ou depressão relevante que inviabilize os fetos (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Assim como o propofol, o etomidado é um anestésico geral não barbitúrico, porém, devido aos efeitos adversos observados após seu uso, a indicação deste fármaco fica restrita a cães e gatos cardiopatas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

A cetamina é um agente anestésico dissociativo que além de sedação de curta duração também produz moderada analgesia (PAPICH, 2012). Há indícios de que o uso da cetamina na cadela prenhe possa estar associado à elevação do risco neonatal em manifestar sinais como depressão respiratória, apneia, redução da vocalização e também aumento da mortalidade ao nascimento (RAFFE; CARPENTER, 2007). É relatado o aumento da pressão intrauterina e conseqüente indução de parto prematuro quando este fármaco é utilizado em cesarianas (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), embora este efeito varie dependendo do estágio da gestação (MATHEWS, 2008). Nenhum efeito teratogênico foi observado quando administradas doses anestésicas em animais de laboratório e cadelas parturientes (MATHEWS, 2008), diante disso, o uso na paciente gestante se mostra provavelmente seguro (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Agentes inalatórios costumam ser utilizados na indução ou manutenção do plano anestésico em procedimentos cirúrgicos de pequenos animais. Estas substâncias atravessam a placenta prontamente, devido ao rápido equilíbrio materno-fetal que fármacos voláteis propiciam. Logo, o grau de depressão gerado no feto é proporcional à profundidade anestésica em que a mãe se encontra. O isoflurano costuma ser o fármaco inalatório preconizado para cesarianas, pois propicia indução e recuperação mais rápidas quando comparado aos demais anestésicos inalatórios (RAFFE; CARPENTER, 2007), demonstrando-se provavelmente seguro para uso durante a gestação. Já o halotano deve ter seu uso evitado durante cesarianas, diante relatos de sangramentos uterinos excessivos ocorridos diante sua administração (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Anestésicos locais como a lidocaína são frequentemente utilizados em técnicas de analgesia regionais, como na anestesia peridural (RAFFE; CARPENTER, 2007). Também é

um fármaco que possui propriedades antiarrítmicas, e quando administrado com este intuito pela via intravenosa pode desencadear problemas cardíacos no feto (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Contudo, todos anestésicos locais parecem ser seguros para uso durante a prenhez quando utilizados para bloqueios locais ou anestesia epidural (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

É importante lembrar que as características específicas que tornam um fármaco um excelente agente anestésico são as mesmas que facilitam a transferência placentária do mesmo e a depressão neonatal a curto prazo (RAFFE; CARPENTER, 2007). Portanto, da mesma maneira que nos medicamentos analgésicos, a decisão terapêutica para utilização destes agentes durante a gestação deve ser tomada seguindo critérios rigorosos, que preconizem a redução da manifestação dos efeitos adversos na cadela e na gata e em sua respectiva prole.

2.5 Anticonvulsivantes

A terapia anticonvulsivante costuma ser indicada quando o padrão ou a frequência das crises convulsivas estiver interferindo na vida do paciente (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). A administração de fármacos que atuam no controle dessa sintomatologia pode se fazer necessária também durante a prenhez, visto que ataques epiléticos frequentes e não controlados podem causar aborto, hemorragia intracraniana e parto prematuro (LEE, 2009), além da possibilidade de crises generalizadas maternas desencadearem hipóxia fetal com bradicardia e dano cerebral (LEE, 2009; MOUSSA *et al.*, 2015). Logo, diante de casos em que o animal prenhe apresente distúrbios convulsivos que requeiram intervenção farmacológica, é importante que a terapêutica seja continuada durante toda gestação, a fim de evitar os riscos gerados pelo estado epilético (PAPICH; DAVIS, 1986).

A escolha do anticonvulsivante que será administrado na paciente gestante deve ser cautelosa, pois alguns fármacos antiepiléticos estão mais associados à formação de anomalias congênitas do que outros (TOMSON; BATTINO; PERUCCA, 2019). Além disso, foi relatado que os níveis plasmáticos de anticonvulsivantes estabelecidos tendem a diminuir conforme a gestação avança (MATAR *et al.*, 1999), logo, o médico veterinário deve estar ciente da possibilidade destes fármacos atingirem concentrações subterapêuticas na mãe, o que pode gerar um aumento da frequência de convulsões durante a prenhez (PAPICH; DAVIS, 1986).

O fenobarbital é um barbitúrico de ação prolongada, amplamente utilizado como fármaco de escolha para tratar distúrbios convulsivos em cães e gatos (PAPICH, 2012). Os principais efeitos colaterais associados à substância envolvem sedação, polidipsia e polifagia (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Ainda, é um agente que pode elevar enzimas hepáticas, de maneira dose-dependente (PAPICH, 2012). Quando administrado durante a prenhez, o fenobarbital pode levar a hemorragias no recém-nascido, mas aparenta ser mais seguro que os demais anticonvulsivantes, sendo considerado um fármaco de risco B para uso durante a gestação canina e felina (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O diazepam é considerado o anticonvulsivante de eleição em casos de emergência, devido sua rápida atuação no sistema nervoso central após administração intravenosa (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Além disso, é um benzodiazepínico que possui ação sedativa, podendo ser empregado em protocolos anestésicos (PAPICH, 2012), porém sua utilização na fêmea prenhe é contraindicada devido sua associação a efeitos teratogênicos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001) e também pela possibilidade de induzir depressão neonatal (PAPICH; DAVIS, 1986), como relatado na seção 2.4.

Outros fármacos anticonvulsivantes empregados na medicina veterinária como a fenitoína, a primidona e o ácido valproico, são classificados na categoria C de utilização durante a prenhez, devida a associação destes ao desenvolvimento de anomalias congênitas (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Cabe salientar que a terapêutica anticonvulsivante na prenhez é particularmente desafiadora (MOUSSA *et al.*, 2015), ficando a cargo do médico veterinário a indicação do fármaco mais adequado para o animal gestante, garantindo um tratamento seguro para a paciente, assim como para sua progênie.

2.6 Anti-inflamatórios

Os medicamentos anti-inflamatórios costumam ser amplamente utilizados na medicina veterinária (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002), pois exercem diversas funções terapêuticas que justificam a indicação destes fármacos aos animais, quando necessário. Em contrapartida, também são substâncias que podem gerar efeitos colaterais de grande relevância clínica sob certas condições, que englobam a farmacodinâmica desta classe associada às particularidades de cada paciente. Logo, é importante que o médico veterinário tenha conhecimento sobre o mecanismo de ação dos diferentes anti-inflamatórios, para realizar uma adequada avaliação e escolha crítica no momento da prescrição (ALVES *et al.*,

2020), principalmente quando se está tratando pacientes com características singulares, como no caso das fêmeas gestantes.

Os anti-inflamatórios atuam em etapas da via do ácido araquidônico, inibindo a liberação de prostaglandinas (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). As prostaglandinas (PGs) exercem influência sobre amplas funções biológicas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017) e são liberadas mediante condições fisiológicas e patológicas, além de serem sintetizadas por praticamente todas as células dos mamíferos (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). O processo inflamatório ocorre quando há estímulo para liberação de ácido araquidônico, que acontece mediante atuação da enzima fosfolipase A₂. Em seguida, ocorre o processo de degradação deste ácido, através da ação de enzimas como as ciclo-oxigenases (COX) e as lipoxigenases, que são mediadores químicos fundamentais para origem dos eicosanoides, como as PGs e também os tromboxanos (TXs) e a prostaciclina (PGI), por exemplo (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) atuam inibindo, principalmente, as COX. A COX-1 leva, preferencialmente, à formação de produtos relacionados com reações fisiológicas renais, gastrointestinais e vasculares (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), incluída a homeostase tecidual (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Já a COX-2 está mais relacionada à formação de eicosanoides que atuam em eventos inflamatórios, algícos, térmicos e também antitrombóticos. Mais recentemente foi relatada a existência da COX-3 em cérebro de cães, e os fármacos que atuam prioritariamente na inibição desta enzima, como dipirona e paracetamol, costumam ter efeitos anti-inflamatórios reduzidos, prevalecendo a ação antitérmica e a analgésica (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) ou corticoides inibem principalmente a ação da enzima fosfolipase A₂, por meio da liberação de lipomodulina-1, que é um mediador proteico, e, como consequência, acarreta na parcial ou total redução da liberação dos eicosanoides (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002).

É relatado que o uso de anti-inflamatórios no período gestacional possa levar à redução da síntese de PGs durante a vida fetal, podendo provocar alterações na adaptação à vida extrauterina, gerando riscos ao neonato (ALVES *et al.*, 2020). Ainda há poucos estudos que relatem especificamente sobre a segurança do uso desta classe farmacológica e seus respectivos efeitos adversos nas gestantes canina e felina (MATHEWS, 2008), sendo muitas vezes extrapolados dados oriundos de pesquisas realizadas com outras espécies para servir como base informativa.

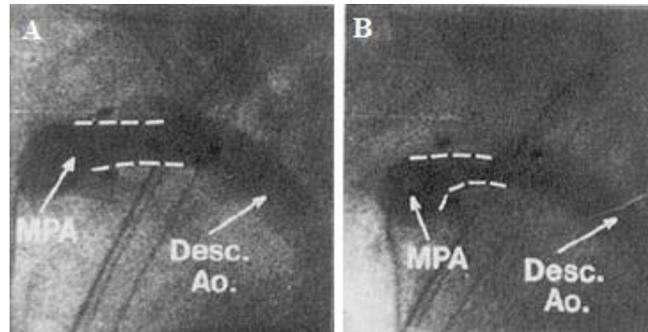
2.6.1 Anti-inflamatórios não esteroidais

A administração de AINEs durante a prenhez tem potencial de acarretar efeitos adversos maternos e fetais. As reações relacionadas à mãe incluem o prolongamento da gestação e do parto (OSTENSEN, 1998), enquanto que no feto e no recém-nascido são relatados casos de vasoconstrição do ducto arterioso, hipertensão arterial pulmonar e inibição da agregação plaquetária (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). A passagem transplacentária foi demonstrada para diversos fármacos desta classe, como salicilatos, indometacina, naproxeno e diclofenaco (OSTENSEN, 1998).

Também são descritas outras complicações decorrentes do uso de AINEs na gestação, como insuficiência renal transitória, o que pode diminuir o débito urinário fetal e levar a oligodrômio. Ressalta-se a importância da COX-2 na maturação do rim embriológico, logo, a transferência placentária de AINEs pode interromper a nefrogênese fetal (MATHEWS, 2008).

Por reduzirem a produção de PGs, que são substâncias responsáveis pela regulação de processos vasodilatadores, os AINEs, se utilizados durante a prenhez, podem levar ao fechamento prematuro do ducto arterioso (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Isto ocorre porque há indícios que algumas PGs, como a PGE e a PGF, estão envolvidas na regulação da resistência vascular deste ducto, que é um vaso indispensável para adequada circulação sanguínea fetal (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002) e também para o desenvolvimento do lado direito do coração do feto (BROADDUS; TILLSON, 2019). Em decorrência deste processo ocorrem outras alterações, como hipertensão arterial pulmonar fetal, podendo ainda resultar em falência cardíaca ao nascimento devido alterações valvulares, como insuficiência de tricúspide (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Em estudo que visava avaliar a vasoatividade in útero do ducto arterioso de cordeiros, foi observado, após administração intravenosa de indometacina, que o shunt fetal encurtou de 3 a 10% durante a constrição gerada pelo fármaco (FRIEDMAN *et al.*, 1983), como é possível visualizar em exame angiográfico realizado (Figura 1). A maioria dos relatos consultados cita que a vasoconstrição ductal é cessada após a interrupção do tratamento anti-inflamatório materno (OSTENSEN, 1998). Na medicina humana, o tratamento não cirúrgico de persistência do ducto arterioso no paciente pediátrico pode ser realizado através da administração de inibidores da síntese de PGs, como indometacina e ibuprofeno, por exemplo, para estimular o fechamento natural do vaso (BROADDUS; TILLSON, 2019), reforçando a tese de que a utilização de AINEs pode compelir para o fechamento do ducto arterioso.

Figura 1 – Estudo angiográfico fetal realizado durante administração intravenosa de indometacina em feto de ovelha



Ducto arterioso (delineado em branco) mostrado antes (**A**) e 30 minutos após (**B**) a administração de indometacina via intravenosa. MPA: artéria pulmonar principal; Desc. Ao.: aorta descendente. Fonte: adaptado de Friedman *et al.* (1983).

Alterações na hemostasia também são descritas como consequência do uso indiscriminado de AINEs na gestação, devido à sua interferência na liberação de PGs e TXs, refletindo na adesividade e agregação plaquetária (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Alterações hemodinâmicas fetais que se estendem até o período neonatal podem predispor a sangramentos, incluindo hemorragias cerebrais (MATHEWS, 2008). Estudos indicam que o principal AINE associado a anormalidades fetais relacionadas à coagulação sanguínea é a aspirina. A administração de altas doses deste salicilato, próxima ao momento do parto, demonstrou prolongar o tempo gestacional, além de acarretar em hemorragia intraventricular e acidose neonatal (OSTENSEN, 1998). A aspirina é rapidamente transferida da mãe ao feto através da barreira placentária, podendo ser encontradas altas concentrações deste fármaco no neonato. Também foi demonstrado que a ingestão de aspirina antes do parto está associada a alterações na homeostase sanguínea do recém-nascido, sendo observados sinais como equimoses, petéquias, hemorragias subconjuntivais e outras hemorragias internas (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Ainda, é relatado que a espécie felina é mais suscetível à intoxicação por salicilato, dada sua lenta eliminação (PAPICH, 2012), sendo mais um fator de risco a ser considerado no momento da prescrição deste fármaco.

A indução da COX-2 é necessária para ovulação e subsequente implantação do embrião, logo, o uso de AINEs em fêmeas reprodutoras deve ser evitado. Foi demonstrada uma elevada taxa de aborto em mulheres expostas à aspirina e a outros AINEs por sete dias ou mais, porém, o mesmo resultado não foi observado naquelas que relataram uso apenas de paracetamol. Isso provavelmente se deve ao fato de o paracetamol possuir um mecanismo de

ação diferente da maioria dos AINEs (MATHEWS, 2008), sendo considerado, assim como a dipirona, um inibidor da COX com fraca ação anti-inflamatória (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

Ainda são pouco conhecidos os efeitos adversos potenciais de AINEs mais recentemente aprovados para uso veterinário, como meloxicam, firocoxibe e ácido tolfenâmico, por exemplo, em cadelas e gatas prenhes. Portanto, sugere-se que a administração destes fármacos seja indicada apenas em dose única após cesariana (MATHEWS, 2008).

É necessário lembrar que a dose administrada, a duração do tratamento e o período gestacional são variáveis importantes na determinação das reações adversas causadas pelo uso de AINEs durante a prenhez (OSTENSEN, 1998). Caso seja extremamente necessária a indicação terapêutica desta classe farmacológica no período gestacional, o mais indicado é optar pelo curto intervalo de utilização e em fêmeas preferencialmente normovolêmicas e normotensas (ALVES *et al.*, 2020).

2.6.2 Anti-inflamatórios esteroidais

A utilização de corticosteroides como cortisona, dexametasona e betametasona durante a prenhez tem sido associada ao aumento da incidência de fenda palatina e outras malformações congênitas. Além disso, também são fármacos que podem induzir ao parto prematuro e aborto em cães (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Zone *et al.* (1995) relatam que a dexametasona é indicada para interrupção de prenhez indesejada em cadelas, e o mecanismo envolvido neste processo é a indução da luteólise e retirada do suporte de progesterona. Este processo é desencadeado pela estimulação do corticoide ao aumento luteolítico da PGF₂-alfa endógena, mimetizando o que ocorre normalmente no momento do parto. Ainda, Papich e Davis (1986) mencionam que a dexametasona demonstrou causar reabsorção fetal e/ou aborto quando administrada a fêmeas da raça beagle prenhes.

Alterações ósseas são sugeridas mediante administração de AIEs na gestação. É descrito que as PGs estimulam a replicação de osteoblastos e a formação óssea. Também foi relatada proliferação periosteal em cães que receberam PGE₁ para estudo de seus efeitos nesta espécie (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Logo, ao inibirem a enzima fosfolipase A₂, os AIEs podem estimular o desenvolvimento de malformações congênitas como fenda palatina, por exemplo (PAPICH; DAVIS, 1986).

Os glicocorticoides influenciam o metabolismo ósseo através da regulação que exercem sobre os íons cálcio e fósforo (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Ao aumentarem a reabsorção óssea e reduzirem a atividade geradora da matriz óssea pelos osteoblastos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), um dos efeitos indesejados causados por esta classe é a osteoporose (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Ainda, em estudos experimentais em ratos, a administração de dexametasona em grupos de fêmeas gestantes gerou fetos com menor peso quando comparados com grupo não tratado, assim como alta taxa de mortalidade e fenda palatina (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). A prednisolona, diante doenças graves e na ausência de alternativas adequadas, é um fármaco que pode ser considerado para uso na gestação, embora recomende-se grande cuidado na sua utilização visto a associação dos corticosteroides com os diversos efeitos adversos peculiares a essa classe de fármacos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Ainda há escassas informações sobre a abordagem anti-inflamatória e analgésica em animais gestantes disponíveis na literatura (MATHEWS, 2008), e, até que se obtenha mais conhecimento sobre os efeitos metabólicos, hematológicos e hemodinâmicos gerados nos fetos, neonatos e gestantes canina e felina diante administração destes fármacos, a indicação terapêutica deve ser realizada com muita cautela (FONSECA; VILORIA; REPETTI, 2002). Desta maneira, pode se evitar a seleção inadequada de substâncias que podem induzir a diversas complicações na vida pré- e pós-natal. Alguns exemplos de malformações congênitas em pequenos animais que podem ser desencadeadas pelo uso de anti-inflamatórios durante a gestação podem ser observados na Figura 2.

Figura 2 – Exemplos de efeitos congênitos que podem ser desencadeados diante utilização de anti-inflamatórios durante a gestação de cadelas de gatas



A: Fenda palatina observada durante necrópsia em feto canino. **B:** Defeitos fetais notados em neonato canino no momento da ressuscitação. **C:** Grande congestão leptomeníngea e hemorragia em filhote canino natimorto. Fonte: adaptado de Gill (2001); Johnston, Kustritz e Olson (2001); Löhr (2011).

2.7 Antineoplásicos e imunomoduladores

A terapia antineoplásica é uma prática cada vez mais comum na medicina veterinária, principalmente na clínica de cães e gatos. Estudos relatam que o tratamento de câncer em animais vem obtendo sucesso em diversos casos, e que a quimioterapia pode ser efetiva no controle tumoral, proporcionando melhora na qualidade de vida e maior tempo de sobrevivência ao paciente (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Embora o câncer raramente implique em complicações diretas para gestação, sua ocorrência prejudica o bem-estar materno e fetal (BOIKE *et al.*, 1989).

A maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia atua interferindo na síntese de DNA e RNA, inibindo a multiplicação ou levando à morte celular (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Entretanto, este efeito não ocorre exclusivamente nas células malignas (DE NARDI; REIS FILHO; VIÉRA, 2016), sendo que grande parte dos agentes antineoplásicos também atua nas células normais, principalmente naquelas que estão em constante divisão. Além disso, convém lembrar que a dose efetiva desses fármacos é muito próxima da dose tóxica máxima tolerada pelo organismo (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Cabe ressaltar que o tecido fetal se divide rapidamente, logo, o tratamento com quimioterápicos durante a prenhez pode afetar adversamente o feto (BOIKE *et al.*, 1989). Ainda, as alterações fisiológicas apresentadas pela paciente grávida podem interferir na capacidade da fêmea em absorver, metabolizar e eliminar substâncias citotóxicas (WIEBE; SIPILA, 1994).

Segundo Papich e Davis (1986), todos agentes antineoplásicos, quando utilizados durante a gestação canina e felina, podem levar à morte fetal e anomalias no concepto. A ciclofosfamida, um alquilante usado, principalmente, como adjuvante na terapia quimioterápica (PAPICH, 2012), é conhecida por causar efeitos congênitos quando administrada durante o período de organogênese (BRIGGS; FREEMAN, 2015) e seu uso em ratos no primeiro dia de gestação produziu anomalias neonatais como fenda palatina (WIEBE; SIPILA, 1994). A terapia com ciclofosfamida durante a prenhez pode causar malformações e retardo no crescimento fetal, além de aborto e efeitos tóxicos no neonato, sendo considerado um fármaco teratogênico e embriotóxico para diferentes espécies, como camundongos, ratos, coelhos e macacos (DRUGS.COM, 2020). O antimetabólito metotrexato, devido aos seus efeitos embriotóxicos (LEE, 2009), tem sido usado na indução do aborto, sendo contraindicado para fêmeas prenhes (PAPICH, 2012). A vincristina é o fármaco antineoplásico mais utilizado na medicina veterinária, tendo como uma de suas indicações o

tratamento de tumor venéreo transmissível (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e é relatada como teratogênica em camundongos e macacos em doses que não causam toxicidade materna (BRIGGS; FREEMAN, 2015).

Johnston, Kustritz e Olson (2001) relatam que a maioria dos quimioterápicos utilizados na clínica de pequenos animais é capaz de produzir malformações em recém-nascidos ou embriotoxicidade. Desta maneira, são categorizados na classe C de risco de utilização durante a prenhez de cadelas e gatas fármacos como ciclofosfamida, clorambucila, metotrexato, vincristina e doxorubicina, devendo ser administrados apenas como último recurso, quando o benefício da terapia ultrapassa o risco.

Devido ao avanço no diagnóstico de doenças imunes, associado ao aumento da longevidade de cães e gatos e conseqüente maior ocorrência de neoplasias nestes animais, o uso de agentes imunomoduladores vem se tornando mais comum na terapêutica veterinária (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Hormônios esteroidais, como os glicocorticoides, tal qual a prednisona, são indicados quando há necessidade de terapia imunossupressora, devido apresentarem citotoxicidade para células neoplásicas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e alguns dos efeitos adversos descritos pelo uso de AIEs na gestação foram relatados na seção 2.6.2 do presente trabalho.

Assim como os glicocorticoides, os fármacos inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina e pelo tacrolimo, atuam como agentes imunossupressores (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). A ciclosporina costuma ser indicada no tratamento de ceratoconjuntivite seca em cães e também para controle de dermatites atópicas em felinos e caninos (PAPICH, 2012), além de ser utilizada com frequência para tratamento de rejeição de órgãos transplantados (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Estudos demonstraram que fêmeas prenhes de camundongos expostas à ciclosporina A tiveram suas taxas de implantação e de sobrevivência fetal reduzidas (GROTH *et al.*, 2010). Resultados semelhantes foram descritos diante administração do imunossupressor em coelhas gestantes, além de desencadear outros efeitos adversos observados no recém-nascido, como retardo no crescimento e redução do número de néfrons, demonstrando que, mesmo em doses terapêuticas, a curta exposição in útero à ciclosporina pode ser tóxica para os rins em desenvolvimento (TENDRON *et al.*, 2003). Slabiak-Blaz *et al.* (2015) ainda salientam que, ao prejudicar a nefrogênese, a utilização de ciclosporina durante a gestação pode predispor à doença renal crônica e hipertensão na vida extrauterina. Portanto, sua administração é contraindicada em animais gestantes (PAPICH, 2012).

Agentes imunoestimulantes podem atuar no tratamento curativo ou preventivo de doenças que debilitam o sistema imune, e alguns antiparasitários como o levamisol e a ivermectina são indicados com este intuito (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Os efeitos colaterais gerados por estes fármacos devido ao uso durante a prenhez serão descritos na seção 2.9.1.

2.8 Insulina e hipoglicemiantes

A fêmea gestante está submetida a diversas mudanças metabólicas, devido às alterações hormonais e ao aumento da demanda energética que ocorrem neste período (NETA; TRAUTWEIN; MARTINS, 2018). É relatado que cadelas grávidas têm risco de apresentar alterações na homeostase da glicose, devendo ser avaliadas para possível diagnóstico de diabetes *mellitus* (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O diabetes *mellitus* transitório em animais pode ser relacionado à prenhez devido à elevação da concentração de progesterona e consequente estímulo para secreção do hormônio do crescimento (GH) durante esta fase, visto que o GH atua como um antagonista da insulina. Ainda, em animais diabéticos previamente diagnosticados, as necessidades de insulina geralmente aumentam durante a gestação, o que pode gerar dificuldade na regulação hormonal necessária neste paciente (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O controle da hiperglicemia na gestação é extremamente importante, pois fêmeas diabéticas não tratadas podem levar riscos ao feto, como aborto, filhotes pouco prósperos e macrossomia (NORMAN; WOLSKY; MACKAY, 2006). Além disso, se a glicose no sangue materno está elevada momentos antes do parto, o neonato pode estar disposto à hipoglicemia logo após o nascimento, por apresentar altos níveis de insulina e pouco suprimento de glicose, visto que, após a parição, há interrupção do fornecimento de glicose pela mãe (LEE, 2009).

Não há indícios de que a reposição insulínica esteja associada a maiores riscos de toxicidade fetal ou neonatal, e quando esta ocorre geralmente é em decorrência do controle inadequado dos níveis de glicose materna (LEE, 2009). Hipoglicemiantes orais como a glipizida podem auxiliar no controle do diabetes *mellitus*, particularmente em gatos (PAPICH, 2012). A maioria dos antidiabéticos orais não atravessa a placenta, porém, ainda há poucos dados sobre os efeitos destes fármacos na gestação, logo, não há uma confiável avaliação dos riscos de seus efeitos sobre o feto (LEE, 2009). Portanto, a terapia com insulina ainda é a mais indicada para controle de diabetes *mellitus* em animais gestantes.

2.9 Antiparasitários

O uso de antiparasitários durante a gestação de cadelas e gatas, assim como de qualquer outro fármaco, não é isento de riscos, porém, o controle e prevenção de doenças causadas por endo e ectoparasitos no animal prenhe aparenta ter benefícios que superam os riscos da terapêutica adotada. Alguns agentes parasitários podem ser transmitidos da mãe para os filhotes, através da via transplacentária ou transmamária, podendo levar à significativa morbidade, principalmente em ninhadas que apresentem altas cargas parasitárias (WIEBE; HOWARD, 2019). Diversos distúrbios neonatais podem acontecer devido a essas infecções ocorridas entre a fêmea e sua prole, como anemia, perda de eletrólitos, redução no ganho de peso, eosinofilia, elevação de enzimas hepáticas, assim como a manifestação de sinais neurológicos, por exemplo (WIEBE; HOWARD, 2009; IVANOVA; GEORGIEV, 2018). Em cães, agentes como *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* e *Neospora caninum* costumam ser problemáticos quando presentes durante a gestação (BERTOCCO; BERTOCCO, 2008; WIEBE; HOWARD, 2009). Já na espécie felina, *T. cati* e *Toxoplasma gondii* são os parasitos particularmente indesejados na fêmea prenhe (WIEBE; HOWARD, 2009). Além de evitar a transmissão materno-fetal e proteger a gestante de possíveis reativações de infecções, o uso consciente de anti-helmínticos, ectoparasiticidas e antiprotozoários é extremamente importante, pois pode contribuir para redução da contaminação ambiental, protegendo tanto os animais como também o ser humano de doenças parasitárias que possuem caráter zoonótico (WIEBE; HOWARD, 2009; GREER, 2014).

2.9.1 Anti-helmínticos e ectoparasiticidas

Os fármacos anti-helmínticos são utilizados no controle de endoparasitas, e, na medicina veterinária, os principais agentes de interesse deste grupo são os nematódeos, os cestódeos e os trematódeos. Alguns anti-helmínticos também possuem atividade contra ectoparasitos, como pulgas e carrapatos, sendo denominados como substâncias endectocidas, tal qual as avermectinas, por exemplo (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

A classe das lactonas macrocíclicas, que incluem as avermectinas e as milbemicinas, é composta por fármacos que compartilham algumas semelhanças, incluindo o seu mecanismo de ação (PAPICH, 2012). Através de efeitos agonistas nos receptores de cloreto controlados pelo glutamato e também por potencializarem canais de cloro controlados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), estes agentes levam à paralisia flácida do parasito (PAPICH, 2012;

SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Fármacos desta classe costumam apresentar amplo espectro de ação (PAPICH, 2012), atuando, por exemplo, no combate de doenças que possuem transmissão vertical nas espécies canina e felina, como a toxocaríase e a ancilostomose, embora tal indicação seja considerada extrarrótulo (NOLAN; LOK, 2012). Além disso, são substâncias altamente lipofílicas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), apresentando longa duração no organismo do animal, fator que contribui para sua eficácia (KRÄMER *et al.*, 2006).

As principais lactonas macrocíclicas utilizadas em pequenos animais são a ivermectina, a selamectina, a milbemicina e a moxidectina, sendo consideradas seguras para uso em cadelas e gatas gestantes (NOLAN; LOK, 2012; PAPICH 2012). Krämer *et al.* (2006) relataram a utilização de moxidectina em cadelas prenhes, com o objetivo de analisar a eficácia deste fármaco na prevenção da transmissão pré-natal de *T. canis*, e, além de demonstrar resultados positivos na prevenção parasitária, a administração da substância não levou a efeitos colaterais nas mães tratadas tampouco nos filhotes analisados após o nascimento. A administração tópica mensal de selamectina se demonstrou altamente segura e eficaz no tratamento e prevenção de *Ctenocephalides felis* em cadelas e seus filhotes alocados em ambientes infestados por pulgas durante o período gestacional e lactacional (PAYNE-JOHNSON *et al.*, 2000). Ainda, Cardenas *et al.* (2017) citam em seu estudo que as lactonas macrocíclicas possuem excelente atividade anti-helmíntica e são seguras para administração em cadelas gestantes.

A ivermectina, quando administrada em doses clínicas aprovadas para tratamento de endoparasitoses ou na prevenção da dirofilariose, é considerada segura para fêmeas prenhes. Também não foram relatados efeitos teratogênicos associados a altas doses utilizadas para tratar demodicose (PAPICH, 2012), sendo considerado um fármaco de classe A no risco de uso durante a gestação de cadelas e gatas (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Entretanto, é necessária cautela na sua administração em certas raças, como collies, por exemplo, que possuem tendência em possuir mutação no gene da resistência a múltiplos fármacos (MDR1), que leva à alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica destes animais, podendo gerar toxicidade manifestada por sinais neurológicos (PAPICH, 2012).

Substitutos fenólicos, tal qual o nitroscanato, apresentam-se eficazes contra cestódeos parasitas da espécie canina, como *Dipylidium caninum* (RIBEIRO, 2004), além de também atuarem contra alguns trematódeos e nematódeos. Estes fármacos inibem a fosforilação oxidativa mitocondrial, interferindo no metabolismo energético do parasito. Apesar de existir

a possibilidade de cães tratados com nitroscanato apresentarem reações adversas como vômito, seu uso não é contraindicado em fêmeas prenhes (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

O levamisol é um antiparasitário da classe dos imidazotiazóis, que é utilizado como microfilaricida de *Dirofilaria immitis* em cães (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), principalmente quando ocorre resistência diante o tratamento com lactonas macrocíclicas, que costumam ser a escolha preferencial para estes casos (PAPICH, 2012). Os imidazotiazóis são agonistas colinérgicos, que atuam seletivamente em receptores nicotínicos, levando à paralisia espástica do helminto. Ainda, como relatado na seção 2.7, este fármaco possui ação imunoestimulante, ao promover o desvio de uma resposta imune de padrão Th1 para Th2 (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). A administração de levamisol durante a prenhez não gera efeitos teratogênicos ou embriotóxicos (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), e é um agente que pode ser utilizado com relativa segurança em cadelas gestantes (PAPICH; DAVIS, 1986).

Outros fármacos que atuam como agonistas colinérgicos, exercendo ação similar à do levamisol, são os pertencentes à classe das pirimidinas (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Dentre os agentes desta classe que são utilizados na clínica de pequenos animais, podemos citar o pirantel (RIBEIRO, 2004), que é um fármaco considerado classe A para utilização em cadelas e gatas gestantes, devido estudos sobre sua toxicidade em animais prenhes não demonstrarem quaisquer efeitos adversos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), tampouco teratogênicos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

Os benzimidazóis são fármacos que exercem sua ação antiparasitária ao induzirem a degeneração dos microtúbulos do parasito, bloqueando irreversivelmente sua captação de glicose e, como consequência, levando à depleção dos estoques de energia do mesmo (PAPICH, 2012). O fenbendazol é um dos poucos fármacos que possuem recomendação específica para utilização durante a prenhez com o objetivo de reduzir a transmissão de *T. canis* para a progênie (PAYNE-JOHNSON *et al.*, 2000). Ainda, foi relatada a utilização diária de fenbendazol por via oral em cadelas e gatas durante o terço final da gestação sem acarretar em danos fetais (WIEBE; HOWARD, 2009). Em estudo que visava analisar a eficácia de alguns anti-helmínticos no tratamento de infecções causadas por *T. canis* e *A. caninum* durante a gestação, o albendazol se mostrou seguro, devido nenhum efeito fetotóxico ou teratogênico ser observado diante sua administração (WIEBE; HOWARD, 2009). O mebendazol, assim como outros benzimidazóis, costuma ser indicado na terapêutica de pequenos animais para controle de nematódeos gastrointestinais (PAPICH, 2012), e, assim

como o fenbendazol, é um fármaco considerado seguro para administração durante a gestação canina e felina (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Em contrapartida, o pró-benzimidazol febantel é desaconselhado para fêmeas prenhes, apesar de sua ampla utilização contra nematódeos de cães e gatos. Salienta-se que este agente costuma ser associado a outras classes de antiparasitários em diversas apresentações comerciais, como, por exemplo, nas formulações indicadas para tratamento de giardíase (PAPICH, 2012). A maioria dos benzimidazóis, quando utilizada em doses terapêuticas, costuma apresentar alto índice de segurança, devido sua baixa solubilidade e também por sua maior afinidade de ligação com a tubulina do parasito em comparação com a do hospedeiro. Seus principais efeitos tóxicos estão associados à teratogenicidade de alguns fármacos em particular, como o febantel (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), e o precursor da classe, o tiabendazol (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), porém estes efeitos são mais observados na espécie ovina (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

O praziquantel é considerado o fármaco de eleição para tratamento de infecções causadas por cestódeos, agindo de maneira eficaz sobre parasitos pertencentes às famílias *Taeniidae* e *Dipylidiidae* que acometem pequenos animais (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). As pirazinoisoquinolonas atuam sobre o potencial de membrana das células musculares do parasito, alterando a permeabilidade ao cálcio, resultando em paralisia espástica e desintegração do tegumento (RIBEIRO, 2004). Nenhum efeito adverso foi observado diante sua utilização em cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), e seu uso é considerado seguro durante a prenhez (PAPICH, 2012; GREER, 2014). Alta tolerabilidade é observada nos animais diante administração de praziquantel, e não há evidências que associem o agente à fetotoxicidade ou teratogenicidade (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Por fim, Alves *et al.* (2020) relatam que a associação de praziquantel com pirantel se apresenta como uma alternativa eficaz e segura para indicação nas espécies canina e felina prenhes.

A classe dos organofosforados possui ação anti-helmíntica e ectoparasiticida, e através de seu mecanismo anticolinesterásico leva à paralisia espástica do parasito, eliminando-o. Atualmente, a principal utilização destes fármacos é no combate à ectoparasitas (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Recomenda-se cautela ao administrar organofosforados em pacientes gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), devido ao baixo índice de segurança de alguns representantes dessa classe (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Seus efeitos tóxicos nos animais incluem sinais como letargia, salivação, diarreia, vômitos e dificuldade respiratória (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

Estudos em cadelas e gatas sugerem que o diclorvós não causa efeitos adversos durante a prenhez, entretanto, a indicação de inibidores da colinesterase nestas pacientes deve ser realizada com extrema precaução (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Cabe salientar que a administração concomitante a outros agentes anticolinesterásicos é contraindicada (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

Piretroides costumam ser utilizados no controle de ectoparasitas nos animais e no ambiente, e são classificados como tipo I ou tipo II, conforme a presença ou ausência do grupamento alfa-ciano em sua composição, diferindo o mecanismo de ação que cada grupo apresenta. É uma classe considerada de baixa toxicidade (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), porém, há escassas informações sobre a exposição a estas substâncias durante a gestação em animais, particularmente nas espécies canina e felina. Em estudo que objetivou avaliar a segurança da administração tópica de permetrina em mulheres grávidas, foi sugerido que o uso do fármaco não acarretou em aumento de taxas de malformações fetais (KENNEDY *et al.*, 2005). A mesma carência de dados sobre a terapêutica em gestantes se dá com o fármaco amitraz, que é um ectoparasiticida da classe das formamidinas considerado de amplo espectro (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), atuando inclusive no combate à sarna demodécica em cães (PAPICH, 2012). Porém, devido à falta de informações relacionadas à prenhez, o amitraz é considerado um fármaco classe C para uso em cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

As nitroguanidinas são fármacos indicados como pulicidas para animais carnívoros, e seu mecanismo de ação está relacionado à ligação que exercem nos receptores nicotínicos do neurônio pós-sináptico. A imidacloprida possui completa absorção e rápida distribuição quando administrada por via oral, sendo distribuída uniformemente pelo organismo do animal (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), contribuindo para sua alta eficácia (PAPICH, 2012). Diversas formulações comerciais associam o uso da imidacloprida com outros ectoparasiticidas (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Um exemplo de associação farmacológica utilizada em estudo com cadelas prenhes foi a de imidacloprida mais moxidectina, em que a administração tópica do composto não levou a efeitos colaterais nas mães ou nos filhotes (KRÄMER; EPE; MENCKE, 2009). O nitempiram é conhecido pelo seu efeito *knock-down* (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), produzindo rápido extermínio de pulgas em cães e gatos (PAPICH, 2012). Além disso, sua administração nestas espécies durante a gestação é considerada segura (DRUGS.COM, 2020).

Outro ectoparasiticida que possui indicação para uso em pequenos animais é o fipronil, um derivado dos fenilpirazóis que causa a morte parasitária por levar à

hiperexcitação, devido seus efeitos no influxo de cloro do receptor GABA (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Foi relatada a utilização diária de fipronil em ratas gestantes, e nenhum efeito tóxico materno foi observado (DE BARROS *et al.*, 2016). Devido a forma ativa desta substância não entrar na circulação sistêmica, é um fármaco considerado seguro para uso em fêmeas prenhes (IVANOVA; GEORGIEV, 2018), inclusive cadelas e gatas (BOEHRINGER INGELHEIM, 1996).

A classe das isoxazolininas foi aprovada para uso veterinário no início dos anos dois mil, e abrange compostos que atuam como inseticidas e acaricidas em pequenos animais, tais quais o fluralaner, o sarolaner e o afoxolaner. Estes fármacos são antagonistas dos canais iônicos de cloreto dependentes do glutamato e do GABA (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Dos três princípios ativos citados, apenas o fluralaner foi aprovado para uso em cadelas gestantes (DRYDEN *et al.*, 2016), os demais ainda não foram avaliados pelos seus respectivos fabricantes sobre sua segurança durante a prenhez (BOEHRINGER INGELHEIM, 2014; ZOETIS, 2016).

2.9.2 Antiprotozoários

Uma grande variedade de protozoários pode acometer os animais domésticos, e infecções por parasitos dos gêneros *Isospora*, *Sarcocystis*, *Cystoisospora* e *Cryptosporidium* são as casuístas mais observadas quando se trata de doenças de origem coccidiana em cães e gatos. O tratamento destes parasitos nas duas espécies citadas costuma ser feito pela administração da associação de sulfonamidas com trimetoprim, que são fármacos classificados como antibacterianos, e sua segurança durante a prenhez de cadelas e gatas foi relatada na seção 2.3.1. A azitromicina é outro antibiótico descrito como opção na terapia anticoccidiana, sendo indicada principalmente em casos de criptosporidiose (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e é um agente considerado seguro para uso em gestantes (WIEBE; HOWARD, 2009).

A nitazoxanida é um antiprotozoário que possui atividade contra diversos endoparasitos que acometem cães e gatos, incluindo *Cryptosporidium parvum*, *Giardia* e *Isospora*, além de atuar contra alguns helmintos e bactérias (PAPICH, 2012). Apesar de estudos em animais de laboratório não terem demonstrado toxicidade fetal, este fármaco deve ser administrado em fêmeas prenhes apenas se o benefício terapêutico justificar o risco, visto que maiores informações são necessárias para comprovar sua segurança em outras espécies (DRUGS.COM, 2021).

O metronidazol é um fármaco com ação antibacteriana e antiprotozoária, sendo indicado no tratamento de infecções por *Giardia* e *Tritrichomonas* em pequenos animais (PAPICH, 2012). Seu mecanismo de ação, assim como sua segurança na terapêutica em cadelas e gatas gestantes foi descrita na seção 2.3.1 deste trabalho.

A infecção por *T. gondii* em felinos domésticos é especialmente problemática quando esta for adquirida durante a gestação (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), pois além dos sinais neurológicos que pode causar na gata gestante, também é relatada como causa de aborto nestes pacientes (WIEBE; HOWARD, 2009). A toxoplasmose é uma doença zoonótica, e o parasita pode ser transmitido da mãe para o feto pela via transplacentária, e, nos seres humanos, essa é uma via de infecção que costuma ser temida pelas gestantes (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). A prevenção é preferível ao tratamento (WIEBE; HOWARD, 2009), porém, quando este se faz necessário, é indicada a utilização de clindamicina na terapêutica de gatas. A clindamicina é um antibacteriano da classe das lincosamidas, que se distribui por diversos tecidos do organismo do animal, inclusive possuindo capacidade de atravessar a barreira placentária (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Entretanto, seu uso é considerado seguro durante a prenhez (WIEBE; HOWARD, 2009), sendo considerado um fármaco de classe A para uso em cadelas e gatas durante a gestação (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

A indicação terapêutica para casos de babesiose canina se dá pela utilização de antiprotozoários, como o diminazeno e o imidocarb, associado ao controle de carrapatos, que são vetores desta hemoparasitose (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). A segurança para uso em animais prenhes destes dois agentes farmacológicos não foi estabelecida (PLUMB, 2011), logo, devem ser evitados na gestação.

Como relatado, a classe dos antiparasitários é composta por uma ampla gama de fármacos que possuem diferentes mecanismos e espectros de ação, dentre outras características que os diferem. Cabe ao médico veterinário indicar a melhor opção farmacológica para cada caso que lhe é apresentado, ponderando, principalmente na paciente prenhe, se o benefício da terapêutica se sobressai aos potenciais riscos. No Quadro 2 estão indicados alguns antiparasitários considerados seguros para administração nas espécies canina e felina gestantes e seus respectivos espectros de ação frente a determinadas classes de parasitos que podem acometer estas espécies animais.

Quadro 2 – Antiparasitários seguros para administração nas espécies canina e felina gestantes

Antiparasitários seguros para uso em cadelas e gatas gestantes	
Fármaco	Espectro de ação
Azitromicina*	Protozoários
Clindamicina*	Protozoários
Fenbendazol, albendazol, mebendazol (benzimidazóis)	Nematódeos, cestódeos e trematódeos
Fipronil	Ectoparasitas
Fluralaner**	Ectoparasitas
Imidacloprida, nitempiram (nitroguanidinas)	Ectoparasitas
Ivermectina, selamectina, milbemicina, moxidectina (lactonas macrocíclicas)	Nematódeos, ectoparasitas
Levamisol	Nematódeos
Nitroscanato	Nematódeos e cestódeos
Pirantel	Nematódeos
Praziquantel	Cestódeos

Fonte: o próprio autor.

* Antibacteriano com ação antiparasitária

** Estudos comprovam sua segurança apenas na gestante canina

2.10 Fármacos que atuam nos sistemas orgânicos

Nesta seção serão descritos fármacos de classes e mecanismos de ação variados, que modificam uma ou várias funções do sistema abordado. Estas substâncias podem ser utilizadas tanto como adjuvantes, associadas à terapia primária da doença que acomete a gestante; assim como em tratamentos de suporte, visando controle dos sintomas e bem-estar da paciente.

2.10.1 Digestório

Um fornecimento nutricional adequado durante a prenhez de cadelas e gatas é importante para aumentar as chances de ocorrer parto normal (JOHNSTON; KUSTRITZ;

OLSON, 2001), além de evitar o desenvolvimento de algumas patologias associadas a uma alimentação desequilibrada da gestante. Distúrbios como cetoacidose metabólica, eclampsia e produção insuficiente de leite após o parto podem ser desencadeados se o consumo alimentar se torna inadequado, principalmente durante o terço final da prenhez (IVANOVA; GEORGIEV, 2018). Logo, em alguns casos, intervenções farmacológicas que visam o tratamento de manifestações relacionadas ao trato gastrointestinal podem se fazer necessárias no decorrer da gestação, para garantir que sintomas como náuseas e vômitos, por exemplo, não interfiram na nutrição e no bem-estar maternos e fetais.

Bloqueadores da secreção de ácido clorídrico (HCl) ou de seus efeitos costumam ser utilizados em animais no tratamento de lesões gástricas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017) como úlceras e gastrites. Dentre esses agentes podemos citar os cloridratos de cimetidina e ranitidina, que são antagonistas histamínicos, especificamente bloqueadores de receptores H₂ (PAPICH, 2012). A segurança desses dois fármacos não foi estabelecida nas espécies canina e felina gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), porém não são relatados casos de teratogenicidade em humanos (ALVES *et al.*, 2020), sendo classificados como risco B na terapêutica de cadelas e gatas prenhes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, é o fármaco mais comum dessa classe usado em animais (PAPICH, 2012), entretanto, em estudos com animais de laboratório, produziu mortalidade embrionária e fetal (RICHTER, 2005), sendo necessários mais dados para que a sua indicação terapêutica na gestação de pequenos animais seja segura.

O misoprostol é uma prostaglandina sintética, análogo da PGE₁ (PAPICH, 2012), que inibe a secreção de HCl e também exerce efeitos citoprotetores na mucosa gástrica (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Sua utilização durante a prenhez é contraindicada, pois pode causar aborto, sendo categorizado na classe D de segurança para uso em cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Em alguns países onde o aborto é ilegal, como no Brasil, este fármaco costuma ser obtido no mercado negro para servir de abortifaciente (LEE, 2009), devido medicamentos à base de misoprostol possuírem classificação “C1” na lista de substâncias sujeitas a controle especial no país (PAPICH, 2012).

O sucralfato é um protetor da mucosa gástrica formado por sacarose sulfatada e hidróxido de alumínio, que cria um filme protetor que se liga à mucosa estomacal ulcerada, além de inativar a pepsina (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Em diversos estudos com animais não demonstrou efeitos teratogênicos, assim como não foi relatada toxicidade

fetal diante sua administração em mulheres gestantes (RICHTER, 2005). Por não ser absorvido sistemicamente, o sucralfato é um fármaco considerado seguro para uso durante a gestação de cadelas e gatas (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O vômito espontâneo é um mecanismo natural de defesa do organismo que também pode ser induzido por substâncias eméticas. Em casos de intoxicação costuma-se utilizar fármacos eméticos com o objetivo de impedir ou minimizar a absorção do agente tóxico ingerido, se o mesmo ainda estiver no estômago (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). O cloridrato de apomorfina é um opioide que costuma ser utilizado com eficácia na indução de vômitos em cães, porém em gatos é mais confiável a administração de xilazina para este fim (PAPICH, 2012). A êmese induzida pela xilazina, uma substância com propriedades sedativas (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), exige cautela na indicação para animais gestantes. O uso de sedativos, assim como o de opiáceos, durante a prenhez foi discutido na seção 2.4 do presente trabalho.

Já a êmese prolongada e severa pode causar exaustão, desidratação, choque hipovolêmico e até distúrbios acidobásicos e eletrolíticos (ELWOOD *et al.*, 2010; SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Ainda, a persistência do vômito pode impedir a ingestão alimentar eficaz, levando à desnutrição (ELWOOD *et al.*, 2010), e quando este fato ocorre durante o período gestacional pode gerar consequências para a mãe e para o concepto.

Segundo Johnston, Kustritz e Olson (2001), a maioria dos fármacos antieméticos é provavelmente segura quando administrada por um período curto em cadelas e gatas prenhes. Em contrapartida, agentes anticolinérgicos como a escopolamina são antiespasmódicos que podem ser eficazes no controle da cinetose (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), mas em animais gestantes seu uso não é recomendado devido à segurança nestes pacientes não estar estabelecida (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O dimenidrinato é um anti-histamínico bloqueador do receptor H_1 , que atua como antiemético por sua ação no centro do vômito (PAPICH, 2012). Por ser um antagonista do receptor H_1 de primeira geração, o dimenidrinato é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, promovendo efeitos como sonolência e redução do estado de alerta. Embora tenha sido relatada teratogenicidade em experimentos com animais de laboratório diante sua administração (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), em cadelas e gatas gestantes é considerado seguro se utilizado a curto prazo (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Outro fármaco antiemético e também pró-cinético é a metoclopramida (PAPICH, 2012), que atua bloqueando receptores dopaminérgicos da zona deflagradora de

quimiorreceptores, resultando no controle da êmese (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Além disso, é uma substância que induz a secreção de prolactina, sendo indicada em casos de agalactia (PAPICH, 2012). A metoclopramida se apresentou segura quando administrada a animais de laboratório gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), e não revelou efeitos adversos quando administrada em cadelas e gatas por curto de período de tempo durante a prenhez (ALVES *et al.*, 2020).

O cloridrato de ondansetrona é um antagonista dos receptores de serotonina (5-HT₃), especialmente eficaz no controle da êmese aguda (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), e oncologistas relatam que o fármaco é efetivo no tratamento de vômitos provocados pela quimioterapia em animais (PAPICH, 2012). A segurança de seu uso em gestantes não foi estabelecida, embora não tenha sido relatada sua associação a efeitos fetotóxicos em animais de laboratório (PLUMB, 2011). Os antagonistas de receptores de neuropeptídeo Y 1 (NK1, também conhecida como Substância P) são uma recente classe de antieméticos, e na medicina veterinária o fármaco representante é o citrato de maropitant (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), porém, seu uso não foi avaliado em animais gestantes (DRUGS.COM, 2019), carecendo de estudos para indicação segura na fêmea prenhe, assim como no caso da ondansetrona.

Fármacos antidiarreicos podem ser utilizados para evitar a desidratação em casos de diarreia aguda, e a loperamida é um opioide indicado para tal (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Embora nenhum efeito adverso tenha sido relatado diante sua administração em cadelas, gatas e mulheres gestantes, o mesmo não foi observado em estudos com animais de laboratório, sendo um fármaco considerado de risco C, que deve ser usado com cautela na gestação (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Por outro lado, todos os laxantes, com exceção do óleo de rícino, pelo fato de causar contrações uterinas prematuras, são considerados seguros em terapias de curto prazo durante a prenhez canina e felina (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

2.10.2 Respiratório

Doenças do trato respiratório possuem diversas etiologias, e além do tratamento da causa base muitas vezes se faz necessária a indicação de fármacos que objetivem o alívio da sintomatologia que leva ao desconforto respiratório do paciente (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Na gestação ainda deve-se considerar o fato de que propiciar uma adequada oxigenação à fêmea pode interferir diretamente no desenvolvimento fetal, visto que

doenças respiratórias não controladas durante a prenhez podem estar associadas à restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e malformações congênitas (ELTONSI; FORGET; BLAIS, 2011).

Em condições em que ocorre secreção excessiva de muco e o mesmo torna-se espesso, caracterizando-o como catarro, o emprego de expectorantes pode ser indicado para facilitar a liberação das vias aéreas. O uso de iodeto de potássio, um expectorante reflexo que possui capacidade de atravessar a barreira placentária, deve ser evitado durante a gestação por ter chances de produzir disfunções na tireoide fetal (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Já a guaifenesina, que também atua como expectorante reflexo, se demonstra segura para uso na fêmea prenhe (PAPICH; DAVIS, 1986). A acetilcisteína, um expectorante de ação mucolítica (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), também é indicada devido sua segurança relatada diante utilização na gestação (PAPICH; DAVIS, 1986).

Antitussígenos são indicados quando a tosse se apresenta de maneira crônica, contínua e não produtiva, e muitas vezes estão associados a expectorantes e demulcentes em formulações comerciais (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Dentre os agentes narcóticos desta classe estão a codeína e o butorfanol, que são fármacos opioides com ação antitussígena (PAPICH, 2012), e são indicados na terapêutica a curto prazo durante a gestação, pois, no caso de levarem à depressão neonatal, o efeito dos mesmos pode ser revertido diante administração de naloxona (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O dextrometorfano é um opioide sintético não narcótico considerado seguro para uso na prenhez (PAPICH; DAVIS, 1986), que combate a tosse sem produzir efeitos indesejados, como depressão respiratória ou tontura, por exemplo, que costumam ser associados aos antitussígenos narcóticos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

Fármacos broncodilatadores podem ser indicados no tratamento de doenças das vias aéreas para evitar ou reverter a broncoconstricção, e são divididos em três grupos, conforme o mecanismo de ação (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Os agonistas beta-adrenérgicos têm seu mecanismo broncodilatador associado ao relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, além da inibição de receptores inflamatórios, entretanto, devem ser evitados durante a gestação (PAPICH, 2012), pois são fármacos que também propiciam o relaxamento da musculatura lisa uterina, atuando como tocolíticos. O uso de beta-agonistas, tal qual o salbutamol, é contraindicado, principalmente em fêmeas que estão próximas ou no período de parição, por inibirem as contrações uterinas. Além disso, são fármacos que atravessam a placenta, podendo desencadear efeitos colaterais como taquicardia, hipotensão arterial e hipocalcemia maternas e fetais; assim como edema

pulmonar agudo na fêmea e também hiperinsulinismo e hipoglicemia no neonato (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). O broncodilatador do grupo das metilxantinas administrado para doença inflamatória das vias aéreas em cães e gatos é a teofilina (PAPICH, 2012), que é um fármaco classificado como risco B para uso durante a gestação destas espécies, por não apresentar relatos de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O terceiro grupo de broncodilatadores utilizado na medicina veterinária inclui agentes anticolinérgicos, pois estes antagonizam a broncoconstrição gerada pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, que corresponde à principal inervação do músculo liso brônquico. O glicopirrolato é um fármaco com propriedades semelhantes às da atropina, porém possui menos efeitos sobre o sistema nervoso central, além de não atravessar a barreira placentária tão facilmente (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017); ainda, não foram descritos efeitos teratogênicos diante sua administração em ratos e coelhos, logo, o glicopirrolato é uma substância considerada segura quando administrada à curto prazo em cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Descongestionantes podem auxiliar no alívio dos sintomas de rinites e sinusites alérgicas e virais; e anti-histamínicos bloqueadores do receptor H_1 , como o dimenidrinato e a difenidramina, costumam ser indicados para este fim, principalmente na clínica de cães e gatos (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Estes dois fármacos são considerados seguros para gestantes na terapia à curto prazo, como foi relatado na seção 2.10.1, que trata de fármacos atuantes no sistema digestório, por estes agentes também possuírem ação antiemética. Outra classe farmacológica que possui ação descongestionante é a dos agonistas alfa-adrenérgicos, e um dos principais fármacos utilizados para esta finalidade é a efedrina. Este agente também costuma ser utilizado em situações de emergência em pequenos animais, quando um aumento agudo da pressão arterial se faz necessário (PAPICH, 2012). Pelos efeitos vasopressores que apresenta quando administrada por via sistêmica, o mais indicado é, quando possível, que a efedrina seja aplicada por via tópica quando o intuito é propiciar a ação descongestionante (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), desta maneira, é considerada segura para uso durante a prenhez (PAPICH; DAVIS, 1986).

2.10.3 Cardiovascular

Diversas mudanças fisiológicas ocorrem no sistema cardiovascular durante a gestação, visto que a fêmea prenhe sofre uma adaptação de sua função cardíaca neste período. Isso se dá diante a necessidade materna em fornecer um adequado fluxo sanguíneo para os fetos em

desenvolvimento (MELANDRI *et al.*, 2020). O efeito destas alterações, descritas na seção 2.1, pode variar em indivíduos com doença cardíaca pré-existente. Apesar da contraindicação em procriar animais que possuem cardiopatias, esta situação pode acontecer (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), e a terapia medicamentosa com fármacos que atuam no sistema cardiovascular pode se fazer necessária durante a gestação. Diante disso, é importante ter conhecimento sobre os possíveis efeitos adversos fetais e às mudanças nas propriedades farmacocinéticas dos fármacos em questão, quando administrados na paciente gestante (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012).

Agentes inotrópicos positivos, tais quais os digitálicos, costumam ser indicados para tratamento de insuficiência cardíaca (IC) (PAPICH, 2012), e seu uso durante a gestação é provavelmente seguro, visto que na literatura consultada nenhum efeito adverso foi observado diante sua administração em mulheres e animais de laboratório gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Fármacos como a digoxina não estão associados a defeitos congênitos em animais, porém seu efeito clínico deve ser acompanhado, atentando à dosagem administrada em função de sua pequena amplitude terapêutica, pois intoxicações por esta substância têm sido relacionadas à aborto espontâneo e morte fetal (PIEPER *et al.*, 2020). Aminas simpatomiméticas como a dopamina também são agentes inotrópicos cardíacos e costumam ser utilizadas no tratamento de emergências relacionadas à IC congestiva (ICC) (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), e seu uso em gestantes aparenta ser seguro quando em doses terapêuticas (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O pimobendan é um inodilatador utilizado com sucesso na terapia de cães com IC, sem levar à manifestação dos efeitos adversos relatados com os demais fármacos prescritos para esta patologia (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), entretanto sua segurança em cadelas prenhes não foi avaliada, devendo ser usado com cautela nestes casos (VCA HOSPITALS, 2021).

Fármacos vasodilatadores relaxam a musculatura lisa e são utilizados principalmente em casos de IC ou edema pulmonar, com objetivo de reduzir a hipertensão (PAPICH, 2012). Os nitratos cumprem essa função ao estimular a síntese de óxido nítrico, e dentre seus representantes estão a nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). O nitroprussiato demonstrou atravessar a placenta em animais (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012) e também foi relatado que seu uso no período gestacional pode gerar toxicidade fetal, sendo categorizado na classe C de risco de uso em cadelas e gatas prenhes, assim como a nitroglicerina (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Logo, a terapia com nitratos durante a gestação deve ser realizada com cautela, diante seus possíveis efeitos colaterais, principalmente a hipotensão (MELANDRI *et al.*, 2020). A

hidralazina é um vasodilatador puro arteriolar (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017) que atravessa prontamente a placenta, e estudos descrevem que seu uso é relativamente seguro ao feto, entretanto, é relatado que pode levar à queda abrupta da pressão arterial materna e conseqüente sofrimento fetal (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012).

Fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) induzem a vasodilatação ao impedir a conversão de angiotensina I em angiotensina II, e esta classe costuma ser indicada para tratamento de hipertensão e ICC, além de ser considerada para terapia de alguns distúrbios renais em cães e gatos (PAPICH, 2012). É relatado que os inibidores da ECA podem causar diversos efeitos colaterais quando utilizados durante a gestação, tais quais oligoidrânio, anúria neonatal, ducto arterioso persistente e retardo no crescimento intrauterino, além de morte fetal e neonatal (LEE, 2009). Em diversos estudos com animais foi demonstrado que este grupo de fármacos levou a efeitos fetotóxicos quando administrado na segunda metade da prenhez (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012). O tratamento com agentes como captopril, enalapril e benazepril deve ser descontinuado mediante o diagnóstico de gestação na fêmea, pois ao atravessarem a placenta essas substâncias podem causar malformações fetais (PAPICH, 2012).

Medicamentos antiarrítmicos costumam ser utilizados na medicina veterinária no controle de arritmias cardíacas, com o objetivo de prevenir comprometimento hemodinâmico e morte súbita do paciente (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Antiarrítmicos da classe IA são considerados provavelmente seguros para gestantes, e estão inclusos na categoria B de risco de uso durante a prenhez de pequenos animais os fármacos quinidina e procainamida, apesar da possibilidade de causarem bradicardia fetal (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). O cloridrato de lidocaína, além de atuar como anestésico local, é um antiarrítmico da classe IB, e foi demonstrado que o mesmo atravessa a placenta rapidamente após administração intravenosa ou epidural (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012). Quando administrado pela via intravenosa pode desencadear problemas cardíacos fetais (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), como bradicardia (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Cabe salientar que a espécie felina é mais suscetível aos efeitos colaterais da lidocaína, necessitando atenção na dose a ser indicada (PAPICH, 2012), mas ainda assim é considerado um fármaco de risco B na terapia de cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Fármacos como atenolol, esmolol e propranolol são bloqueadores beta-adrenérgicos considerados antiarrítmicos de classe II (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), que não demonstram implicar efeitos teratogênicos (LEE, 2009). Entretanto, há relatos de que a

utilização de beta-antagonistas na prenhez possa retardar o crescimento fetal e particularmente o atenolol foi associado a efeitos mais intensos sobre a redução do peso ao nascer quando comparado com outros agentes betabloqueadores. Este fato pode estar relacionado aos efeitos diretos destes fármacos, tanto na frequência cardíaca fetal, como também na redução de débito cardíaco materno, que implica negativamente na circulação útero-placentária (PIEPER *et al.*, 2020). A administração a curto prazo de propranolol durante a gestação de cadelas e gatas pode causar bradicardia fetal, depressão respiratória e hipoglicemia neonatal, sendo necessária cautela na indicação deste fármaco neste período (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

A classe III de antiarrítmicos inclui medicamentos como o sotalol e a amiodarona (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017), e estudos em animais não indicam a associação do sotalol a malformações fetais (PIEPER *et al.*, 2020). Ao indicar amiodarona às gestantes, o médico veterinário deve atentar às possíveis disfunções tireoidianas que este fármaco pode causar (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012).

O anlodipino, uma substância bloqueadora dos canais de cálcio, é um vasodilatador puro considerado um antiarrítmico de classe IV (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017) e em gatos é eleito por muitos clínicos como o fármaco de escolha no tratamento da hipertensão (PAPICH, 2012). Estudos em animais relatam que bloqueadores dos canais de cálcio podem reduzir o fluxo sanguíneo uterino e a oxigenação fetal (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Embora o processo de embriogênese seja dependente de cálcio, não há dados suficientes para indicar que este grupo farmacológico possa interromper este processo (LEE, 2009), e os materiais disponíveis não demonstram sua associação com defeitos congênitos em humanos (PIEPER *et al.*, 2020).

Outros fármacos que possuem ação antiarrítmica são os digitálicos e também o sulfato de atropina (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). A atropina costuma ser indicada no tratamento de bradiarritmias além de ser utilizada diante a necessidade de ressuscitação cardíaca em cães e gatos (PAPICH, 2012). É um fármaco provavelmente seguro para utilização durante a prenhez, apesar de poder causar taquicardia fetal (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Na medicina veterinária os diuréticos são amplamente indicados para o controle de diversas condições patológicas, como as insuficiências cardíacas, renais e hepáticas, além de atuarem no tratamento de edemas pulmonares e cerebrais, por exemplo (PAPICH, 2012; SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2017). Em gestantes o uso de diuréticos pode ser prejudicial, pois estes fármacos podem reduzir a perfusão placentária e causar diminuição na

expansão do volume plasmático, oligoidrâmnios e distúrbio eletrolítico (LEE, 2009). A furosemida é um diurético de alça de alta eficácia, sendo considerado o fármaco de escolha diante condições que causam edema em cães e gatos (PAPICH, 2012), e embora nenhum efeito adverso fetal direto tenha sido relatado diante sua administração em cadelas e gatas gestantes (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), cabe cautela ao prescrever esta substância durante a prenhez devido aos seus possíveis efeitos colaterais relacionados à diurese (PIEPER *et al.*, 2020). Diuréticos tiazídicos, tal qual a hidroclorotiazida, são utilizados para aumentar a excreção de sódio, potássio e água, além de reduzirem a excreção de cálcio (PAPICH, 2012). É relatado que a exposição gestacional aos tiazídicos pode causar aumento na incidência de mortalidade perinatal (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001) e ainda há risco de gerar desequilíbrios eletrolíticos como hipocalcemia materna, levando à icterícia fetal ou neonatal e bradicardia fetal (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012). A espironolactona é um diurético poupador de potássio que atua através de sua competição inibitória com a aldosterona (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017), e embora não tenha sido demonstrada sua associação com lesões fetais (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012), efeitos antiandrogênicos foram observados diante sua utilização em humanos e animais de laboratório, sendo um fármaco a ser evitado durante a gestação (PIEPER *et al.*, 2020).

Agentes anticoagulantes são administrados na prevenção e no tratamento de trombos ou coágulos sanguíneos, e dentre as substâncias utilizadas para este fim se encontra a heparina (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017). Este fármaco não atravessa a placenta (LEE, 2009) e é classificado como classe B de risco de uso na gestação (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001), ainda que a monitoração cautelosa da paciente durante a terapia seja indicada (PAPICH, 2012). A varfarina é um anticoagulante que gera depleção de vitamina K, e em pequenos animais é usada para o tratamento distúrbios de coagulação e na profilaxia de tromboembolismo (PAPICH, 2012). É relatado que o uso de varfarina em animais gestantes pode causar embriotoxicidade e malformações congênitas, além de ser associado a defeitos no tubo neural em animais de laboratório e humanos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Ainda, a exposição à varfarina durante a gestação pode gerar maiores riscos de aborto, parto prematuro, desconforto respiratório neonatal e hipoplasia nasal (LEE, 2009), e embora essas complicações aparentem ser dose-dependentes (FRISHMAN; ELKAYAM; ARONOW, 2012), seu uso é contraindicando no período gestacional (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Diante a ciência dos diversos efeitos colaterais que podem ser desencadeados pelos fármacos que atuam no sistema cardiovascular, o médico veterinário deve realizar a indicação destes agentes para fêmea prenhe com extrema cautela e apenas quando o benefício da terapia ultrapassa o risco. Ainda assim, cabe salientar que há necessidade de maiores evidências em relação à segurança destes fármacos especificamente nas espécies canina e felina gestantes.

3 CONCLUSÕES

A farmacoterapia durante a prenhez de cadelas e gatas pode desencadear efeitos adversos fetais, e deve ser evitada quando possível. Porém, algumas condições clínicas apresentadas pela gestante podem representar grandes riscos para a saúde da mãe, e, conseqüentemente, para a do feto, levando à necessidade do estabelecimento de uma terapia farmacológica para esta paciente.

Em casos de imprescindibilidade da indicação terapêutica, a escolha do agente a ser administrado na gestante deve ser cautelosa, ponderando os benefícios para a fêmea e os riscos para o feto em desenvolvimento. O tratamento indicado deve abranger medicamentos que atuem da maneira mais eficaz na patologia ou sintomatologia indesejada, e com menos efeitos adversos possíveis.

Além da seleção específica do fármaco, fatores como dosagem, duração do tratamento e momento da administração do agente devem ser considerados. Isso se dá uma vez que, em alguns casos, para que as reações adversas ocorram, a exposição fetal ao fármaco deve acontecer em determinado período da gestação, assim como na fase de organogênese, associado ao fato de que um limite de concentração de exposição também tenha de ser atingido.

Enquanto algumas substâncias demonstram-se potencialmente teratogênicas, tais quais a maioria dos agentes antifúngicos e anti-inflamatórios, outras classes farmacológicas abrangem diversos fármacos que apresentam maior segurança para utilização na gestação canina e felina, assim como é observado em diferentes antibióticos e antiparasitários, por exemplo. A maior segurança terapêutica é observada especialmente quando a mesma se dá por curto período de tempo, em doses moderadas e no terço final da gestação.

Ressalta-se a necessidade de mais estudos serem desenvolvidos sobre a farmacologia aplicada à cadela e à gata gestantes, a fim de elucidar a farmacodinâmica e a farmacocinética, particularmente na paciente prenhe, dos diversos fármacos utilizados na clínica de pequenos animais. Tais informações podem auxiliar o médico veterinário na seleção cada vez mais criteriosa da farmacoterapia estabelecida para o animal prenhe, levando à tomada de decisão terapêutica mais segura e adequada para a gestante e para o(s) feto(s).

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. E. *et al.* Terapêutica aplicada a cadelas e gatas gestantes e lactantes. **Revista V&Z em Minas**, Belo Horizonte, v. 39, n. 145, p. 22-28, abr/maio/jun. 2020.
- BARBALHO, A. M. D. S. *et al.* Principais antibacterianos utilizados em infecções do trato urinário e seus possíveis riscos durante a gestação: uma revisão. **Journal of Medicine and Health Promotion**, Belo Horizonte, v. 4, n. 4, p. 1267-1279, out/nov/dez. 2019.
- BERTOCCO, B. P.; BERTOCCO, C. P. Infecção por *Neospora caninum* em cães e outros carnívoros. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 10, não paginado, jan. 2008. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/BAXoT4jIHqyYfet_2013-5-29-10-13-21.pdf. Acesso em: 24 abr. 2021.
- BOIKE, G.M. *et al.* Chemotherapy in a pregnant rat model: 1. Mitomycin-C: pregnancy-specific kinetics and placental transfer. **Gynecologic Oncology**, [S.l.], v. 34, n. 2, p. 187-190, Aug. 1989.
- BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária** – Anvisa, 2008. Uso de antimicrobianos em populações especiais. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/principais_gravidez6.htm#:~:text=N%C3%A3o%20se%20recomenda%2C%20em%20geral,pode%20alcan%C3%A7ar%20elevada%20concentra%C3%A7%C3%A3o%20s%C3%A9rica. Acesso em: 10 mar. 2021.
- BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K. **Drugs in pregnancy and lactation**: a reference guide to fetal and neonatal risk. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
- BROADDUS, K. D.; TILLSON, D. M. Patent ductus arteriosus in dogs. **VetFolio**, [S.l.], p. 1-27. Mar. 2019. Disponível em: <https://www.vetfolio.com/learn/article/patent-ductus-arteriosus-in-dogs>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- CARLIN, A.; ALFIVERIC, Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Best Practice & Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 22, n. 5, p. 801-823, Oct. 2008.
- DE BARROS, A. L. *et al.* In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: pregnancy outcomes and sexual development. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, [S.l.], v. 79, n. 6, p. 266-273, Apr. 2016.
- DE NARDI, A. B.; REIS FILHO, N.; VIÉRA, R. B. Quimioterapia antineoplásica. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 16, p. 334-379.
- DI GIULIO, A. M. *et al.* Perinatal morphine I: effects on synapsin and neurotransmitter systems in the brain. **Journal of Neuroscience Research**, [S.l.], v. 42, n. 4, p. 479-485, Nov. 1995.

DRUGS.COM. **Drugs.com**: know more, be sure, c2000-2021. Disponível em: <https://www.drugs.com/>. Acesso em: 13 abr. 2021.

DRYDEN, M. W. *et al.* Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA. **Parasites & Vectors**, [S.l.], v. 9, n. 365, não paginado, June 2016. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-016-1654-7>. Acesso em: 16 abr. 2021.

ELTONSI, S.; FORGET, A.; BLAIS, L. Beta₂-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, [S.l.], v. 91, n. 11, p. 937-947, Nov. 2011.

ELWOOD, C. *et al.* Emesis in dogs: a review. **Journal of Small Animal Practice**, [S.l.], v. 51, n. 1, p. 4-22, Jan. 2010.

FONSECA, C. S.; VILORIA, M. I. V.; REPETTI, L. Alterações fetais induzidas pelo uso de antiinflamatórios durante a gestação. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 4, p. 529-534, ago. 2002.

FRIEDMAN, W. F. *et al.* The vasoactivity of the fetal lamb ductus arteriosus studied *in utero*. **Pediatric Research**, Cary, v. 17, n. 5, p. 331-337, May 1983.

FRISHMAN, W. H.; ELKAYAM, U.; ARONOW, W. S. Cardiovascular drugs in pregnancy. **Cardiology Clinics**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 463-491, Aug. 2012.

FRONTLINE TOPSPOT CÃES: solução tópica. Responsável técnico Simone B. Zampieri. Paulínia: Boehringer Ingelheim, 1996. Bula de remédio.

FRONTLINE TOPSPOT GATOS: solução tópica. Responsável técnico Simone B. Zampieri. Paulínia: Boehringer Ingelheim, 1996. Bula de remédio.

GILL, M. A. **Perinatal and late neonatal mortality in the dog**. 2001. 190 f. Tese (Doutorado em Filosofia) – The University of Sydney, Sydney, [2001?].

GREER, M. L. Managing the pregnancy. *In*: GREER, M. L. **Canine reproduction and neonatology**: a practical guide for veterinarians, veterinary staff, and breeders. [S.l.]: Tenton NewMedia, 2014. cap. 5, p. 67-82.

GROTH, K. *et al.* Cyclosporine A exposure during pregnancy in mice: effects on reproductive performance in mothers and offspring. **European Society of Human Reproduction and Embryology**, Oxford, v. 25, n. 3, p. 697-704, Mar. 2010.

IVANOVA, C.; GEORGIEV, P. Pregnancy in the bitch – a physiological condition requiring specific care – review. **Tradition and Modernity in Veterinary Medicine**, Stara Zagora, v. 3, n. 1, p. 77-82, Apr. 2018.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

KENNEDY, D. Pregnancy outcome following exposure to permethrin and use of teratogen information. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 22, n. 2, p. 87-90, Feb. 2005.

KRÄMER, F; EPE, C; MENCKE, N. Investigations into the prevention of neonatal *Ancylostoma caninum* infections in puppies by application of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% topical solution to the pregnant dog. **Zoonoses and Public Health**, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 34-40, Feb. 2009.

KRÄMER, F. *et al.* Investigations into the prevention of prenatal and lactogenic *Toxocara canis* infections in puppies by application of moxidectin to the pregnant dog. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v. 53, n. 5, p. 218-223, Jan. 2006.

LEE, A. **Reações adversas a medicamentos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

LÖHR, C. V. Exame post mortem dos filhotes de cães e gatos. *In*: PETERSON, M. E; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 31, p. 276-281.

LUZ, M. R.; FREITAS, P. M. C. A sobrevivência neonatal canina começa com os cuidados antes e durante a gestação. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 23., 2019, Gramado. **Anais**. Belo Horizonte: Revista Brasileira de Reprodução Animal, 2019. p. 334-339.

MATAR, K. M. *et al.* Effects of pregnancy on the pharmacokinetics of lamotrigine in dogs. **Epilepsia: Official Journal of the International League Against Epilepsy**, Philadelphia, v. 40, n. 10, p. 1353-1356, Oct. 1999.

MATHEWS, K. A. Pain management for the pregnant, lactating, and neonatal to pediatric cat and dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 6, p. 1291-1308, Nov. 2008.

MELANDRI, M. *et al.* Pregnancy effect on echocardiographic parameters in great dane bitches. **Animals** 2020, Varese, v. 10, n. 11, não paginado, Oct. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/11/1992/htm>. Acesso em: 24 abr. 2021.

MOUSSA *et al.* Safety of anticonvulsant agents in pregnancy. **Expert Opinion on Drug Safety**, Toronto, v. 14, n. 10, p. 1609-1620, Sept. 2015.

NETA, J. H.; TRAUTWEIN, L. G. C.; MARTINS, M. I. M. Hipoglicemia associada à cetose em cadelas na fase final de gestação. **Acta Scientiae Veterinariae**, [S.l.], v. 46, suppl 1, mar. 2018. Disponível em: http://www.ufrgs.br/actavet/46-suple-1/CR_269.pdf. Acesso em: 24 abr. 2021.

NEXGARD (afoxolaner): tablete mastigável para cães. Responsável técnico Simone B. Zampieri. Paulínia: Boehringer Ingelheim, 2014. Bula de remédio.

NOLAN, T. J.; LOK, J. B. Macrocyclic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 1078-1094, Apr. 2012.

NORMAN, E. J.; WOLSKY, K. G.; MACKAY, G. A. Pregnancy-related diabetes mellitus in two dogs. **New Zealand Veterinary Journal**, [S.l.], v. 54, n. 6, p. 360-364, Jan. 2006.

OSTENSEN, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, Malmö, v. 27, n. 107, p. 128-132, Apr. 1998.

PAPICH, M. G.; DAVIS, L. E. Drug therapy during pregnancy and in the neonate. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 525-538, May 1986.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders de terapia veterinária: pequenos e grandes animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

PATEL, V. M.; SCHWARTZ, R. A.; LAMBERT, W. C. Topical antiviral and antifungal medications in pregnancy: a review of safety profiles. **Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology**, [S.l.], v. 31, n. 9, p. 1440-1446, Sept. 2017.

PAYNE-JOHNSON, M. *et al.* Efficacy of selamectin administered topically to pregnant and lactating female dogs in the treatment and prevention of adult roundworm (*Toxocara canis*) infections and flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations in the dams and their pups. **Veterinary Parasitology**, [S.l.], v. 91, n. 3-4, p. 347-358, July 2000.

PIEPER, P. G. *et al.* Cardiovascular drugs in pregnancy and lactation. *In*: URI, E. (ed.). **Cardiac problems in pregnancy**. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2019. cap. 2, p. 456-490.

PLUMB, D. C. **Plumb's veterinary drug handbook**. 7th ed. Stockholm: PharmaVet Inc, 2011.

PRESTES, N. C.; LANDIM-ALVARENGA, F. C. **Obstetrícia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

RAFFE, M. R.; CARPENTER, R. E. Anesthetic management of cesarean section patients. *In*: TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (ed.). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4th ed. Ames: Blackwell, 2007. cap. 45. p. 955-968.

REBUELTO, M.; LOZA, M. E. Antibiotic treatment of dogs and cats during pregnancy. **Veterinary Medicine International**, London, v. 14, p. 1-8, Nov. 2010.

RIBEIRO, V. M. Controle de helmintos de cães e gatos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA E VETERINÁRIA & SIMPÓSIO LATINO-AMERICANO DE RICKETISIOSES, 13. & 1., 2004, Ouro Preto. **Anais**. Jaboticabal: Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 2004. p. 88-95.

RICHTER, J. E. Review article: the management of heartburn in pregnancy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.l.], v. 22, n. 9, p. 749-757, Nov. 2005.

SIMPARIC: comprimidos mastigáveis. Responsável técnico Renato Beneduzzi Ferreira. Lincoln: Zoetis, 2016. Bula de remédio.

SLABIÁK-BLAZ, N. *et al.* Administration of cyclosporine A in pregnant rats – the effect on blood pressure and on the glomerular number in their offspring. **Kidney and Blood Pressure Research**, [S.l.], v. 40, n. 4, p. 413-423, July 2020. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/368515#>. Acesso em: 30 mar. 2021.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIÁK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TENDRON, A. *et al.* Cyclosporin A administration during pregnancy induces a permanent nephron deficit in young rabbits. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, DC, v. 14, n. 12, p. 3188-3196, Dec. 2003.

TOMSON, T.; BATTINO, D.; PERUCCA, M. Teratogenicity of antiepileptic drugs. **Current Opinion in Neurology**, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 246-252, Apr. 2019.

VCA HOSPITALS. **VCA Hospitals**: veterinarians & emergency vets, c2021. Pimobendan. Disponível em: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/pimobendan>. Acesso em: 14 abr. 2021.

WIEBE, V. J.; HOWARD, J. P. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. **Topics in Companion Animal Medicine**, Columbus, v. 24, n. 2, p. 71-99, May 2009.

WIEBE, V. J.; SIPILIA, P. E. H. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [S.l.], v. 16, n. 2, p. 75-112, Apr. 1994.

ZONE, M. *et al.* Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. **Theriogenology**, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 487-494, Jan. 1995.