

## TERAPÊUTICA APLICADA AO PERÍODO GESTACIONAL DE CADELAS E GATAS: RESUMO DE TEMA

Maria Eduarda Silva Ramos<sup>1\*</sup>, Ana Luisa Martins Santos<sup>1</sup>, Ana Moutinho Vilella Machado<sup>1</sup>, Beatriz Pereira de Lana<sup>1</sup>, Juliana de Oliveira Alves<sup>1</sup>, Ana Luisa Soares de Miranda<sup>2</sup> e Luiz Eduardo Duarte de Oliveira<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: madu\_ramos@outlook.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

O período gestacional em pequenos animais é um período delicado e a conduta terapêutica correta é de suma importância para garantir o sucesso no desenvolvimento fetal e a saúde da cadela gestante. O ideal é que, quando possível, o uso de medicações seja totalmente evitado<sup>2</sup>. Entretanto, essa restrição consiste em um desafio ao médico veterinário responsável, que deve avaliar de maneira racional e consciente os possíveis riscos e benefícios, tanto para o feto, quanto para a própria fêmea quando o uso de fármacos deve ser empregado<sup>1</sup>. Diversas condições devem ser consideradas, como as alterações fisiológicas induzidas pela prenhez e os possíveis efeitos teratogênicos e embriotóxicos<sup>1</sup>.

O objetivo deste trabalho é fornecer subsídios para o aprofundamento do conhecimento sobre as terapias aplicadas ao período gestacional de cadelas e gatas.

### MATERIAL E MÉTODOS

Para obtenção de dados e informações que compõem esta revisão foram feitas buscas em bases de pesquisas bibliográficas, como o Google Acadêmico, PubVet e Capes. Foram consultadas cerca de 10 bibliografias, incluindo livros, artigos e revisões de literatura. Para as pesquisas de literatura foram usadas as palavras chaves “Período gestacional em pequenos animais; Fisiologia da cadela e gata gestante, Farmacologia em cadelas e gatas gestantes” em artigos publicados nos últimos 10 anos.

### RESUMO DE TEMA

Diversas alterações fisiológicas ocorrem durante o período gestacional que podem afetar a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos administrados.

#### Sistema cardiovascular

Ocorre o aumento da frequência cardíaca e consequente elevação do débito cardíaco<sup>1</sup>. Além disso, elevação do volume sanguíneo pela ação da progesterona. Haverá estímulo ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, que levará ao aumento da produção de aldosterona e retenção de líquidos e eletrólitos. Pelo efeito de hemodiluição, haverá diminuição da concentração das proteínas plasmáticas, o que reduz a afinidade de ligação às drogas, aumentando a fração livre dos fármacos. Essa fração livre será direcionada ao metabolismo hepático, que durante esse período está deficiente<sup>2</sup>.

#### Sistema hepático

A presença do estrógeno e progesterona leva a redução na produção de enzimas hepáticas, podendo acarretar em mudanças na biotransformação dos fármacos<sup>1</sup>. Além disso, também pode ser modificada pelo aumento da atividade do sistema enzimático, particularmente a família do citocromo P-450 em cadelas<sup>1</sup>.

#### Sistema gastrointestinal

Os altos níveis de progesterona circulantes em gestantes também podem induzir efeitos gastrointestinais. Ocorre uma redução na motilidade e aumento do fluxo sanguíneo intestinal e isso pode afetar a absorção oral de fármacos, logo, alterando também a sua biodisponibilidade<sup>1,9</sup>. Diante disso, durante esse período é preferível a administração de fármacos injetáveis em relação à administração oral.

Além disso, a progesterona pode levar ao aumento do apetite da fêmea gestante<sup>1</sup> e, somada à redução da atividade física, poderá ocorrer aumento considerável de peso. Isso pode facilitar o depósito de fármacos lipossolúveis, levando a menor disponibilidade plasmática dos mesmos<sup>1</sup>, reduzindo o efeito terapêutico esperado.

#### Sistema respiratório

Há aumento de cerca de 20% do consumo de oxigênio devido ao feto em desenvolvimento, placenta, músculo uterino e glândula mamária<sup>1</sup>. O crescimento fetal e do útero gravídico comprimem o diafragma e reduzem a capacidade residual funcional dos pulmões de maneira significativa<sup>7</sup>. De forma compensatória, ocorre aumento da frequência respiratória em 10% e aumento do volume-minuto em 40%, aumentando em 50% a ventilação alveolar<sup>7</sup>.

#### Teratogenicidade

Além das possíveis consequências às fêmeas que podem ocorrer devido às alterações farmacocinéticas, os veterinários devem se atentar aos possíveis efeitos teratogênicos e embriotóxicos dos fármacos. O grau de permeabilidade da placenta varia de acordo com a espécie. Em cadelas e gatas a placenta é classificada como endoteliocorial e facilita a passagem de fármacos devido a sua menor espessura<sup>3</sup>, variando pelas propriedades físico-químicas dos fármacos. A barreira placentária é considerada uma lipoproteína sendo permeável aos fármacos que apresentam uma solubilidade lipídica elevada<sup>2</sup>. Os que possuem menor capacidade são os ionizados, polares, ligados a proteínas ou hidrossolúveis<sup>2</sup>. Entretanto, esse mecanismo pode ficar comprometido caso estejam presentes em altas concentrações e sendo administrados por longos períodos de tempo<sup>2</sup>.

O período crítico de embriotoxicidade na cadela é entre o 6º e o 20º dia após o pico do hormônio luteinizante (LH) e na gata entre o 12º e 13º dia após a ovulação<sup>2</sup>. Além disso, o período de maior sensibilidade aos efeitos teratogênicos dos fármacos é durante a organogênese, que ocorre no terço inicial da gestação<sup>2</sup>.

A duração da gestação na gata é variável, principalmente por apresentar ovulação induzida pela cópula<sup>4</sup>. É esperado que dure entre 52 e 74 dias, sendo em média observado 65 dias<sup>4</sup>. Já nas cadelas é esperado que dure entre 57 a 68 dias, com média de 64 dias<sup>4</sup>.

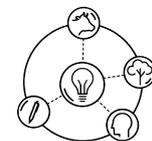
Vale ressaltar que, mesmo que os fármacos atinjam a circulação fetal, a metabolização das substâncias será deficiente, uma vez que o sistema urinário e hepático ainda estão ineficientes<sup>2</sup>. Sendo assim, ocorre maior disponibilidade e proporcional chance de toxicidade ao feto<sup>2</sup>.

Sendo assim, devido às diversas alterações mencionadas nas fêmeas gestantes, o uso de medicamentos deve ser sempre com cautela. Diversas classes farmacológicas estão disponíveis para uso, variando de acordo com a enfermidade e a necessidade, como os antibióticos, antifúngicos, analgésicos, anti-inflamatórios e antiparasitários.

#### Antibióticos

A classe considerada mais segura e adequada para uso são os betalactâmicos<sup>1,6,8</sup>, dentre eles estão a amoxicilina com ou sem ácido clavulânico, ampicilina e cefalotina. Isso se deve ao fato do mecanismo de ação dessa classe ser a inibição da síntese da parede celular das bactérias, logo não possuem efeito tóxico para as células dos mamíferos<sup>1</sup>. Além disso, possuem baixa transferência transplacentária por difusão<sup>2</sup>. Em caso de intolerância à classe, uma alternativa segura pode ser o uso dos macrolídeos<sup>2,8</sup>, dentre eles a clindamicina e a eritromicina, que possuem mecanismo de ação semelhante. O uso das sulfonamidas deve ser com cautela, pois esses fármacos competem com os sítios de ligação da bilirrubina no feto<sup>1</sup>, podendo levar a icterícia neonatal<sup>1</sup>.

Os aminoglicosídeos podem atravessar rapidamente a barreira transplacentária e acometer o nervo auditivo fetal, como é o caso da estreptomicina<sup>1,8</sup>. Além dos efeitos de ototoxicidade, possuem efeitos nefrotóxicos<sup>1</sup> e são contraindicados. As fluoroquinolonas podem causar danos ao desenvolvimento das



## XV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

cartilagens dos filhotes e artropatias<sup>1,6</sup> devido a sua alta afinidade por cartilagens e ossos<sup>2</sup>, dentre eles estão o ciprofloxacino e enrofloxacino.

Outras classes também devem ser usadas com cautela, como o metronidazol, que ainda não possui relatos de efeitos adversos<sup>2</sup>, e as tetraciclina, devido a rápida passagem transplacentária pela alta lipossolubilidade e podem afetar o desenvolvimento ósseo e dentário dos fetos pela capacidade em se ligar ao cálcio<sup>1</sup>, por exemplo a doxiciclina.

Além dos antimicrobianos citados, diversos outros também são contraindicados (Tab. 1) e o uso deve ser restrito a casos de extrema necessidade pela avaliação veterinária.

ANTIBIÓTICOS CONTRA-INDICADOS DURANTE A GESTAÇÃO	
Ciprofloxacina	Estreptomicina
Doxiciclina	Tetraciclina
Enrofloxacina	Metronidazol
Oxitetraciclina	Cefovecina

Tabela 1: Antibióticos contra-indicados durante o período gestacional de cadelas e gatas.

(Fonte: Adaptado de PETERSON E KUTZLER, 2001).

### Antifúngicos

Devido à capacidade de atravessar a barreira transplacentária, o uso de antifúngicos sistêmicos deve ser evitado<sup>1,8</sup>. Fármacos de administração tópica devem ser a primeira escolha, no entanto o seu uso também deve ser com cautela. Dentre os antifúngicos disponíveis, o composto que se apresenta aparentemente seguro é o imidazólico miconazol quando utilizado de forma tópica<sup>1</sup>.

Fármacos como o itraconazol, griseofulvina e cetoconazol já foram descritos casos de efeitos teratogênicos, como malformações esqueléticas e cerebrais em gatos e natimortalidade<sup>8</sup>.

### Analgésicos

Os analgésicos de escolha durante a prenhez são os fármacos que apresentam boa absorção e rápida excreção, gerando boa analgesia na mãe com o mínimo efeito adverso hipotensor no feto<sup>1,8</sup>, com a menor dose possível e que apresentem mínima absorção sistêmica<sup>8</sup>.

Os opioides são considerados uma boa escolha durante esse período<sup>1</sup>, com administração em curto prazo, já que há poucos estudos acerca da terapia prolongada para dor em fêmeas gestantes. Alguns efeitos adversos podem ocorrer na mãe como bradicardia, sedação e depressão respiratória<sup>1</sup>, porém como possuem antagonista, a naloxona, o seu uso se torna mais seguro. São preferíveis os hidrossolúveis, já que possuem menor capacidade de passagem pela placenta, como o fentanil, meperidina e metadona<sup>8</sup>.

### Anti-inflamatórios não esteroidais

A administração dos AINEs durante o período gestacional possui potencial de acarretar efeitos adversos, porém há poucos estudos acerca do uso dessa classe farmacológica. As reações relacionadas à mãe que já foram relatadas são o prolongamento da gestação e do parto<sup>1</sup>. Já no feto e no recém-nascido já foram descritos casos de vasoconstrição e fechamento prematuro do ducto arterioso, hipertensão arterial pulmonar, inibição da agregação plaquetária, interrupção da nefrogênese fetal em casos da passagem pela barreira transplacentária<sup>1,8</sup>.

Sendo assim, a indicação terapêutica dessa classe farmacológica durante a gestação de cadelas e gatas é apenas em casos de extrema necessidade, sendo mais indicado o seu uso em curto intervalo de tempo e em fêmeas preferencialmente normotensas e normovolêmicas<sup>1</sup>.

### Anti-inflamatórios esteroidais

A utilização de AIEs durante o período gestacional já foi associado ao aumento da incidência de fenda palatina, osteoporose e outras alterações congênitas que podem induzir o parto prematuro e aborto<sup>1,8</sup>. Dessa forma, a utilização terapêutica dessa classe farmacológica é contraindicada.

É notável que a inibição da síntese de prostaglandinas durante a vida fetal acarreta em malefícios na adaptação do feto à vida extrauterina.

### Terapia antiparasitária

O uso dos antiparasitários durante a gravidez é usado para evitar a transmissão transplacentária e mamária de parasitas, principalmente *Toxocara canis* e *Ancylostoma caninum*<sup>8</sup>. A administração deve ser apenas no terço final da gestação<sup>8</sup>.

A associação do pamoato de pirantel/praziquantel apresenta-se como uma boa alternativa, assim como a ivermectina<sup>8</sup>. O febendazole é eficaz contra ascariíase, ancilostomíase e tênia, porém já foi associado a relatos de efeitos teratogênicos causados pelo seu metabólito, o oxfendazole<sup>8</sup>.

Diante da necessidade da administração de fármacos em gestantes, o médico veterinário responsável deve possuir o conhecimento acerca da fisiologia da fêmea, além dos possíveis efeitos aos fetos, para uma conduta adequada. A tomada de decisão deve ser muito bem avaliada, com possibilidade de benefícios sendo superiores aos possíveis riscos aos fetos. Vale ressaltar que há poucos estudos acerca da terapêutica aplicada ao período gestacional de cadelas e gatas e muitos fármacos ainda não são conhecidos seus possíveis efeitos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Torna-se necessários mais estudos sobre a temática, a fim de tornar o uso de medicações nesse período mais seguro. Justifica-se uma abordagem específica pelos cuidados serem desafiadores e a terapêutica ser um tópico especial.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRANCHER, G. B. **Farmacologia Aplicada a Cadelas e Gatas Gestantes**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso: Medicina Veterinária. 59 p.
2. ALVES, A. E. et al. Terapêutica Aplicada a Cadelas e Gatas Gestantes e Lactantes. **Revista V&Z Em Minas**, v. 145, p. 22-28, 2020.
3. SILVA, L. S. et al. Aplicação da Anestesiologia Veterinária na Paciente Gestante. **Brazilian Journal Of Animal and Environmental Research**, v. 2, p. 475-481, 2019.
4. DANIEL, A. G. T. et al. **Guia Prático de Obstetrícia e Pediatria Felina**. 1.ed, Royal Canin, 2023. 155 p.
5. OLIVEIRA, E. C. S.; JR, A. P. M. Endocrinologia Reprodutiva e Controle da Fertilidade da Cadela. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 30, p. 11-18, 2006.
6. 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, n. 2, 2019, Gramado (RS). **Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Animal**, Gramado, p. 334-339.
7. SALES, J. **Considerações na Anestesia Cesariana em Cadelas**, Brasília: Centro Universitário de Brasília. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso: Medicina Veterinária, 30 p.
8. PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Small Animals Pediatrics: The First 12 Months of Life**. 1.ed. St. Louis: Elsevier, 2011. 538 p.
9. REBUELTO, M. LOZA, M. E. Antibiotic Treatment of Dogs and Cats During Pregnancy. **Veterinary Medicine International**, v. 2010, p. 1-8, 2010.
10. APOIO: