

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Medicação pré-anestésica em cadelas e gatas parturientes – Revisão de
Literatura

Thamiris Hayanne de Araújo Silva

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Medicação pré-anestésica em cadelas e gatas parturientes – Revisão de
Literatura

Thamiris Hayanne de Araújo Silva
(Graduanda)

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto
(Orientador)

Patos - PB
Junho de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

S587m Silva, Thamiris Hayanne de Araújo

Medicação pré-anestésica em cadelas e gatas parturientes: revisão de literatura / Thamiris Hayanne de Araújo Silva. – Patos, 2017.
24f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia
Rural, 2017.

“Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto”

Referências.

1. Anestesiologista. 2. Fármacos. 3. Gestação. 4. Neonatos. 5.
Protocolos. I. Título.

CDU 616-089.5:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

THAMIRIS HAYANNE DE ARAÚJO SILVA
Graduanda

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médica Veterinária.

ENTREGUE EM/...../.....

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto
-Orientador-

Nota

M.V. MSc. Lylian Karlla Gomes de Medeiros
-Examinador I-

Nota

M.V. MSc. Renato Otaviano do Rêgo
- Examinador II-

Nota

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Antônio, e em especial à minha mãe, Carmem, pelo exemplo de mãe, de mulher, e por nunca ter desistido de mim. Agradeço-lhes imensamente pelo apoio, por toda ajuda, e paciência.

AGRADECIMENTO

Aos meus pais, Carmem e Antônio, que se esforçaram ao máximo pra me manter durante esses anos de curso, por terem me apoiado na minha escolha de ir para longe e seguir meu sonho de cursar Medicina Veterinária, por terem ficado ao meu lado sempre e serem meus alicerces, por terem me ensinado a não desistir e seguir em frente mesmo com as turbulências do caminho.

Ao meu irmão, por ser um exemplo e meu orgulho, por me apoiar nas minhas escolhas e ser meu parceiro, por ver em mim algo que nem eu mesma via, e acreditar que eu tinha o potencial para chegar onde estou.

A toda a minha família, em especial à minha tia Eulina, que sempre fez de tudo para me ver bem, obrigada por ser uma segunda mãe para mim, e por toda a ajuda durante esses anos de curso.

Às minhas irmãs de curso e que levarei para a vida, Maisa e Nathália, que dividiram o mesmo teto comigo do início ao fim. Obrigada por me aguentarem todos esses anos, obrigada por terem sido meus apoios, por terem sempre me ajudado e apoiado quando mais precisei, por cada história vivida, cada abraço, cada choro, cada gargalhada, cada conquista. Aprendi muito com vocês durante esses anos. Eu amo vocês.

Em especial à minha irmã e melhor amiga, Maisa. Você foi durante todos esses anos um alicerce para mim, ingressamos juntas e sairemos juntas, não é a toa que sempre nos confundem. Você me ajudou e me deu força nos momentos mais difíceis que passei na vida, obrigada de coração por ter estado sempre ao meu lado, por ter me aconselhado sempre que precisei, e ter dado puxões de orelha quando também precisei. Deus te colocou no meu caminho, e a Ele eu sou muito grata por isso.

Obrigada à minha turma 2011.2, com a qual ingressei na UFCG. Não concluí o curso com vocês, mas com certeza levarei cada um no meu coração.

À minha turma 2012.2, a turma do evento, minha turma do coração, como eu agradeço a vocês, por me receberem de forma tão especial, por terem sido tão incríveis comigo, não é fácil sair da turma que você ingressou, mas vocês fizeram com que isso fosse fácil, e por isso eu sou muito grata. Fiz amigos muito especiais, e pretendo levar pelo resto da vida.

Às minhas irmãs da vida, Isabel e Cris, foram anos sem nos vermos direito, mas mesmo assim nunca deixamos que nossa amizade mudasse. Obrigada por todo o apoio nesses anos de curso, por cada palavra de alento, por cada dificuldade que passei e vocês me ajudaram, obrigada por tudo.

À Sinara e Flaviane, agradeço as duas por terem sempre ajudado da forma que puderam, se tornaram pessoas muito especiais pra mim. Espero que nossos caminhos se cruzem mais vezes, desejo todo sucesso a vocês.

Às minhas irmãzinhas, Carol, Ju e Thays, que fizeram desses anos em Patos uns dos melhores da minha vida, vocês são incríveis. Obrigada por cada lembrança especial que me proporcionaram.

Aos meus amigos Alan, Karol, Lucas, Victor, Ewerson e Welton, que aguentaram minhas reclamações sobre provas, e momentos de estresse durante o curso, e que sempre se dispuseram a me animar. Obrigada por cada momento vivido, cada conversa, cada risada, vou levar para sempre comigo.

Ao Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto, pela orientação, pela paciência, por todo ensinamento passado durante esses anos.

Aos residentes do setor de cirurgia e anestesiologia de pequenos animais, aos que se encontram aqui e aos que já passaram, por cada conhecimento compartilhado, pela paciência, e por sempre estarem dispostos a nos ensinar.

A todos os professores e funcionários do CSTR/UFCG que me ajudaram durante a formação acadêmica.

A todos que de alguma forma me ajudaram durante essa caminhada, a cada um, um muito obrigada.

Sumário

LISTA DE QUADROS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 Mudanças Fisiológicas Gestacionais	11
2.1.1 Alterações cardiocirculatórias	12
2.1.2 Alterações respiratórias	12
2.1.3 Alterações gastrintestinais	12
2.1.4 Alterações hepáticas e renais	13
2.1.5 Alterações do sistema nervoso central.....	13
2.2 Neonatos	13
2.2.1 Fatores relacionados ao feto	13
2.2.2 Parâmetros do neonato após o nascimento	14
2.3 Medicação pré-anestésica	15
2.3.1 Anticolinérgicos	16
2.3.2 Tranquilizantes e ansiolíticos	17
2.3.3 Hipnoanalgésicos.....	19
2.3.4 Hipnóticos.....	20
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
REFERÊNCIAS	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais alterações fisiológicas da fêmea gestante.....	12
Quadro 2 - Escore de Apgar modificado.....	15

RESUMO

SILVA, THAMIRIS HAYANNE DE ARAÚJO. Medicação pré-anestésica em cadelas e gatas parturientes – Revisão de Literatura. Patos, PB, Universidade Federal de Campina Grande. 2017. 24 p. (Monografia de conclusão do curso de Medicina Veterinária).

A medicação pré-anestésica é, seguramente, uma parte muito importante na prática anestesiológica rotineira, visto que ela é a primeira etapa de qualquer atividade e manipulação em animais quando se requer sua tranquilidade. Sendo uma etapa tão importante, é necessário então se ter um conhecimento de protocolos anestésicos seguros e adequados para qualquer que seja o procedimento. Estudos sobre a medicação pré-anestésica em gatas parturientes e seu(s) neonato(s) são bastante escassos, trazendo uma preocupação válida para os anestesiológicos. Sabe-se que durante uma gestação ocorrem grandes alterações fisiológicas na gestante, como alterações cardiocirculatórias, respiratórias, gastrintestinais, hepáticas e renais, e até no sistema nervoso central. Isto dificulta a escolha dos fármacos, sendo necessário um conhecimento abrangente da farmacologia desses anestésicos, estando sempre ciente dos efeitos que poderão causar tanto na mãe quanto no(s) neonato(s). É importante ter essa preocupação tanto com a mãe quanto com o(s) feto(s), pois apesar da placenta ser uma barreira protetora deste(s), ela não impede a passagem dos medicamentos administrados à mãe. Por isso é imprescindível se avaliar o(s) neonato(s) assim que retirados do útero gravídico, sendo verificados seus parâmetros através do escore de Apgar, muito utilizado na medicina humana, e modificados para uso na medicina veterinária. Alguns estudos mostram protocolos anestésicos indicados e contra indicados na anestesia da gata gestante, sendo os mais utilizados na MPA os opióides e os tranquilizantes, havendo a possibilidade de associação entre eles. Neste estudo objetiva-se mostrar quais medicações pré-anestésicas são mais aconselháveis para o uso em cesarianas de cadelas e gatas.

Palavras chave: anestesiológicos, fármacos, gestação, neonatos, protocolos.

ABSTRACT

SILVA, THAMIRIS HAYANNE DE ARAÚJO. Preanesthetic medication in bitches and parturient cats – Literature Review. Patos, PB, Federal University of Campina Grande. 2017. 24 p. (Monograph of Veterinary Medicine course conclusion).

The preanesthetic medication is surely a very important part in routine anesthesiological practice, since it is the initial step of any activity and manipulation in animals when their tranquility is required. Being such an important step, it is necessary, then, to have knowledge of safe and adequate anesthetic protocols for whatever it is the procedure. Studies on a preanesthetic medication in parturient cats and their neonate/s are quite scarce, bringing a valid concern to anesthesiologists. It is known that during a pregnancy occur considerable physiological changes in the pregnant, such as cardiocirculatory, respiratory, gastrointestinal, hepatic and renal activities, and even the central nervous system. This makes it difficult to choose the drugs, since it is necessary a comprehensive knowledge of the pharmacology of these anesthetics, being always aware of the effects that it might happen to both the mother and the neonate/s. It is important to have this concern both with the mother and the fetus, because although the placenta is a protective fence for them, it does not prevent the passage of the medicines administered to the mother. Therefore, it is essential to evaluate the newborns as soon as they are removed from the gravid uterus, being verified its parameters through the Apgar score, widely used in human medicine, and modified for the use in the veterinary medicine. Some studies show anesthetic protocols indicated and contraindicated in the anesthesia of the pregnant cat, which the most used in the preanesthetic medication are the opioids and the tranquilizers, being possible the association between them. This study aims to show which preanesthetic medications are most advisable for use in cesarean sections of bitches and cats.

Key words: anesthesiologists, drugs, neonate/s, pregnancy, protocols.

1 INTRODUÇÃO

Normalmente, na Medicina Veterinária, indicações de cesarianas são feitas em casos de emergências e distocias maternas ou fetais. É de extrema importância, então, ter conhecimento de protocolos anestésicos seguros, não só para os casos citados, mas também para cesáreas eletivas, uma vez que, no decorrer da gestação, mudanças fisiológicas ocorrem na gestante, alterando a resposta da mesma e a do feto em relação aos anestésicos.

Como todo procedimento anestésico, é necessário se fazer uma medicação pré-anestésica (MPA) prudente, sendo assim um desafio para o anestesiológico veterinário, visto que ao anestésiar a mãe, também o feto será anestésiado e, portanto, sofrerá os efeitos da grande maioria dos fármacos administrados na parturiente. A MPA antecede a anestesia propriamente dita, preparando o animal para o ato cirúrgico. Tem múltiplas finalidades, como promover sedação, analgesia e relaxamento muscular e minimizar a incidência de efeitos adversos, visando tornar o ato anestésico o mais agradável possível para o animal, e o mais favorável para o anestesiológico.

A escolha do procedimento anestésico deve ser sempre feita baseada no conhecimento sobre as alterações fisiológicas causadas na mãe no período de gestação e do parto e na farmacologia dos anestésicos escolhidos, sabendo-se que poderá ocorrer no feto – de forma mais branda ou não – o que ocorre na mãe, e pensar bem nas vantagens e desvantagens que essa técnica pode trazer.

Embora existam diversos protocolos anestésicos usados e sugeridos para utilização em parturientes sujeitas à cesariana, não existe nenhuma comprovação de que um seja particularmente melhor e mais seguro tanto para a mãe, quanto para o neonato. Na Medicina Veterinária existem poucos estudos sobre os efeitos causados pelos agentes pré-anestésicos utilizados nas gestantes e sobre seus neonatos, principalmente em felinos.

É imprescindível que haja mais estudos nessa área, para que não só a medicação pré-anestésica, mas todo protocolo anestésico seja algo favorável e confortável para os pacientes. Estes estudos darão base ao anestesiológico veterinário no momento de escolha dos fármacos, permitindo-o comparar e eleger o protocolo que trará maior segurança à parturiente e aos seus neonatos.

Desta forma, objetiva-se através desse trabalho mostrar quais medicações pré-anestésicas são mais aconselháveis para o uso em cesarianas de gatas, tendo em vista os aspectos fisiológicos, não apenas da mãe, mas também dos fetos e neonatos, para melhor segurança de todos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mudanças Fisiológicas Gestacionais

Segundo Oliva (2014), a gestação é uma fase na qual ocorrem importantes modificações orgânicas na fêmea, consequentes das alterações endócrinas e do aumento do volume abdominal, resultante dos crescimentos fetal e uterino. Dessa forma, o organismo precisa se adaptar à condição da gestante, e muitas dessas adaptações influenciam no manejo anestésico. Raffe e Carpenter (2013) dizem que o protocolo anestésico ideal para o procedimento da cesariana, é o que promova analgesia, relaxamento muscular e sedação ou narcose, de forma que propicie condições anestésicas ideais, sem que haja risco à mãe ou ao(s) feto(s).

Da mesma forma que as propriedades físico-químicas permitem que os medicamentos atravessem a barreira hematoencefálica, elas permitem também sua passagem pela placenta, sendo assim impossível anestésiar seletivamente apenas a mãe (RAFFE; CARPENTER, 2013). Portanto, torna-se fundamental que o profissional tenha conhecimento das alterações orgânicas que estão presentes na gestação (Quadro 1), dos efeitos que os fármacos anestésicos utilizados podem causar na mãe e seus conceitos e dos recursos disponíveis que permitem o preparo adequado da fêmea gestante a ser anestesiada (OLIVA, 2014).

Quadro 1: Principais alterações fisiológicas da fêmea gestante.

Variável	Alteração
Frequência cardíaca	Aumentada
Débito cardíaco	Aumentada
Hematócrito	Aumentada
Pressão arterial	Inalterada
Pressão venosa central	Inalterada, aumenta com o trabalho de parto
Volume minuto	Aumentada
Consumo de O ₂	Aumentada
pH arterial e PaO ₂	Inalterada
PaCO ₂	Diminuída
Capacidade pulmonar total	Inalterada
Capacidade pulmonar funcional	Diminuída
Tempo de esvaziamento gástrico e pressão intragástrica	Aumentada
Motilidade gástrica e pH das secreções gástricas	Diminuída
Fluxo renal plasmático e taxa de filtração glomerular	Aumentada
Uréia e creatinina	Diminuída
Sódio e balanço hídrico	Inalterada

Fonte: Fantoni e Cortopassi, 2002.

O₂: oxigênio, PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial.

2.1.1 Alterações cardiocirculatórias

De acordo com Raffe e Carpenter (2013), durante a prenhez, o volume de sangue materno aumenta aproximadamente 40%, sendo que o volume plasmático aumenta mais do que o volume de hemácias, resultando numa menor concentração de hemoglobina e redução do volume globular. A elevação da frequência cardíaca e do volume sistólico aumenta o débito cardíaco em 30 a 50%, deixando-o acima do normal.

“As alterações cardiovasculares sofridas pela mãe atingem rapidamente o feto, devido ao fato de o fluxo sanguíneo fetal não ser capaz de se autorregular e a perfusão uterina ser diretamente proporcional à diferença entre a pressão arterial e a venosa, e inversamente proporcional à resistência vascular uterina” (OLIVA; ALBUQUERQUE, 2009, p. 53-54).

2.1.2 Alterações respiratórias

As alterações na mecânica respiratória no período de gestação são muito intensas e ocorrem, principalmente, devido ao deslocamento diafragmático e de órgãos abdominais pelo útero gestante, o que gera considerável redução da capacidade residual funcional, o que em mulheres pode chegar, ao final da gestação, a uma diminuição de 20% (OLIVA; ALBUQUERQUE, 2009). Essa diminuição na reserva de oxigênio chega a 20 a 25% no momento em que a paciente tem 20 a 35% de aumento do consumo de oxigênio, facilitando maior risco de hipóxia para a parturiente e, como consequência, pode afetar o(s) feto(s) (MACHADO, 1997).

2.1.3 Alterações gastrintestinais

De acordo com Wallace (2001), o estômago está deslocado cranialmente e o tônus do esfíncter esofágico inferior, alterado. Isto provoca diminuição da motilidade, além de causar elevação da pressão intra-abdominal e, ao comprimir as vísceras, predispõe a gestante a apresentar refluxo gastresofágico. Além disso, a concentração de progesterona incorporada retarda o esvaziamento gástrico, promovendo relaxamento do cárdia e do piloro, contribuindo para que ocorra refluxo (OLIVA; ALBUQUERQUE, 2009).

2.1.4 Alterações hepáticas e renais

Oliva (2014) aponta que as mudanças renais e hepáticas existentes na gravidez são pequenas e decorrem de ação indireta das mudanças circulatórias sobre estes órgãos e do crescimento da demanda de oxigênio dos tecidos em formação.

Embora a gravidez provoque uma rápida redução da função hepática, e um acréscimo de até 60% na filtração glomerular, estas alterações normalmente não são de importância clínica (KUSHNIR; EPSTEIN, 2012).

2.1.5 Alterações do sistema nervoso central

A gestação resulta em aumento da concentração sanguínea de progesterona, que causa um efeito sedativo sobre o sistema nervoso central (SNC). Além disso, há um aumento de β -endorfinas circulantes, o que pode resultar em redução da necessidade anestésica pela parturiente (OLIVA, 2014)

2.2 Neonatos

Estudos relativos ao procedimento anestésico em gestantes, e os efeitos que esses anestésicos podem causar nos fetos, são escassos (GABAS et al., 2006). A ausência de dados em relação ao uso de fármacos gera insegurança na instituição de tratamentos para essa classe de animais (CRESPILO et al., 2007).

Os neonatos apresentam muitas singularidades, como por exemplo, a imaturidade das funções renal e hepática, que não estão completamente desenvolvidas e, conseqüentemente a biotransformação e a excreção dos fármacos acaba sendo mais lenta do que nos animais adultos. Existem também, diferenças nos sistemas imunológico, cardiorrespiratório e gastrintestinal, que ainda estão imaturos. E o desenvolvimento neurológico e comportamental também é singular (DOMINGOS et al., 2008).

2.2.1 Fatores relacionados ao feto

Apesar de a placenta ser uma barreira existente para proteger os fetos de substâncias tóxicas do exterior, ela não impede que os medicamentos administrados à mãe penetrem o

compartimento fetal, já que ela tem propriedades de uma barreira lipídica normal e os sistemas de transporte ativo e difusão facilitada. A passagem do medicamento do sangue materno para o fetal vai depender do tipo de placenta, sendo a placenta do tipo endotelial, característica dos carnívoros, umas das que tem maior contato entre o sangue da mãe e o do(s) feto(s) (SPINOSA et al., 2011).

Não se pode descartar a relevância da circulação fetal, uma vez que todos os fármacos que atravessam a barreira placentária, já começam a ser metabolizados pelo fígado do(s) feto(s), o que auxilia na diminuição da concentração anestésica tanto no sistema nervoso central fetal quanto no materno. Essa absorção pelo(s) feto(s) deve ser levada em conta, uma vez que a permeabilidade hematoencefálica fetal é maior que a materna, ampliando a sensibilidade aos fármacos administrados, principalmente levando-se em consideração que a função renal do feto ainda é falha, dificultando a excreção dos fármacos. Desta forma, o(s) neonato(s) nascido(s) de uma parturiente que foi anestesiada terá(ão) dificuldade, uma vez cortado o cordão umbilical, para metabolizar(em) e excretar(em) o(s) fármaco(s) que chegaram até ele(s) via circulação placentária (MASSONE; MORAES, 2011).

2.2.2 Parâmetros do neonato após o nascimento

Silva (2008) explica que a avaliação clínica do recém-nascido é um claro desafio ao Médico Veterinário, trazendo uma inabilidade ao proceder ao exame físico minucioso. Apesar disso, essa especialidade vem crescendo na Medicina Veterinária, tanto pela amplificação de auxílio aos canis e gatis, quanto pelo fato da crescente taxa de mortalidade neste estágio de vida (CHAVES, 2011).

A frequência cardíaca do neonato pode ser verificada através de palpação torácica ou auscultação. Nas primeiras 24 horas os batimentos cardíacos variam entre 200 e 250 batimentos cardíacos por minuto nos caninos e felinos, se forem menores que 100 batimentos por minuto, ou não detectáveis, faz-se essencial uma massagem cardíaca (DOMINGOS et al., 2008).

De início o volume-corrente e a ventilação-minuto nos neonatos são inferiores a dos adultos. Nos neonatos caninos e felinos a frequência respiratória no primeiro dia de vida varia entre 10 a 18 movimentos por minuto, e 16 a 32 na primeira semana de vida (PICCIONE et al., 2010; LOURENÇO; MACHADO; 2013).

Ao nascimento a temperatura retal normal dos neonatos de cães e gatos é 35,5° C a 36,1° C, aumentando gradualmente para 37,8° C por volta dos sete dias de vida. Eles são

incapazes de fazer termorregulação até a idade de duas semanas (NELSON et al., 2001; PEIXOTO; BEZERRA JUNIOR, 2010).

Para a avaliação da vitalidade dos neonatos, é realizado o escore de Apgar, muito utilizado na medicina humana, e modificado por Lavor et al. (2003) (Quadro 2) para uso na veterinária, cuja compreensão do índice é obtida através da soma dos escores dados aos seguintes sinais clínicos: frequência cardíaca, esforço respiratório, movimentos musculares, resposta aos estímulos na cauda e nas patas e avaliação da coloração das mucosas (LAVOR et al., 2004; WALLER et al., 2014).

A compreensão do índice de vitalidade foi obtida pela soma dos escores atribuídos aos sinais clínicos, e assim interpretados: 10 – boas condições clínicas; 7 a 9 – não requer cuidados especiais; 3 a 6 – requer oxigenação; 0 a 2 – anóxia grave (LAVOR et al., 2004). O escore de Apgar é um meio prático de estimativa sistemática do recém-nascido logo em seguida ao nascimento, para ajudar a reconhecer aqueles que necessitam de reanimação por causa de acidose e hipóxia, entre outros motivos (LAVOR, 2003).

Quadro 2: Escore de Apgar modificado.

Sinais	Escore		
	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Menos de 200	Mais de 200
Esforço Respiratório	Ausente	Lento Irregular	Regular
Movimentos Musculares	Ausentes	Hipotonia	Movimentação ativa
Resposta ao estímulo plantar e caudal por pressão digital	Nulo	Movimento	Movimento e vocalização
Coloração de Mucosas	Azul pálido	Rosada	Completamente rosada

Fonte: Lavor, 2003.

2.3 Medicação pré-anestésica

A medicação pré-anestésica (MPA) precede a anestesia, preparando o animal para o sono artificial. Uma MPA para ser ideal deve assegurar uma redução da apreensão e da ansiedade, tornando o paciente apto a encarar o estresse anestésico-cirúrgico com mais tranquilidade e segurança. Deve também diminuir a atividade reflexa e podendo ou não gerar

amnésia, para que se tenha uma recuperação leve e sem recordações desagradáveis (MASSONE, 2011; JOAQUIM; TARDELLI, 2011).

Inúmeros fármacos podem ser empregados na medicação pré-anestésica. A definição do agente vai depender de vários fatores, como por exemplo, o tipo do procedimento, a existência de dor pré-operatória, a espécie animal, o estado geral e o temperamento do paciente, afecções intercorrentes, e o grau de sedação que se necessita (FANTONI; CORTOPASSI, 2014).

Desta forma, em geral as finalidades da MPA são: proporcionar sedação, analgesia e relaxamento muscular, reduzir as secreções das vias aéreas, reduzir a salivação e os reflexos autonômicos, sejam eles de origem simpática ou parassimpática, aumentar a ação dos anestésicos, moderando então o segundo estágio da anestesia, eliminar ou prevenir o vômito ou a regurgitação, reduzir a secreção e a acidez gástrica, proporcionar indução e recuperação anestésica suaves, diminuir o estresse, entre outros (FANTONI; CORTOPASSI, 2014; ILBAÑEZ, 2012).

Contudo, a indicação de medicação pré-anestésica pode ser facultativo, mas, uma vez indicada, deve ser empregada de forma sensata, considerando o estado físico do paciente, do procedimento a ser feito e das características farmacológicas dos medicamentos (JOAQUIM; TARDELLI, 2011).

Os grupos farmacológicos mais conhecidos como medicação pré-anestésica de cadelas e gatas parturientes são os anticolinérgicos, os tranquilizantes, os ansiolíticos, os hipnoanalgésicos (opiáceos, opioides), e os hipnóticos (MASSONE, 2011). Em cães e gatos, os agentes tranquilizantes e ansiolíticos mais comumente empregados são os fenotiazínicos e os benzodiazepínicos, respectivamente (ILBAÑEZ, 2012).

Fantoni e Cortopassi (2014) afirmam que, em relação às parturientes, com exclusão da xilazina, não há contra-indicação total do uso de medicação pré-anestésica nesta classe de animais, contanto que em doses mínimas efetivas para que não causem mudanças paramétricas muito exageradas.

2.3.1 Anticolinérgicos

No decorrer de muitos anos os anticolinérgicos eram conhecidos como a medicação pré-anestésica universal, pois faziam parte de todos os protocolos anestésicos usados no homem (FANTONI; CORTOPASSI, 2014). Bloquear secreções e aproveitar de suas ações

parassimpatolíticas, isto é, antagonizar as ações parassimpáticas indesejáveis é o objetivo primário desses fármacos na anestesia (MASSONE, 2011).

A pré-medicação com anticolinérgico é questionável devido a sua aptidão para causar taquiarritmias e à produção de estase gástrica, propiciando o refluxo do conteúdo gástrico. Porém, os anticolinérgicos tem como vantagem diminuir a salivação e o inevitável tônus vagal excessivo, decorrente da tração uterina. O glicopirrolato é mais indicado do que a atropina, visto que aquele aumenta o pH gástrico, provocando uma redução da gravidade da esofagite e pneumonia por aspiração se acontecer regurgitação e aspiração de vômito (WIEBE; HOWARD, 2009).

Angulo (2007) indica o uso de anticolinérgico como medicação pré-anestésica, mais especificamente a atropina (0,045 a 0,1 mg/kg SC) e o glicopirrolato (0,005 a 0,011 mg/kg SC ou IM), nos casos em que a parturiente apresentar secreção salivar ou bradicardia, do mesmo modo que irá servir para evitar reflexos vagais que aumentam com a tração uterina. Ele diz, também, que o gato é ainda mais vulnerável aos reflexos vagais, por isso recomenda o uso de anticolinérgico.

Raffe e Carpenter (2013) também sugerem a atropina e o glicopirrolato, e que devem ser administrados a maior parte das pacientes parturientes, mas deixam claro que, como o glicopirrolato não atravessa facilmente a barreira placentária, o medicamento não intervém no feto da mesma forma que a atropina. Em vista disso, pode ser um anticolinérgico mais adequado para o uso nesses pacientes.

2.3.2 Tranquilizantes e ansiolíticos

Os tranquilizantes, são fármacos que, promovem depressão do SNC, atuando na substância reticular mesencefálica, interferindo no ciclo de sono e vigília do paciente. Os fármacos mais comumente utilizados como tranquilizantes são os derivados da fenotiazina (MASSONE, 2012).

Os fenotiazínicos são fármacos provenientes da fenotiazina e os principais agentes que representam essa classe são a levomepromazina (0,5 a 1 mg/kg), clorpromazina (0,5 a 1 mg/kg) e a acepromazina (0,02 a 0,1 mg/kg). Seus efeitos e mecanismo de ação são similares, porém a potência varia conforme o fármaco adotado, sendo a acepromazina a mais potente, seguida da clorpromazina e da levomepromazina (ILBAÑEZ, 2012). Eles causam uma tranquilização discreta sem que ocorra desligamento do paciente do meio ambiente que o rodeia, causam moderado ou nenhum efeito analgésico, no entanto podem intensificar as

propriedades analgésicas de outros fármacos. Tem como efeito hemodinâmico primordial a hipotensão arterial, decorrente do bloqueio de receptores α -adrenérgicos periféricos e consequente vasodilatação periférica (ARENA et al., 2009).

As fenotiazinas não são indicadas na gravidez por causar considerável hipotensão. A acepromazina mais especificamente pode estimular significativa depressão materna e fetal, mesmo em doses relativamente baixas. Podendo ser observado também uma depressão no SNC fetal grave após a pré-medicação com acepromazina, e não há antagonista específico para reversão desse fármaco (RAFFE; CARPENTER, 2013; WIEBE; HOWARD, 2009).

De forma geral, ansiolíticos ou são aqueles fármacos capazes de promover ação ansiolítica, anticonvulsivante, miorelaxante, hipnótica e amnésica, sem intensa depressão do SNC (MASSONE, 2011). Os ansiolíticos mais usados na área médica são do grupo dos benzodiazepínicos, representado pelo diazepam (0,2 a 2 mg/kg) e pelo midazolam (0,2 a 0,5 mg/kg). Tendo seus efeitos revertidos pelo antagonista flumazenil (0,005 a 0,05 mg/kg) (ILABÑEZ, 2012).

Muitos autores discutem sobre o uso de benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica, no entanto esta prática só é aconselhada quando o paciente se apresentar debilitado. O uso desses fármacos sem associação com outros em pacientes sadios não é recomendado, pois provocará quadro de excitação e ansiedade ao invés de sonolência e tranquilização (ILBAÑEZ, 2012).

Os benzodiazepínicos agem seletivamente nos receptores GABA, os quais medeiam a transmissão sináptica inibitória em todo o sistema nervoso central. Eles aumentam a resposta ao GABA possibilitando a abertura de canais de cloreto ativados pelo GABA. Ligam-se especialmente a um sítio regulatório do receptor, diferente do sítio de ligação ao GABA, e operam alostericamente, ampliando a afinidade do GABA pelo receptor (ILBAÑEZ, 2012; SANTOS et al., 2012).

Por outro lado, Raffé e Carpenter (2013) afirmam que em razão de sua ação demorada, não há recomendação como uso de rotina desses fármacos em gestantes. Sua aplicação deve ser limitada às parturientes extremamente apreensivas ou agitadas e somente em doses suficientes para causar efeito tranquilizante.

Aconselha-se que seja evitado o uso de acepromazina, diazepam e midazolam na anestesia da gestante. Alega-se também, que o diazepam pode estar associado à presença de baixo vigor dos neonatos ao nascimento. Mas, ainda assim, fenotiazínicos e butiroferonas associados a opióides são constantemente usados nas parturientes como medicação pré-anestésica (FANTONI; CORTOPASSI, 2014).

Raffe e Carpenter (2013) afirmam que diazepam e midazolam podem promover depressão do neonato, caracterizada por ausência de vocalização e letargia, hipotonia, apneia e hipotermia, logo em seguida ao nascimento. Por outro lado, Santos (2014) cita que os benzodiazepínicos podem potencializar os efeitos sedativos dos opiáceos e proporcionar o relaxamento muscular com efeitos secundários mínimos e com uma margem de segurança grande. E que a todo tempo que as benzodiazepinas forem usadas na cesariana, deve-se manter o antagonista flumazenil acessível para o uso nos neonatos, reduzindo a sedação, permitindo o início da amamentação e a diminuição da hipoventilação devido ao relaxamento muscular.

2.3.3 Hipnoanalgésicos

Os opioides constituem uma classe de fármacos muito versátil, e são fundamentais na anestesiologia. Eles são analgésicos comprovadamente eficientes e recomendados para amenizar o desconforto e o sofrimento relativo à dor. Podem ser empregados desde a medicação pré-anestésica até o pós-operatório (ALEIXO; TUDURY, 2005; ILBAÑEZ, 2012).

Um dos efeitos adversos mais comumente observado com o emprego dos opioides é o vômito, ao qual as gestantes são extremamente propensas (WIEBE; HOWARD, 2009). Wiebe e Howard (2009) dizem, também, que todos os opioides são capazes de atravessar a barreira placentária, podendo acarretar uma depressão significativa dos sistemas nervoso central e respiratório dos neonatos.

Mathews (2005) já comenta que a grande maioria dos neonatos nascidos de uma cesariana a qual a mãe foi submetida a uma pré-medicação com opióide nascem bem e fortes, mesmo com a facilidade que o opióide tem de atravessar a barreira placentária. Pode haver uma depressão após o nascimento, que pode ser controlada com uma gota de naloxona (antagonista) pela via sublingual, revertendo assim os efeitos depressores do ópio. Caso os neonatos voltem a ficar deprimidos, pode-se repetir a dosagem de Naloxona 30 minutos depois da primeira, e até passar instruções ao proprietário caso precise manter essa administração por um certo período.

Tejero (2008) coloca que, geralmente se evita a pré-medicação para uma cesariana, e se induz a anestesia diretamente. Mas sugere que caso seja feita MPA, que se faça então o uso de Fentanil (0,002 a 0,04 mg/kg) ou Meperidina, por terem boa analgesia e serem reversíveis da naloxona.

2.3.4 Hipnóticos

Os hipnóticos induzem o sono e apresentam uma ação analgésica insignificante. Faz parte desse grupo o etomidato, que potencializa a ação dos fenotiazínicos e benzodiazepínicos. Ele é um fármaco de ação rápida, o que assegura recuperação mais rápida e de qualidade, de no máximo 10 a 15 minutos, porém altamente hipnótica, havendo a vantagem de causar pouca alteração cardiorrespiratória (OLIVA; ALBUQUERQUE, 2009; BOLFER et al., 2017). Em seguida a administração do etomidato podem haver náusea e vômito na indução e principalmente na recuperação (ILBAÑEZ, 2012).

O etomidato é um fármaco utilizado para a indução, podendo-se usar na dose de 1 a 3mg/kg tanto para cão quanto para gato, quando não se faz pré-medicação. Este fármaco é redistribuído e metabolizado por enzimas microssomais hepáticas e esterases do plasma de forma muito rápida. A perfusão tecidual do feto é nitidamente preservada, como demonstrada pelo início mais acelerado da respiração espontânea do neonato e melhor vitalidade do feto no momento do parto (RAFFE; CARPENTER, 2013).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que ainda há muita divergência quando se trata de um protocolo anestésico de fato seguro para a parturiente e seu(s) feto(s)/neonato(s), especialmente se tratando de medicação pré-anestésica. Os anticolinérgicos são bem indicados pelos autores, deixando os tranquilizantes, ansiolíticos, hipnoanalgésicos e hipnóticos para trás. Porém, diferente dos anticolinérgicos, os benzodiazepínicos e os hipnoanalgésicos possuem antagonistas, o que favorece a utilização destes, possibilitando ter uma pré-medicação mais segura, já que a qualquer mudança exarcebada de algum parâmetro, esses fármacos poderiam então ser revertidos com o uso de seus antagonistas.

Foi possível constatar também, o quanto ainda se necessita de mais pesquisas sobre os protocolos anestésicos a serem seguidos na cesariana de gatas, não só com relação à medicação pré-anestésica, mas todo procedimento anestésico, para se ter uma segurança para a parturiente e para seu(s) neonato(s), visto que esses são pacientes que precisam de um cuidado a mais, devendo lembrar sempre das alterações fisiológicas que a parturiente apresenta e do desenvolvimento ainda incompleto de alguns sistemas do(s) feto(s).

Contudo a anestesiologia veterinária é uma área de muitas possibilidades, ficando claro que se tem sempre mais de um caminho a seguir, e tudo vai depender do que você como anestesiológista considera melhor para seu paciente. E compreender que como anestesiológista é importante se avaliar o quadro geral, preocupando-se com todos os aspectos do paciente, para assim saber quais medicações pré-anestésicas usar, como usar, e se de fato ela é indispensável.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, G. A S; TUDURY, E. A. Utilização de opióides na analgesia de cães e gatos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 11, n. 2, 2005. p. 31-42. Disponível em <<http://revistas.bvs-vet.org.br/vetnot/article/view/9131/9813>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- ANGULO, S. M. La cesárea en la perra y en la gata. **Revista Profesión Veterinaria**, Madrid, v. 16, n. 65, Jan./mar. 2007. p. 6-12. Disponível em <<http://www.colvema.org/PDF/Cesarea.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- ARENA, G. et al. Fenotiazínicos: usos, efeitos e toxicidade em Animais de grande e pequeno porte. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, São Paulo, n. 12, 2009, 7p. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/aFPtCv0LFjvrEUi_2013-6-21-11-7-17.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- BOLFER, L. H. G. **MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA – REVISÃO DE LITERATURA**. Universidade Tuiuti do Paraná, Paraná, 2017, 6p. Disponível em <<http://www.vetarq.com.br/2010/05/medicacao-pre-anestesica-mpa-pdf.html>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- CARDOSO, F. T. S. et al. Neuroleptoanalgesia associada à anestesia epidural com lidocaína e xilazina em cutias (*Dasyprocta aguti*). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 36, n. 2, 2008, p. 149-154. Disponível em <<http://www.ufrgs.br/actavet/36-2/art%20778.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2016.
- CHAVES, M. S. **Neonatologia em cães e gatos: aspectos relevantes da fisiologia e patologia**. Revisão de literatura e relato de caso de Diprosopo Tetraoftalmo. Belo Horizonte, 2011, 41p. Disponível em <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=14&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjf2Kzc7uDLAhVJj5AKHVImB7UQFghfMA0&url=http%3A%2F%2Fwww.vet.ufmg.br%2FDOWNLOAD.php%3Fo%3D8%26i%3D20140627102921%26a%3Dneonatologia_em_caes_e_gatos_aspectos_relevantes_da_fisiologia_e_pato&usg=AFQjCNHk65ViZfSqtGshbE3ZhEdB4h8ikw&sig2=0tottz7dLOm0n4VevGFu0g>. Acesso em: 27 mar. 2016.
- CRISPILHO, A. M. et al. Abordagem terapêutica do paciente neonato canino e felino: 2. Aspectos relacionados a terapia intensiva, antiparasitários e antibióticos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 31, n. 4, out./dez. 2007, p. 425-432. Disponível em <<http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/download/pag%20425.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2016.
- DOMINGOS, T. C. S.; ROCHA, A. A.; CUNHA, I. C. N. **Cuidados básicos com a gestante e o neonato canino e felino: revisão de literatura**. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, jul./dez. 2008, p. 94-120. Disponível em <http://www.jbca.com.br/v1n2/artigo4/artigo_4_neonatologia.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2016.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2014, p. 358.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 1632p
- GABAS, D. T. et al. Estado neurológico e cardiorrespiratório de filhotes de cães nascidos de parto normal ou de cesariana sob anestesia geral inalatória com sevoflurano. **Ciência Rural**, Santa Maria,

v. 36, n. 5, set./out. 2006, p. 1450-1455. Disponível em
<<http://www.scielo.br/pdf/cr/v36n5/a16v36n5.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2016.

ILBAÑEZ, J. F. **Anestesia Veterinária Para Acadêmicos e Iniciantes**. São Paulo: MedVet, 2011, p. 23-38.

JOAQUIM, M. R. G.; TARDELLI, M. A. **Avaliação Pré-Anestésica**. Guia de Anestesiologia e Medicina Intensiva, São Paulo, 2011, p. 19-37. Disponível em <<http://epmanestesia.sandvox.net/alunos/curso-elearning-de-anestesi/avaliacao-pre-anestesia.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

KUSHNIR, Y.; EPSTEIN, A. Anesthesia for the Pregnant Cat and Dog. **Israel Journal of Veterinary Medicine, Israel**, v. 67, n. 1, mar. 2012, p. 19-23. Disponível em <http://www.ijvm.org.il/sites/default/files/anesthesia_for_the_pregnant_cat_and_dog.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2016.

LAVOR, M. S. L. **EFEITOS DO PROPOFOL, ETOMIDATO, TIOPENTAL E ANESTESIA EPIDURAL EM NEONATOS E EM CADELAS SUBMETIDAS A CESARIANA ELETIVA**. Viçosa: UFV, 2003, 88p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de “Magister Scientiae”, Viçosa, 2003.

LAVOR, M. S. L. et al. Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural, em cesariana eletivas de cadelas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 6, Nov./dez. 2004, p. 1833-1839. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n6/a26v34n6.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2016.

LOURENÇO, M. L. G.; MACHADO, L.H.A. Características do período de transição fetal-neonatal e particularidades fisiológicas do neonato canino. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 37, n.4, out./dez. 2013, p. 303-308. Disponível em <[http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v37n4/p303-308%20\(RB443\).pdf](http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v37n4/p303-308%20(RB443).pdf)>. Acesso em: 27 mar. 2016.

MACHADO, C. E. G. Anestesia na paciente gestante: uma abordagem em pequenos animais. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Araçatuba. **Anais...** Araçatuba: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 1997. p.17-34.

MASSONE, F.; MORAES, A. N. Anestésias para Cesarianas. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. Cap. 17, 448p.

MATHEWS, K. A. **Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog**. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, Canada, v. 15, n. 4, 2005, p. 273-284. Disponível em <<https://eurekamag.com/research/004/037/004037715.php#close>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

NELSON, R. W.; Couto, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, 1084p.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia e Gestação. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 24, 358p.

OLIVA, V. N. L. S.; ALBUQUERQUE, V. B. Anestesia na cadela Gestante. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 2009, p. 52-58. Disponível em <<http://www.anclivepdf.com.br/arquivo/Anestesia%20na%20cadela%20gestante.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

PEIXOTO, G. C. X.; BEZERRA JUNIOR, R. Q. Cuidados básicos com o neonato canino: uma revisão. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, Londrina, v. 4, n. 2, 2010, 10p. Disponível em <<http://www.pubvet.com.br/uploads/692541ffb8de24c540da817e45a7e0cb.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2016.

PICCIONE, G. et al. The daily rhythm of body temperature, heart and respiratory rate in newborn dogs. **Journal of Comparative Physiology B**, 2010, p. 895-904. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/41911337_The_daily_rhythm_of_body_temperature_heart_and_respiratory_rate_in_newborn_dogs>. Acesso em: 27 mar. 2016.

RAFFE, M. R.; CARPENTER, R. E. Anestesia de Fêmeas Submetidas à Cesariana. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap.45, 1216p.

SANTOS, A. C. C. **Cesariana em Animais de Companhia – Opções cirúrgicas e fatores de risco**. Vila Real: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2014. 88p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2014.

SANTOS, F. G. W.; AZEREDO, L. O.; MENDONÇA, R. B. **Uso abusivo e indevido de ansiolíticos no Brasil**. Faculdade de Pindamonhangaba, 2012, 24p. Defesa (Monografia) – FAPI, São Paulo, 2012.

SILVA, L. C. G. **Parâmetros Clínicos, hemogasométricos e radiográficos para avaliação respiratória de neonatos caninos nascidos em eutocia ou cesariana eletiva**. São Paulo: USP, 2008. 75p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SPINOSA, L. A.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 918p.

TEJERO, T. M. **Anestesia en Cesáreas de Pequeños Animales**. Servicio de Anestesiología HCV-UCM, 2008, 2p. Disponível em <<http://pendientedemigracion.ucm.es/info/secivema/docs%20anestesia%20pdf/GUIAS-ANESTESIA-PDF/47-proced-cesareapeqanim.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2017.

WALLACE, W. E. Anestesia para cesarianas. In: MUIR III, W. W. et al. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. cap. 23, 432p.

WALLER, S. B. et al. EFEITOS COLATERAIS DE ANESTÉSICOS EM NEONATOS DE CÃES E GATOS NASCIDOS DE CESARIANA. **Acta Veterinaria Brasilica**, Mossoró, v. 8, n. 1, 2014, p. 1-9. Disponível em <<http://revistas.bvs-vet.org.br/avb/article/view/22710/23518>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

WIEBE, V. J.; HOWARD, J. P. **Pharmacologic Advances in Canine and Feline Reproduction**. University of California, Califórnia, 2009, p. 71-99. Disponível em <http://www.tc.umn.edu/~rootk001/repro_pharm_article.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2017.