



Abordagem terapêutica do paciente neonato canino e felino: 1. Particularidades farmacocinéticas

Therapeutic approach of the canine and feline newborns: 1. Pharmacokinetics peculiarities

André Maciel Crespilho¹, Maria Isabel Melo Martins², Fabiana Ferreira de Souza³, Maria Denise Lopes¹, Frederico Ozanam Papa¹

¹Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

²Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR, Brasil.

³Hospital Universitário do Centro Universitário de Rio Preto, UNIRP, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁴Correspondência: andremacc@yahoo.com.br

Resumo

Durante os primeiros meses de vida, filhotes caninos e felinos apresentam um grau variável de imaturidade dos sistemas fisiológicos que se desenvolvem durante as diferentes fases de crescimento neonatal, culminando com a maturidade orgânica inerente aos indivíduos adultos. Ao longo do desenvolvimento, diferenças marcantes são observadas na resposta dos filhotes ao uso de medicamentos, sobretudo no tocante à farmacocinética neonatal, representada por padrões diferenciais de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos em relação aos cães e gatos adultos. Frente ao exposto, o objetivo da presente revisão é abordar as principais particularidades fisiológicas dos filhotes, que exercem influência sobre a farmacocinética neonatal, apresentando os conceitos que norteiam a correta abordagem terapêutica do filhote canino e também do felino.

Palavras-chave: neonato, filhotes, farmacocinética, terapêutica, fármacos.

Abstract

Puppies and kittens present a variable degree of immaturity in respect to physiologic systems during the first months of their lives. Those neonates undergo to developmental phases which ends with the achievement of their organic maturity, inherent to an adult individual. Throughout these developmental phase, remarkable differences are observed between neonates and adult animals regarding their responses to medications, specially related to the pharmacokinetics, which are represented by different patterns of absorption, distribution, metabolism, and drug excretion. Thus, the present review will discuss the fundamental physiologic particularities encountered on puppies and kittens influencing the neonatal pharmacokinetics. In addition, the review presents the concepts supporting a correct therapeutic approach for kittens and puppies.

Keywords: neonates, puppies and kittens, pharmacokinetics, therapy, drugs.

Introdução

Na clínica veterinária, os cuidados pediátricos representam um componente integral da saúde geral de cães e gatos neonatos, estendendo-se do nascimento até os primeiros seis meses de idade (Boothe e Hoskins, 1997). Nesse período, a imaturidade de várias vias fisiológicas associadas à quebra das barreiras físicas, químicas e microbiológicas representadas pelo ambiente uterino em período gestacional (Jones, 1987) faz do neonato uma categoria animal vulnerável a diversas desordens infecciosas, como as septicemias, e metabólicas, como a hipotermia, a desidratação e a hipoglicemia (Blunden, 2000; Lee, 2004; Minovich, 2004).

A placenta de cães e gatos é classificada histologicamente como endoteliocorial (Kaufmann e Burton, 1994), observando-se o íntimo contato do epitélio coriônico fetal com a parede vascular (endotélio) dos capilares maternos. Como consequência, dentre as imunoglobulinas produzidas pelo organismo (G, A, M, E, D), somente a IgG, em porcentagens ao redor de 5 a 10%, é transferida para o feto no período intra-uterino, segundo Barreto e Prestes (2004). Pelas peculiaridades da transferência de imunidade transplacentária, tanto o filhote canino quanto o felino apresentam-se em estado de imaturidade imunológica nos períodos iniciais do desenvolvimento, não sendo evidenciada uma competência plena até os três a quatro primeiros meses de idade (Blunden, 2000).

No útero os filhotes permanecem em um meio estéril até o nascimento, quando então se inicia a colonização bacteriana através da passagem pelo canal do parto (McCracken e Lorenz, 2001). Nesse momento, em virtude do pobre desenvolvimento dos mecanismos regulatórios orgânicos e dos mecanismos imunes observa-se uma grande suscetibilidade neonatal às infecções, que podem resultar em septicemias. Em filhotes,

caninos, as infecções neonatais são causadas predominantemente por *E. coli*, isoladas comumente em culturas puras, sendo que 60% das cepas bacterianas encontradas nos filhotes originam-se primariamente de suas mães ou de outros contactantes dos canis (Munnich e Lubke-Becker, 2004).

A imaturidade fisiológica associada ao manejo nutricional inadequado (Barreto e Prestes 2004); parasitismo e infecções bacterianas (Davidson, 2003); trauma; número de filhotes por parto; obesidade; produção láctea e negligência materna; manipulações obstétricas (distocias, intervenções cesarianas), bem como causas incomuns como canibalismo determinam uma alta taxa de mortalidade neonatal nas primeiras semanas de vida, em torno de 27,3% para filhotes felinos e 26,0% para filhotes caninos (Root-Kustritz, 2004).

No entanto, apesar da singularidade imunofisiológica representada pelo paciente pediátrico canino e também pelo felino, uma ampla revisão bibliográfica realizada por Boothe e Hoskins (1997) forneceu poucas informações referentes à terapia com medicamentos para essa classe de animais. Os estudos científicos disponíveis sobre a administração de fármacos em filhotes são escassos, visto que esses aspectos não foram tão estudados em animais de estimação quanto nas espécies de produção e nos homens (Marti 2005). Ainda, os postulados encontrados em literatura humana referentes ao uso de fármacos para filhotes geralmente contemplam questões significativamente relevantes para crianças e não pertinentes aos cuidados com o neonato canino e felino (Boothe e Hoskins, 1997).

Frente ao exposto, essa revisão tem como objetivo apresentar as diferentes fases do desenvolvimento neonatal, enfocando-se as diferenças fisiológicas de cães e gatos ao longo do período inicial de crescimento que determinam alterações na cinética dos principais medicamentos utilizados na clínica veterinária, justificando-se a abordagem terapêutica diferencial para esses pacientes.

Desenvolvimento

O período neonatal não apresenta uma definição clara na literatura (Jones, 1987), representando, segundo Plumb (2004), a fase transicional entre a vida fetal e adulta, podendo variar entre as diferentes raças e espécies animais.

Para cães e gatos, o termo “neonato” geralmente considera as primeiras seis semanas de vida (Grubb, 2003; Mathews, 2005), sendo que a expressão “pediátrico” comumente abrange as 12 semanas iniciais do desenvolvimento, segundo Boothe e Hoskins (1997), ou animais com idade inferior a seis meses (Lee, 2004). No entanto, as importantes diferenças fisiológicas que ocorrem nesse período justificam uma outra subdivisão em períodos de crescimento neonatal, conforme revisões de Moore e Sturgess (2000), Sorribas (2004) e Prats (2005), apresentadas a seguir.

Fases do desenvolvimento neonatal:

Fase neonatal

Estende-se do nascimento até a segunda semana de vida no cão e até o 10º dia ou o momento da abertura dos olhos para os gatos (Prats, 2005). É o período caracterizado por uma pobre função neurológica, desenvolvimento inicial dos reflexos espinhais e total dependência materna. Nessa fase, os animais comumente dedicam 30% do seu tempo diário à alimentação e os 70% restantes ao sono (Sorribas, 1995). Observa-se no início dessa fase a dominância flexora do posicionamento corporal, sendo paulatinamente substituída pelo domínio extensor. Nesse período encontram-se presentes alguns reflexos espinhais simples como o extensor cruzado, Magnus e flexor, além das respostas sensoriais como ao estímulo doloroso, anogenital e de sucção (Sorribas, 2004), este último já presente a partir do 50º dia de gestação em felinos (Minovich, 2004).

Fase de transição

Corresponde à fase entre a 2ª e 4ª semana no cão e entre o 10º e 20º dia no gato (Prats, 2005). Observa-se a competência do sistema audiovisual (da abertura dos olhos à resposta ao estímulo luminoso e a objetos em movimento) e desenvolvimento neurológico mais amplo, embora os outros sentidos e as habilidades motoras ainda estejam pouco desenvolvidos (Beaver, 1997). A abertura do canal auditivo também ocorre ao final desse período, observando-se o início da resposta sensorial aos estímulos sonoros (Sorribas, 2004) e maior independência materna.

Fase de socialização

Ocorre entre a 4ª e 12ª semana de vida no cão e entre a 3ª e 8ª semana no gato (Prats, 2005). Durante este período, o tempo dedicado à alimentação e ao sono reduz-se progressivamente, observando-se o início das atividades sociais dos filhotes, relacionadas ao contato com outros cães e humanos. Essas experiências permitem o aprendizado dos animais, definindo os padrões de comportamento futuro (Sorribas, 1995).

A fase de socialização caracteriza-se também pelo completo desenvolvimento neurológico marcado pelo término da mielinização medular e a observação de um padrão normal ao eletroencefalograma (Sorribas, 2004). Observa-se também nesse período a erupção dentária decídua, iniciada por volta da 6ª semana de vida para gatos (Minovich, 2004), e ao redor de 30 dias para cães (Sorribas, 1995). O desmame e o conseqüente início das dietas sólidas ocorrem também nesse período.

Fase juvenil

Compreende o intervalo que vai da 12ª semana de vida (8ª para os gatos) à puberdade. Observa-se o aperfeiçoamento das destrezas motoras e o crescimento corporal, representando a fase mais ativa de exploração do ambiente, segundo citações de Beaver (1997). De maneira geral, a fase juvenil é marcada por mudanças graduais nas quais se estabelece o padrão de comportamento e conformação característicos do indivíduo adulto.

Fisiologia neonatal

Durante as diversas fases do desenvolvimento, diferenças significativas na termorregulação, regulação do aporte de glicose aos tecidos e maturação dos sistemas neurológico, cardiopulmonar e imunológico têm sido bem documentadas para filhotes (Plumb, 2004), considerando-se, durante as primeiras 6 a 12 semanas de vida, a imaturidade de muitos sistemas orgânicos (Garcia, 2005; Hosgood e Hoskins, 1998).

As diferenças orgânicas tornam-se particularmente importantes quando considerada a terapia com fármacos, sendo que as mudanças relacionadas a cada um dos períodos de desenvolvimento anteriormente citados produzirão alterações concomitantes na distribuição de drogas, tornando, dessa maneira, os neonatos mais suscetíveis às reações adversas (Boothe e Hoskins, 1997). Nesse sentido, as principais diferenças entre filhotes e cães e gatos adultos encontram-se nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de medicamentos (Martí, 2005), fatores dinâmicos envolvidos no processo de farmacocinética de substâncias e que determinarão o sucesso da estratégia terapêutica proposta. A Tab. 1 resume as principais particularidades fisiológicas de filhotes caninos e felinos que determinam uma abordagem diferencial, sobretudo no tocante ao uso de medicamentos.

Tabela 1. Diferenças fisiológicas apresentadas por filhotes caninos e felinos relativas aos cinco principais sistemas orgânicos, que diferem em relação aos indivíduos adultos. Onde: ↑ = aumento, alta; ↓ = diminuição, menor).

Sistemas Orgânicos	Particularidades fisiológicas de cães e gatos neonatos
Sistema Cardiovascular	↓ massa contrátil do miocárdio ; ↓ reserva cardíaca Trabalho cardíaco dependente da frequência cardíaca ↓ tolerância ao ↑ de carga
Sistema Respiratório	Demanda por O ₂ 2 a 3 vezes maior que os adultos ↑ resistência e trabalho respiratório, ↓ reserva respiratória ↑ frequência respiratória; ↑ susceptibilidade de hipóxia
Sistema Hepatorenal	Imaturidade sistema microsomal hepático Limitadas reservas de glicogênio hepático ↓ taxa de filtração glomerular = função renal imatura Imaturidade termorregulatória
Sistema Termorregulatório	↓ quantidade de gordura subcutânea Inabilidade em tremer
Sistema Nervoso	Dominância parassimpática = predisposição à bradicardia ↑ Permeabilidade da barreira hematoencefálica Pobre tônus vasomotor

Fonte: Adaptado de Hosgood e Hoskins (1998), Grubb (2003) e Garcia (2005).

Para fins didáticos, a revisão adotará os termos “pediátrico”, “neonato” e “filhote” como equivalentes, representando o período transicional para a fase adulta, conforme definição indicada nos tópicos anteriores.

Farmacocinética neonatal

Por definição, farmacocinética corresponde ao estudo do movimento de uma substância química, em

particular, um medicamento no interior de um organismo vivo, ou seja, estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção (Florio, 1999). Em virtude da fisiologia peculiar, apresentando grau variável de imaturidade orgânica ao longo do desenvolvimento, observa-se uma alteração dos parâmetros farmacocinéticos na terapia neonatal (Minovich, 2004; Plumb, 2004).

Além das características inerentes ao paciente, qualidades peculiares a cada tipo de medicamento como o tamanho e formato da molécula, a solubilidade no local de absorção, o grau de ionização e a lipossolubilidade relativa das formas ionizadas e não-ionizadas são características importantes de um fármaco (Benet *et al.*, 1996), determinando a habilidade dos compostos em atravessar as membranas biológicas, atingindo seus sítios de ação.

Especificamente quanto ao emprego de antibióticos, a maior parte dos problemas relacionados à terapia antimicrobiana dos neonatos pode ser atribuída às alterações no processo de distribuição farmacológica (Jones, 1987), característica inerente ao período inicial de desenvolvimento, influenciada pela baixa quantidade de albumina plasmática, diferenças na quantidade e distribuição da água corpórea, alta permeabilidade da barreira hematoencefálica, além dos déficits relacionados aos mecanismos de excreção e metabolização de fármacos (Hosgood e Hoskins, 1998).

Absorção de drogas

Em farmacologia, define-se a absorção como uma série de processos pelos quais uma substância externa a um ser vivo nele penetre sem lesão traumática, chegando até o sangue (Florio, 1999), descrevendo, portanto, a taxa na qual um fármaco deixa seu local de administração e o grau em que esse tipo de transporte ocorre (Benet *et al.*, 1996).

Quanto à absorção, a terapia pediátrica acompanha os mesmos princípios postulados para animais adultos, sendo influenciada pelo fluxo sanguíneo no sítio de administração do fármaco, bem como a funcionalidade gastrointestinal, relacionada aos medicamentos administrados oralmente (Jones, 1987).

Os filhotes podem ser expostos aos medicamentos por meio de três fontes: através da mãe, no período gestacional ou durante o parto (transferência transplacentária); pelo leite materno durante a amamentação; ou pela administração direta (Boothe e Hoskins, 1997).

A característica histológica da placenta dos carnívoros, estabelecendo-se um maior contato entre o sangue materno e fetal, favorece o transporte passivo de inúmeras substâncias, especialmente das moléculas apolares e lipossolúveis (Bernardi, 1999), podendo gerar, na dependência da droga e do período de desenvolvimento fetal, reações adversas funcionais ou estruturais, representadas pela embriotoxicidade/letalidade ou as alterações tóxicas ou teratogênicas.

Em obstetrícia veterinária, o uso de fármacos no período pré-natal tem foco especialmente voltado para as intervenções cesarianas. Observa-se maior taxa de sobrevivência e maior vigor ao nascimento para intervenções que excluem drogas como cetamina, xilazina e tiopental sódico do protocolo anestésico (Moon *et al.*, 2000; Massat e Erb, 2002). Apesar de a cesariana representar um procedimento cirúrgico especialmente comum na espécie canina, há grande variação entre os procedimentos anestésicos utilizados (Oliva, 2005). Moon *et al.* (2000) observaram uma menor depressão dos filhotes advindos de cesarianas quando utilizaram o propofol e o isoflurano em relação a outros protocolos anestésicos. Por sua vez, Luna *et al.* (2004) constataram uma menor depressão neurológica em filhotes nascidos por cirurgias cesarianas, utilizando-se a anestesia regional (epidural) em relação a outras associações.

A eliminação de medicamentos pelo leite representa um grande dilema em medicina humana e veterinária, gerando dúvidas em relação à quantidade de fármaco difundida para o leite, a habilidade do recém-nascido quanto ao processo de eliminação e/ou resultado da exposição do neonato ao fármaco (McNamara e Ito, 2003). Em linhas gerais, a taxa de eliminação de fármacos pelo leite depende da concentração do agente no sangue materno, da capacidade do medicamento em difundir-se através de membranas celulares, da afinidade pelos constituintes do leite, da quantidade de medicamento a ser eliminada e da eficiência das vias de detoxificação e excreção (Bernardi, 1999). No entanto, há um consenso na literatura veterinária de que os antibióticos administrados à mãe não alcançam concentrações terapêuticas no leite (Sturgess, 2000), não representando, portanto, rotas terapêuticas adicionais para filhotes.

A absorção de medicamentos pode diferir em neonatos quando administrados oralmente ou por via parenteral (Plumb, 2004). Após a administração oral, a maioria das drogas é absorvida no intestino delgado. Mesmo em animais muito jovens, observa-se uma ampla área de superfície intestinal, sendo provável que o grau de absorção de fármacos não difira clinicamente entre neonatos e adultos (Boothe e Hoskins, 1997). No entanto, durante os primeiros dias de vida, se observa maior permeabilidade intestinal para a difusão de grandes moléculas, mecanismo essencial para absorção dos componentes presentes no colostro materno (Plumb, 2004).

As concentrações plasmáticas máximas de alguns medicamentos podem ser mais baixas nos neonatos, protegendo-os de intoxicações (Boothe e Hoskins, 1997). Isso se deve principalmente às taxas de absorção mais lentas em animais jovens, relacionadas à diminuição do esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal também mais lento e irregular (Plumb, 2004; Jones, 1987). Os mesmos autores destacam outros fatores envolvidos na absorção de drogas por via oral, como o pH gástrico (acloridria relativa no início do desenvolvimento neonatal) e

dieta láctea.

Administrações intramusculares (IM) apresentam uma absorção lenta e irregular em pacientes pediátricos, relacionando-se à baixa quantidade de massa muscular e à vasculatura local pouco desenvolvida (Minovich, 2004; Plumb, 2004), sendo, portanto, desestimuladas quando altas concentrações plasmáticas de determinado fármaco são importantes para a terapia.

Aplicações subcutâneas (SC) são amplamente utilizadas na terapia pediátrica, apesar de as taxas de absorção variarem com a idade do animal e com a temperatura orgânica e ambiental (Martí, 2005). Como neonatos possuem uma baixa porcentagem de gordura corporal e altos níveis de água corpórea total, administrações SC podem resultar em maiores taxas de absorção em relação aos indivíduos adultos (Boothe e Hoskins, 1997; Plumb, 2004).

Rotas não tradicionais de aplicações de drogas podem ser indicadas para pacientes neonatos. Em situações em que o acesso vascular não é possível como nos casos de choque hipovolêmico, administrações intraperitoneais ou intraósseas tornam-se indicadas. A via intraperitoneal fornece uma rápida absorção de soluções isotônicas e de até 70% das hemácias nos casos de transfusões sanguíneas por essa rota, segundo citações de Boothe e Hoskins (1997). No caso da via intraóssea, observa-se uma rápida absorção de fluidos isotônicos, alcançando taxas de infusão de até 25,7 ml/minuto, representando uma boa alternativa para as intervenções emergenciais (Velasco *et al.*, 1991). Para cães e gatos com idade inferior a seis semanas, a fossa trocântérica do fêmur e a tuberosidade umeral maior representam os sítios preferenciais para as infusões intraósseas (Hosgood e Hoskins, 1998).

Administrações endotraqueais de fármacos solúveis em lipídeos, como a atropina, epinefrina, naloxone, ou lidocaína, também podem ser utilizadas, apresentando grande eficiência (Plumb, 2004). Alternativamente, a via transretal representa uma rápida e efetiva opção (Martí, 2005), apresentando boa absorção em todas as idades (Boothe e Hoskins, 1997) e nas diferentes espécies animais.

Distribuição de drogas

Define-se distribuição como o fenômeno em que um medicamento, após sua absorção, chega ao seu sítio de ação ou órgão-alvo (Florio, 1999). A distribuição de fármacos varia significativamente em neonatos em relação aos pacientes adultos (Plumb, 2004), sendo influenciada pela pequena quantidade de gordura corpórea total, elevado volume corporal de água e diminuição da concentração de proteínas circulantes dos filhotes, segundo revisão de Minovich (2004).

As baixas concentrações de gorduras corpóreas determinam uma diminuição do seqüestro de fármacos para o tecido gorduroso (Grubb, 2003), podendo resultar em uma meia-vida plasmática menor para algumas drogas (Jones, 1987), afetando, portanto, a intensidade e a duração dos efeitos de muitos medicamentos (Hosgood e Hoskins, 1998).

Tabela 2. Diferenças na distribuição de drogas em cães e gatos neonatos em relação aos indivíduos adultos. Onde: ↑ = aumento, alta; ↓ = diminuição, menor).

Diferença	Conseqüência	Significado Clínico
↓ Esvaziamento gástrico e peristaltismo irregular	Absorção mais lenta ↓ CPD**	Fracasso terapêutico ↑ da dose
↑ Permeabilidade Intestinal	↑ velocidade de absorção oral; ↑ CPD	Concentrações tóxicas
↑ absorção de drogas tóxicas	CPD máxima mais ↑ ↑ na duração da CPD	Concentrações tóxicas
↑ quantidade de água total e ↑ concentração extracelular	↑ na distribuição de drogas; ↓ CPD; ↑ na meia vida	↑ da dose ou ↓ do intervalo de aplicação
↓ concentrações de proteínas plasmáticas	Acúmulo de drogas ↑ meia vida	Concentrações tóxicas ↑ intervalo de aplicação
↓ quantidade de gordura corpórea	↓ acúmulo de drogas lipossolúveis; ↑ CPD	Concentrações tóxicas para drogas lipossolúveis

Fonte: Adaptado de Jones (1987), Boothe e Hoskins (1997) e Martí (2005).

**CPD: Concentração Plasmática da Droga.

A porcentagem de água corpórea total, bem como as proporções dos volumes compartimentais se modificam durante o desenvolvimento animal (Boothe e Hoskins, 1997; Mathews, 2005). Como neonatos

apresentam quantidades maiores de água corpórea total (70 a 75%) em relação aos adultos (50 a 60%), bem como maior concentração de fluido no espaço extracelular, doses de medicamentos baseadas em peso corporal podem não determinar concentrações plasmáticas tão altas em neonatos como em pacientes adultos (Jones, 1987), representando um risco ao esquema terapêutico proposto.

A ligação protéica de fármacos também se encontra reduzida em filhotes (Mathews, 2005) em virtude das baixas concentrações plasmáticas de albumina e α -glicoproteínas (4,0g/dl vs 5,7 a 7,4 g/dl em adultos), relacionadas a diferenças iniciais na estrutura das moléculas de albumina ou à competição das drogas com substratos endógenos como a bilirrubina, por locais de ligação (Boothe e Hoskins, 1997). Como consequência, a hipoalbuminemia em neonatos pode resultar em aumento das concentrações de fármacos livres no plasma e maiores efeitos tóxicos, a despeito da própria dose empregada (Jones, 1987), sobretudo de fármacos como os antiinflamatórios não esteroidais, classe de drogas que apresentam taxas de conjugação protéica em torno de 90% (Martí, 2005). A Tab. 2 traz informações acerca das diferenças na distribuição de drogas em cães e gatos neonatos em relação aos indivíduos adultos.

Outra peculiaridade importante da distribuição de drogas no período neonatal corresponde à maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, podendo alcançar valores seis vezes superiores para drogas como a morfina ou pentobarbital (Plumb, 2004), predispondo, dessa forma, às intoxicações.

Metabolismo de drogas (Biotransformação)

A função do metabolismo das drogas é transformar um composto lipossolúvel em uma forma mais hidrossolúvel e mais polar, a fim de facilitar a sua excreção pelo organismo (Araujo *et al.*, 2000). A biotransformação não apenas favorece a eliminação de um medicamento, como também, com frequência, resulta em sua inativação farmacológica (Florio, 1999).

Araújo *et al.* (2000) apontam que o metabolismo de drogas compreende duas fases, cada uma catalizada por enzimas específicas. As enzimas da fase-I catalizam reações de oxidação, redução ou hidrólise, estando localizadas primariamente no fígado (principalmente as enzimas do sistema citocromo P-450). A fase-II envolve a conjugação da droga ou dos metabólitos da fase-I com grandes moléculas, tornando-as menos ativas, menos tóxicas e mais hidrossolúveis para serem prontamente eliminadas pela urina ou pela bile.

Provavelmente, o principal fator que isoladamente altera a farmacocinética de drogas nos neonatos é a deficiência na metabolização enzimática no fígado (Jones, 1987; Mathews, 2005). O sistema enzimático hepático, responsável pela metabolização da maioria das drogas (citocromo P-450, sistemas de hidroxilação e demetilação), não apresenta plena maturidade até os cinco primeiros meses de idade (Plumb, 2004), muitas vezes só atingindo a capacidade adulta por volta dos 12 meses de vida dos filhotes (Grubb, 2003). Essas deficiências resultam em baixas taxas de excreção e aumento da meia vida efetiva de algumas drogas que são metabolizadas antes de serem excretadas (Jones, 1987), indicando-se a redução das doses ou prolongamento dos intervalos de administração para fármacos potencialmente tóxicos (Boothe e Hoskins, 1997).

Certas “pró-drogas” (fármacos que precisam ser metabolizados para exercerem seus efeitos biológicos) como a primidona, metilprednisolona e prednisolona podem ter sua eficácia reduzida pelo retardo na formação de seus metabólitos ativos (Plumb, 2004).

Excreção de medicamentos

Basicamente, um medicamento pode ser excretado após prévia biotransformação ou sob a forma inalterada por três vias orgânicas principais: renal, onde os compostos hidrossolúveis são excretados pela urina; hepática, onde após metabolização os medicamentos são excretados pela bile; e pulmonar, responsáveis pela eliminação dos fármacos voláteis (Florio 1999).

Em neonatos, os rins representam a principal rota de excreção de medicamentos, apesar das reduzidas taxas de filtração glomerular e excreção tubular (Grubb, 2003; Plumb, 2004) que se desenvolvem plenamente ao longo das primeiras 15 semanas de vida (Laroute *et al.*, 2005). A excreção renal diminuída resulta em menor depuração de drogas originalmente excretadas por via renal e produtos do metabolismo da fase-II (Boothe e Hoskins, 1997), ocasionado maior incidência de reações tóxicas.

Antibióticos que são comumente afetados pela imaturidade da excreção renal incluem os aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e sulfonamidas (Jones, 1987), apresentando frequentemente efeitos mais duradouros e possíveis lesões renais.

Conclusões

Comparados aos adultos, cães e gatos neonatos apresentam-se em estado variável de imaturidade imunofisiológica, traduzindo-se por uma alta sensibilidade farmacológica, manifestada geralmente por efeitos exacerbados ou prolongados após a administração de medicamentos em dosagens apropriadas para animais

adultos. Tais achados, baseados nas particularidades da farmacocinética neonatal, justificam uma abordagem diferencial para essa categoria de pacientes. Observa-se um aumento na frequência de atendimentos de filhotes nas clínicas veterinárias, sobretudo no campo clínico-cirúrgico, em que são vistos grandes avanços nas áreas de reparação de anomalias congênitas e na abordagem de pacientes emergenciais. Sendo assim, cabe ao Médico Veterinário, baseado nas peculiaridades fisiológicas do filhote canino e ou do felino, instituir condutas clínicas racionais, minimizando os possíveis efeitos colaterais e reações de intoxicações proporcionadas por alguns medicamentos.

Referências

- Araujo IS, Pompermayer LG, Pinto AS.** Metabolismo de drogas e terapêutica no gato: revisão. *Clín Vet*, v.5, n.27, p.46-53, 2000.
- Barreto CS, Prestes NC.** Imunidade e nutrição neonatal canina. *Rev Cient Med Vet*, v.2, n.5, p.57-60, 2004.
- Beaver BV.** Desenvolvimento e distúrbios do comportamento. In: Hoskins JD (Ed.). *Pediatria veterinária: cães e gatos do nascimento aos seis meses*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.22-32.
- Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB.** Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Goodman, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Cidade do México: McGraw-Hill Interamericana, 1996. p.3-30.
- Bernardi MM.** Exposição aos medicamentos durante o período perinatal. In: Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. (Ed.) *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.566-574.
- Blunden TS.** Neonato: defectos congênitos y mortalidad neonatal. In: England GCW, Simpson GM, Harvey MJ. (Ed.). *Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales*. Barcelona: Romanyà/Valls, 2000. p.193-208.
- Boothe DM, Hoskins JD.** Terapia com drogas e com componentes sanguíneos. In: Hoskins JD. (Ed.). *Pediatria veterinária: cães e gatos do nascimento aos seis meses*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.33-48.
- Davidson AP.** *Approaches to reducing neonatal mortality in dogs*. Ithaca, NY: IVIS, 2003. Disponível em <<http://www.ivis.org/puppies>>. Acesso em 10 de janeiro de 2005.
- Florio JC.** Absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. In: Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.25-40.
- Garcia F.** Anestesia e cirurgia pediátrica. In: Prats A. (Ed.). *Neonatologia e pediatria canina e felina*. Madri: Interbook, 2005. p.270-301.
- Grubb TL.** Anesthesia for the pediatric and geriatric patient. In: Slatter D. (Ed.). *Textbook of small animal surgery*. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. v.2, p.2593-2597.
- Hosgood G, Hoskins JD.** Anaesthesia and pain management. In: Hosgood G, Hoskins JD. (Ed.). *Small animal medicine and surgery*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998. p.18-40.
- Jones RL.** Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates. *Vet Clin North Am Small Anim Prat*, v.17, p.577-602, 1987.
- Kaufmann P, Burton G.** Anatomy and genesis of the placenta. In: Knobil E, Neill JD. *The physiology of reproduction*. 2.ed. New York: Raven Press, 1994. v.1, p.441-484.
- Laroute V, Chetboul V, Roche L, Maurey C, Costes G, Pouchelon JL, de La Farge F, Boussouf M, Lefebvre HP** Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Res Vet Sci*, v.79, p.161-167, 2005.
- Lee JA.** Critical care of the neonate. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington, KY. *Proceedings ...* Lexington, KY: Society for Theriogenology, 2004. p.326-332.
- Luna SP, Cassu RN, Castro GB, Teixeira Neto FJ, Silva Junior JR, Lopes MD** Neurological and cardiorespiratory effects produced by different anaesthetic protocols in canine neonates after caesarean section. *Vet Rec*, v.154, p.387-389, 2004.
- Martí S.** Farmacologia e terapêutica veterinária. In: Prats A. (Ed.). *Neonatologia e pediatria canina e felina*. Madri: Interbook, 2005. p.270-301.
- Massat PFM, Erb HN.** Perioperative factors associated with puppy vigor after delivery by cesarean Section. *J Am Anim Hosp Assoc*, v.38, p.90-96, 2002.
- Matheus KA.** Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *J Vet Emerg Crit Care*, v.15, p.273-284, 2005.
- McCracken VJ, Lorenz RG.** The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cel Microbiol*, v.3, p.1-11, 2001
- McNamara PJ, Ito S.** Drug excretion in breast milk: mechanisms, models, and drug delivery implications for the infant. *Adv Drug Deliv Rev*, v.55, p.615-616, 2003.
- Minovich FG.** Neonatologia felina. In: Gobello, C. (Ed.). *Temas de reproducción de caninos y felinos por autores latinoamericanos*. 2. ed. Buenos Aires: Grafica Latina, 2004. p.129-149.
- Moon PF, Erb HN, Ludders JW, Gleed RD, Pascoe PJ.** Perioperative risk factors for puppies delivered by

- cesarean section in the United States and Canada. *J Am Anim Hosp Assoc*, v.3, p.359-368, 2000.
- Moore PH, Sturgess K.** Cuidados del neonato y de los animales jóvenes. *In: England GCW, Simpson GM, Harvey MJ. (Ed.). Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales.* Barcelona: Romanyà/Valls, S.A., 2000. p.209-214.
- Munnich A, Lubke-Becker A.** Escherichia coli infections in newborn puppies: clinical and epidemiological investigations. *Theriogenology*, v.62, p.562-575, 2004.
- Oliva VNLS.** Estudo comparativo da anestesia inalatória com sevofluorano em cadelas pré-tratadas com acepromazina e propofol, na condição não gestante, em terço final de gestação e durante a cesariana. 2005. 145f. Tese (Livre Docência) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba, SP, 2005.
- Plumb DC.** Drugs in neonates: principles and guesses. *In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington, KY. Proceedings ...* Lexington, KY: Society for Theriogenology, 2004. p.307-314.
- Prats A.** Farmacologia e terapêutica veterinária. *In: Prats A. (Ed.). Neonatologia e pediatria canina e felina.* Madri: Interbook, 2005. p.270-3001.
- Root-Kustritz MV.** Common disorders of the small animal neonate. *In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington, KY. Proceedings ...* Lexington, KY: Society for Theriogenology, 2004. p.316-323.
- Sorribas CE.** El cachorro. *In: Reproduccion en los animales pequeños.* Buenos Aires: Intermédica, 1995. p.126-135.
- Sorribas CE.** Neonatología canina. *In: Gobello, C. (Ed.). Temas de reproducción de caninos y felinos por autores latinoamericanos.* 2. ed. Buenos Aires: Grafica Latina, 2004. p.151-163.
- Sturgess K.** Enfermedades infecciosas de cachorros jóvenes e gatitos. *In: England GCW, Simpson GM, Harvey MJ. (Ed.). Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales.* Barcelona: Romanyà/Valls, 2000. p.215-224.
- Velasco AF, Delgado-Paredes C, Templeton J, Steigman CK, Templeton JM Jr.** Intraosseous infusion of fluids in the initial management of hypovolemic shock in young subjects. *J Ped Surg*, v.26, p.4-8, 1991.
-