



Abordagem terapêutica do paciente neonato canino e felino: 2. Aspectos relacionados a terapia intensiva, antiparasitários e antibióticos

Therapeutic approach of the canine and feline newborns: 2. Intensive care, antiparasites and antimicrobial therapy

André Maciel Crespiho^{1,4}, Maria Isabel Melo Martins², Fabiana Ferreira de Souza³, Maria Denise Lopes¹, Frederico Ozanam Papa¹

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

²Dep. 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

A despeito das inúmeras particularidades da fisiologia dos filhotes, em neonatologia clínica, a terapia com drogas pode ser resumida em três grandes áreas que compreendem: terapia de suporte e cuidados intensivos, incluindo oxigenioterapia, termorregulação, nutrição, balanço hidroeletrólítico e ácido-básico; terapia antiparasitária, envolvendo o controle de parasitas externos, como pulgas e carrapatos, e internos, como as espécies de *Ancylostoma* e *Toxocara*; e combate às infecções bacterianas, especialmente a septicemia neonatal, condição patológica de grande importância em pediatria humana e veterinária, com tratamento baseado na antibioticoterapia, foco principal da dessa revisão.

Palavras-chave: neonato, cão, gato, antibióticos, antiparasitários, terapêutica.

Abstract

*Despite several peculiarities of puppies and kittens physiology, clinical drug therapy in neonatology can be encompassed in three main topics: a) support therapy and intensive care, which includes oxygen therapy, thermoregulation, nutrition and hydroelectrolytic and acid-base balance; b) antiparasites therapy of external parasites, like fleas and ticks, and the internal parasites, like *Ancylostoma* and *Toxocara* and c) bacterial infection control, especially neonatal septicemia. The latter is a pathologic condition with high incidence in veterinary and human medicine. The main focus of this review is the use of antibiotics and control of several aspects of bacterial infection.*

Keywords: neonates, puppies, kittens, antibiotics, antiparasites, therapy.

Introdução

Os animais neonatos representam um desafio especial em terapêutica veterinária, pois diferem marcadamente dos cães e gatos adultos (Jones, 1987). Segundo Mathews (2005), o neonato apresenta “clearance” reduzido para muitas drogas em comparação aos indivíduos adultos e infantis, diferenças que ocorrem basicamente em virtude da maior concentração de água corpórea total, menor concentração plasmática de proteínas ligadoras de drogas e incompleta maturação do sistema hepato-enzimático, diferenças fisiológicas que determinam uma maior predisposição às reações de intoxicações mediadas por fármacos. Apesar de os pequenos animais representarem uma das categorias mais utilizadas para os estudos de metabolismo e farmacocinética de drogas voltadas para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (Tibbitts, 2003), geralmente as pesquisas contemplam temas especificamente relacionados a questões médicas, havendo poucas informações disponíveis na literatura acerca da correta abordagem terapêutica de cães e gatos neonatos. A falta de informações em relação ao uso de drogas gera insegurança na instituição de tratamentos para essa classe de animais, especialmente em relação à segurança e a possíveis reações colaterais vinculadas à utilização de medicamentos já consagrados no tratamento e prevenção das diversas enfermidades que acometem os animais adultos. Portanto, o objetivo desta revisão é apresentar aspectos do tratamento intensivo, antiparasitário e principalmente abordar os diversos grupos de medicamentos que compõe a terapia antimicrobiana.

Terapia pediátrica intensiva

A abordagem emergencial dos neonatos difere marcadamente do paciente crítico adulto pela fisiologia e pelos parâmetros hemodinâmicos particulares (Lee, 2004), devendo sempre ser iniciada por um criterioso exame físico. A despeito de sua importância, não é o foco do presente trabalho discorrer sobre as técnicas de exame clínico geral e específico do paciente neonato, tópico disponível em excelentes publicações na literatura atual.

Ressuscitação cardiopulmonar

A ressuscitação do recém-nascido oferece grande dificuldade ao médico veterinário em virtude do tamanho diminuído, da rápida mudança dos parâmetros clínicos e da dificuldade de monitoração (Plumb, 2004). Especialmente para filhotes advindos de cirurgia cesariana, o processo de ressuscitação inicia-se pela pronta desobstrução das vias aéreas e estimulação do tórax, exercendo uma leve pressão positiva para promover a ventilação (Davidson, 2003). O suporte ventilatório deve incluir o fornecimento de fluxo de oxigênio constante via máscara, cateter nasal ou incubadora neonatal, prevenindo-se a isquemia tissular (MacIntire *et al.*, 2005).

Como em neonatos não se observa o completo desenvolvimento dos sistemas compensatórios orgânicos, a abordagem emergencial do recém-nascido deve incluir os cuidados referentes à reversão dos quadros de hipotermia, hipoglicemia e hipovolemia, aumentando, assim, a sobrevivência desses pacientes (Lee, 2004; MacIntire *et al.*, 2005).

Estabelecida a abordagem primária de suporte, as seguintes drogas podem ser utilizadas nas condições específicas de ressuscitação cardiopulmonar de neonatos:

Cloridrato de Doxapram: o uso do estimulante central doxapram na ressuscitação cardiorrespiratória não é conclusivo na literatura veterinária (Davidson, 2003). Em pediatria humana, suas indicações terapêuticas são também limitadas, observando-se grande variação na farmacocinética da droga relacionada a diferenças individuais, o que resulta frequentemente em baixa biodisponibilidade, curto período de ação e posologias efetivas muito variáveis, predispondo às reações colaterais (Bénard *et al.*, 2005). A droga age aumentando os esforços respiratórios do paciente neonato, sendo indicada para os casos de hipóxia apneica, sobretudo para animais que receberam grande quantidade de fármacos depressores respiratórios como os opióides (Bill, 1997). No entanto, o fármaco apresenta uma curta duração de ação em filhotes (Plumb, 2004), tendo seus efeitos diminuídos também nos casos de hipóxia cerebral (Davidson, 2003). Na reversão da apnéia pós-parto, especialmente nos casos de filhotes advindos de cirurgias cesarianas, indica-se a administração sublingual de uma a duas gotas de cloridrato de doxapram (20mg/ml) por filhote, segundo Moore e Sturgess (2000).

Sulfato de Atropina: trata-se de um fármaco anticolinérgico ou parassimpático que atua antagonizando as ações da acetilcolina e outros agonistas colinérgicos em receptores muscarínicos (Andrade, 2002). Grande controvérsia envolve o uso do sulfato de atropina na ressuscitação cardíaca neonatal, visto que nesses pacientes a bradicardia é frequentemente causada por depressão miocárdica direta, secundária a hipóxia do músculo cardíaco, e não por mediação vagal (Plumb, 2004). Assim, a taquicardia induzida por ação anticolinérgica pode exercer efeitos adversos, exacerbando a hipóxia miocárdica (Davidson, 2003). Foi citado na revisão feita por Hosgood e Hoskins (1998) que os compostos anticolinérgicos não apresentam nenhum efeito em filhotes com menos de 14 dias de idade devido à imaturidade do sistema nervoso autonômico.

Epinefrina: é uma droga simpatomimética de escolha para os casos de parada cardíaca de filhotes (Davidson, 2003). Segundo Plumb (2004), a posologia adulta (0,2mg/kg) garante ótimos resultados para filhotes, apesar de aumentarem os riscos de hipertensão.

Terapia antiparasitária

Parasitas intestinais são comuns em animais jovens, especialmente naqueles que vivem em condições tropicais e manejados em certo grau de confinamento (Root-Kustritz, 2004). Assim, os cuidados com filhotes incluem uma terapia anti-helmíntica de largo espectro e de baixa toxicidade, iniciada por volta de três semanas de vida e repetida 14 dias após (Davidson, 2003).

É provável que *Toxocara spp.*, *Toxascaris leonina* e *Ancylostoma* sejam os parasitas que mais frequentemente acometem cães e gatos neonatos (Sturgess, 2000), visto que as espécies de *Toxocara* podem ser transmitidas via transplacentária pela mãe, e as espécies de *Ancylostoma* podem ser ingeridas através do leite materno (MacIntire, 1999; MacIntire *et al.*, 2005). Uma vez no hospedeiro, as larvas dos helmintos podem migrar para os pulmões e fígado, provocando tosse seca, dificuldade no ganho de peso, problemas cutâneos e distúrbios gastrintestinais (Minovich, 2004).

O tratamento de escolha indicado para toxocaríase e ancilostomose corresponde ao pamoato de pirantel, droga pertencente ao grupo das pirimidinas, de ação agonista a acetilcolina, que leva o parasita à morte por paralisia espástica (Andrade e Santarém, 2002). O fármaco apresenta baixo potencial de toxicidade sendo bem tolerado por filhotes (Marti, 2005). O tratamento pode ser iniciado em pacientes neonatos a partir de duas a três semanas de vida (MacIntire, 1999) nas dosagens de 5,0 a 10,0 mg/kg, repetidos a cada duas ou três semanas por até 12 semanas de tratamento (MacIntire *et al.*, 2005).

Protozoários que frequentemente causam diarreias em neonatos incluem as espécies de *Giardia* e *Coccidia* (MacIntire, 1999). As coccidioses, causadas comumente por parasitos como *Cystoisospora spp.*, *Cryptosporidium spp.* e *Toxoplasma gondii* (Sturgess, 2001), podem ocorrer em filhotes caninos e felinos, sendo geralmente assintomáticas e autolimitantes (Root-Kustritz, 2004). As espécies de *Giardia* compreendem protozoários flagelados encontrados comumente no trato digestivo de humanos e animais domésticos e selvagens, representando um dos parasitas mais comuns de cães domésticos. Estas apresentam uma alta

prevalência, ao redor de 30 a 50% em filhotes, segundo Irwin (2002), representando, provavelmente, uma causa subdiagnosticada de diarreia crônica nos cães e gatos (Sturgess, 2001).

O tratamento para as giardíases inclui o metronidazol na dosagem de 30 mg/kg/SID administrado oralmente por sete a dez dias (MacIntire, 1999), ou 20 mg/kg/BID administrado por via oral, por cinco dias e na seqüência 10 mg/kg/BID por via oral por mais cinco dias (Minovich, 2004), cabendo ressalva de que apenas dois terços das infecções são responsivas ao metronidazol administrado em dosagens usuais (Sturgess, 2001). O fenbendazol também pode ser utilizado por via oral na dose de 50 mg/kg/SID por três a cinco dias (MacIntire *et al.*, 2005). Minovich (2004) indica a mesma posologia de fenbendazol em um tratamento de dez dias para as giardíases felinas, relatando ainda resultados excelentes com o uso da furazolidona na dose de 20 mg/kg/BID durante 14 dias.

Para o tratamento das coccidioses, relacionadas, entre outros fatores, com a falta de higiene dos recintos de criação e falhas de imunidade neonatal levando a quadros de imunossupressão (Sturgess, 2001), indica-se a sulfadimetoxina na dosagem de 30 mg/kg/SID até a remissão dos sintomas, para animais com menos de 1kg de peso vivo (Minovich, 2004). Para cães e gatos neonatos, MacIntire *et al.* (2005) também recomendam o uso das sulfas potencializadas na dose inicial de ataque de 50 mg/kg no primeiro dia de tratamento, seguida por 25 mg/kg/SID por mais dez dias ou até a remissão dos sintomas.

Pulgas e carrapatos são os parasitas externos mais comuns em animais jovens (Minovich, 2004), podendo resultar em sérios quadros de debilidade neonatal (MacIntire, 1999). Além da espoliação sangüínea causada pelos artrópodes, pulgas e carrapatos atuam também como vetores de uma série de doenças como as Babesiose, Hepatozoonose, Ehrliquiose (Irwin, 2002), além de algumas espécies de Tênia (Minovich, 2004).

Encontra-se disponível no mercado uma ampla variedade de produtos para o tratamento de ectoparasitoses dos filhotes; no entanto, nem todos são indicados para o uso em animais com menos de 12 semanas de vida (Sturgess, 2000). O tratamento preferencial para o combate das pulgas e carrapatos de animais com menos de dois meses de idade é feito por meio do banho com água morna (evitando-se a hipotermia) e a escovação do pêlo com pente antipulgas (Minovich, 2004). A abordagem sistêmica pode ser realizada com os produtos à base de imidacloprid (Advantage®), nitenpyram (Capster®) e fipronil (Frontline®), que apresentam uma boa segurança para uso em filhotes (MacIntire *et al.*, 2005). Sturgess (2000) afirma que o fipronil proporciona um tratamento seguro para cães de dois e gatos a partir de sete dias de idade, embora existam alguns relatos de intoxicação pelo veículo alcoólico componente de algumas apresentações comerciais do produto.

Para os casos de ectoparasitoses, indica-se também o tratamento das mães (evitando-se a área das mamas) e do ambiente em que vivem os filhotes, para o eficaz controle das infestações (MacIntire, 1999).

Terapia antimicrobiana

Avanços nos tratamentos das infecções bacterianas têm sido alcançados nos últimos anos, particularmente pelo desenvolvimento de novos antibióticos (Hosgood e Hoskins, 1998). No entanto, ainda não há um consenso na literatura a respeito da seguridade e indicações para o uso da antibioticoterapia para pacientes neonatos (Plumb, 2004), observando-se, na maioria das vezes, um uso empírico para esses compostos (Hosgood e Hoskins, 1998). Quando se administram antibióticos, parâmetros como a suscetibilidade do agente infectante, propriedades farmacocinéticas do medicamento e toxicidade potencial devem ser considerados (Jones, 1987).

Um dos principais impactos da antibioticoterapia, muitas vezes ignorado durante a terapêutica, representa a desestabilização da flora microbiana intestinal. O trato gastrointestinal (GI) corresponde a um complexo ecossistema gerado pela aliança entre o epitélio GI, células imunes e microbiota residente, estando todos os componentes co-envolvidos na manutenção da funcionalidade e atividade do sistema (McCracken e Lorenz, 2001). Em muitos casos, a morte da flora saprófita intestinal, mediada por antibióticos administrados oralmente ou por sua difusão para o epitélio GI, freqüentemente permite o crescimento de patógenos em potencial, como é o caso das Salmonelas e Klebsielas (Jones, 1987). A Tab.1 ilustra o efeito dos principais antibióticos utilizados na prática clínica quanto ao grau de desestabilização da flora gastrointestinal.

Tabela 1. Impacto dos principais antibióticos (ATB) sobre a manutenção da flora saprófita gastrointestinal.

ATB que desestabilizam a flora GI	ATB que causam moderado impacto na flora GI	ATB que não geram impacto na flora GI
Ampicilina	Amoxicilina	Cefalosporinas
Cloxacilina	Tetraciclina	Aminoglicosídeos
Metronidazol	Cloranfenicol**	Sulfonamidas
Furazolidona	---	Trimetoprim
---	---	Doxiciclina
---	---	Eritromicina
---	---	Penicilinas (parenteral)

Fonte: adaptado de Jones (1987).

**Não aprovado para uso em medicina veterinária.

Outra questão importante relacionada ao uso de antibióticos, de grande impacto em medicina humana e veterinária, corresponde à seleção de cepas bacterianas resistentes. Whitten e Gaon (1998) indicam que, em condições normais, a frequência de mutação em uma população bacteriana é de 1 organismo em 1 milhão, sendo influenciada pelo uso de antibióticos e diretamente correlacionada com a concentração inibitória mínima (MIC) da droga em seu sítio de ação, enfatizando-se a importância da prática de dosagens apropriadas. O efeito indiscriminado da administração de antibióticos pode gerar uma forte pressão de seleção bacteriana, criando um “pool” de genes resistentes na flora microbiana dos animais e resultando na refratariedade dos tratamentos e superinfecções (Jones, 1987). Nesse sentido, Davidson (2003) indica que o uso do antibiótico ampicilina na fêmea durante o período de aleitamento representa um fator predisponente às septicemias neonatais, provavelmente devido a um aumento da exposição dos neonatos a enterebactérias resistentes à ampicilina, selecionadas em virtude do tratamento antimicrobiano (Edwards *et al.*, 2002).

As taxas de mortalidade neonatal são maiores durante o primeiro mês de vida (Davidson, 2003). As maiores causas de perdas relacionam-se às dificuldades inerentes ao parto e às distocias, estando as infecções bacterianas indicadas como a segunda causa mais importante de morte neonatal (Munnich e Lubke-Becker, 2004). Tendo em vista a necessidade da correta abordagem terapêutica no sentido de diminuir a mortalidade de pacientes neonatos, os tópicos a seguir descrevem os principais antimicrobianos disponíveis para a prática clínica, suas indicações, posologias e principais reações colaterais vinculadas ao uso em filhotes.

Tetraciclinas

As tetraciclinas são antibióticos de amplo espectro de ação, bacteriostáticos, com mecanismo de ação relacionado à ligação reversível à porção 30s dos ribossomos, inibindo a síntese proteica bacteriana (Hosgood e Hoskins, 1998; Whitten e Gaon, 1998). Essa classe de drogas, especialmente a tetraciclina e a oxitetraciclina, forma quelantes insolúveis com alguns cátions como o cálcio, magnésio, ferro e alumínio (Bill, 1997; Andrade *et al.*, 2002).

Embora as tetraciclinas possam não ser evidentemente tóxicas para filhotes caninos e felinos, o efeito quelante sobre o cálcio ósseo e dentário pode resultar em distúrbios de crescimento, deformidades ósseas, (Boothe e Hoskins, 1997) displasia e descoloração do esmalte dentário (Hosgood e Hoskins, 1998).

Outras reações adversas incluem a potencial toxicidade hepática e renal relacionada à excreção desses compostos (Jones, 1987), além das graves desestabilizações da microflora intestinal relacionadas à alta taxa de recirculação entero-hepática das tetraciclinas (Plumb, 2004).

Por representarem a classe de drogas de escolha para o tratamento de infecções por Rickettsias, Clamídias e Mycoplasma, um ajuste na dose pode ser necessário para compensar a baixa taxa de filtração glomerular em filhotes com menos de dois meses de idade (Jones, 1987), com exceção da doxiciclina, excretada primariamente por via intestinal (Hosgood e Hoskins, 1998), não sofrendo influência das baixas taxas de filtração glomerular dos filhotes. Outra vantagem da doxiciclina relaciona-se ao menor efeito quelante sobre o cálcio ósseo e dentário em relação às drogas do mesmo grupo, característica provavelmente relacionada a sua natureza lipofílica (Bill, 1997).

Sulfas potencializadas

As sulfas correspondem a quimioterápicos antimicrobianos que competem com o ácido para-aminobenzóico (PABA), um precursor do ácido fólico, que, por sua vez, é um precursor dos ácidos nucleicos bacterianos. As Diaminopirimidinas como trimetoprim atuam como inibidores da enzima dihidrofolato redutase, responsável pela redução dos compostos oriundos do ácido fólico. Ambas as drogas, sulfas e trimetoprim, isoladamente interferem em diferentes etapas da síntese de DNA bacteriano, apresentando-se como compostos bacteriostáticos; contudo, a combinação dos dois agentes favorece um sinergismo de ação antimicrobiana, proporcionando um efeito pronunciadamente bactericida (Whitten e Gaon, 1998) e garantindo um amplo espectro de ação contra bactérias gram-positivas e negativas (Hosgood e Hoskins, 1998).

De maneira geral, as sulfonamidas associadas ao trimetoprim são relativamente seguras e eficazes para o uso em neonatos (Boothe e Hoskins, 1997). Descrevem-se reações colaterais como hepatites, anemia, ceratoconjuntivite seca (KCS) ou poliartrites, devendo ser utilizadas com cautela, segundo Plumb (2004); o mesmo autor indica o aumento do intervalo de administração das sulfas potencializadas em virtude de uma maior meia vida plasmática desses compostos em animais muito jovens. Em virtude da excreção preferencialmente renal, descrevem-se quadros de intensa cristalúria (Bill, 1997), devendo-se ajustar a dosagem e os intervalos de administração para o uso em filhotes caninos e felinos com menos de 16 semanas de idade (Hosgood e Hoskins, 1998).

A combinação sulfa-trimetoprim apresenta um amplo espectro de atividade e boa distribuição tecidual, incluindo o líquido cefalorraquidiano, região intra-ocular e penetração intracelular (Jones, 1987); tal combinação deve ser evitada para pacientes com anemia ou leucopenia (Boothe e Hoskins, 1997), devendo ser evitada também para os quadros de Parvovirose canina (Jones, 1987).

Aminoglicosídeos

Aminoglicosídeos são antimicrobianos bactericidas que se ligam irreversivelmente à porção ribossomal 30s, alterando a síntese de proteínas bacterianas (Whitten e Gaon, 1998). Frequentemente essa classe de drogas corresponde à primeira escolha para o tratamento de infecções resistentes por bactérias gram-negativas nos quadros de bacteremias (Jones, 1987). No entanto, todos os aminoglicosídeos são potencialmente ototóxicos e nefrotóxicos (Plumb, 2004), especialmente a gentamicina, que apresenta nefrotoxicidade em filhotes após sete a dez dias de tratamento, associada diretamente ao acúmulo do fármaco no córtex renal (Cowan *et al.*, 1980). A ototoxicidade relaciona-se ao acúmulo dos aminoglicosídeos na perilinfa e endolinfa do tecido vestibulococlear (Jones, 1987). Portanto, a terapêutica com compostos dessa categoria encontra-se desestimulada para o uso em pacientes neonatos (Boothe e Hoskins, 1997).

Quinolonas

As quinolonas podem ser representadas pelas fluorquinolonas de segunda (norfloxacina, ciprofloxacina, orbifloxacina e enrofloxacina) e terceira geração (levofloxacina e esparfloxacina), correspondendo a agentes microbianos bactericidas de amplo espectro de ação, baixa toxicidade e boa difusão tecidual, sendo, portanto, as mais utilizadas em medicina veterinária (Andrade *et al.*, 2002).

Esses antibióticos inibem enzimas específicas bacterianas (topoisomerasas), interferindo na replicação dos microorganismos (Whitten e Gaon, 1998) pelo bloqueio da síntese de DNA (Hosgood e Hoskins, 1998).

Existe grande controvérsia a respeito do uso das fluorquinolonas em pacientes pediátricos (Plumb, 2004) em virtude de seus efeitos adversos sobre as cartilagens dos ossos longos e pela excreção marcadamente renal desses compostos (Bill, 1997), observando-se quadros de cristalúria em filhotes caninos e felinos (Hosgood e Hoskins, 1998). Descreve-se artropatia por erosão da cartilagem articular em cães jovens de crescimento rápido, devendo-se, portanto, evitar o uso em animais de pequeno e médio porte nos primeiros oito meses de vida (Andrade *et al.*, 2002), e em cães de raças grandes e gigantes durante os primeiros 18 meses (Boothe e Hoskins, 1997). São descritos quadros de degeneração de retina e perda de visão em gatos adultos tratados com altas doses de enrofloxacina. Essa alteração normalmente não é observada após o tratamento com ciprofloxacina (Albarellos *et al.*, 2004). Apesar da maior tolerância à ciprofloxacina, são escassas as informações referentes à segurança da utilização dessa quinolona no tratamento das infecções de gatos neonatos.

Metronidazol

O metronidazol tem sido amplamente utilizado em medicina veterinária como agente anti-protozoários, particularmente no tratamento das giardíases caninas (Jones, 1987). A droga representa também uma potente opção para o tratamento de infecções por bactérias anaeróbicas em pacientes adultos e neonatos (Plumb, 2004).

O mecanismo de ação do metronidazol assemelha-se ao das fluorquinolonas (Whitten e Gaon, 1998), inibindo a replicação e inativando o DNA dos microorganismos. Em virtude de suas características farmacocinéticas, apresentando boa penetração em abscessos, piotórax e especial capacidade de transposição da barreira hematoencefálica (Jones, 1987), doses altas e tratamentos prolongados podem provocar neurotoxicidade, caracterizada clinicamente por nistagmo, ataxia e tremores (Andrade *et al.*, 2002).

Visando à diminuição dos efeitos adversos em pacientes neonatos, preconizam-se ajustes nas dosagens (doses mais baixas) e/ou aumento dos intervalos de administração (Plumb, 2004).

Macrolídeos

As drogas pertencentes ao grupo dos macrolídeos incluem a eritromicina, a tilosina, a espiramicina e a azitromicina. O mecanismo de ação desses compostos está ligado à inibição da síntese protéica bacteriana pela ligação das drogas à porção 50s dos ribossomas bacterianos (Andrade *et al.*, 2002). Devido ao baixo espectro de ação (maioria dos bacilos gram-negativos, sendo que algumas cepas de *Streptococcus* e *Staphylococcus* já apresentam elevado grau de resistência), além dos efeitos adversos gastrointestinais, sobretudo em animais de produção (Bill, 1997), drogas como a eritromicina tem uso restrito em pacientes pediátricos (Plumb, 2004).

Pela sua boa distribuição e concentração nos pulmões, os macrolídeos são indicados para o tratamento de pneumonias bacterianas causadas por microorganismos suscetíveis (Jones, 1987). A tilosina é utilizada com sucesso nas infecções neonatais por *Mycoplasmas* (Plumb, 2004). Apesar do uso freqüente da azitromicina em pediatria humana, pouca informação encontra-se disponível na literatura veterinária recomendando sua utilização em cães e gatos neonatos.

Usualmente, não são necessários ajustes na dosagem e/ou intervalos de aplicação dos agentes macrolídeos na terapêutica pediátrica veterinária (Plumb, 2004).

Lincosamidas

São antibióticos que se comportam como bacteriostáticos ou bactericidas, na dependência da concentração que atingem nos sítios de infecção, sendo representados pela lincomicina e clindamicina, apresentando mecanismo de ação similar ao dos agentes macrolídeos (Bill, 1997).

Em virtude da excreção biliar e da circulação entero-hepática, esses compostos levam à extensa desestabilização da microflora intestinal e à enterocolotoxicidade que resultam em graves diarreias (Plumb, 2004; Andrade *et al.*, 2002), apresentando, portanto, limitada indicação terapêutica para cães e gatos neonatos (Boothe e Hoskins, 1997).

Agentes β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos ou β -lactaminas constituem um grupo de fármacos com presença de um grupamento químico denominado anel β -lactâmico (Andrade *et al.*, 2002). Os agentes desse grupo, representados basicamente pelas penicilinas e cefalosporinas, atuam como bactericidas, ligando-se às proteínas específicas da parede celular dos patógenos, o que impede a síntese de peptidoglicanos de parede, resultando na lise e morte bacteriana (Whitten e Gaon, 1998).

As penicilinas correspondem à classe de antibióticos mais comumente utilizada em medicina veterinária (Bill, 1997), representando a opção mais segura e eficaz para o tratamento da maioria das infecções neonatais (Plumb, 2004). Entretanto, deve-se evitar o uso de penicilinas orais na terapêutica neonatal, visto que a absorção desses compostos não é previsível como nas administrações parenterais (Jones, 1987).

Como a maioria dos agentes desse grupo são excretados por via renal e a meia vida das drogas usualmente encontra-se prolongada em filhotes em virtude do alto grau de solubilidade em água, o pico de concentração plasmática dos β -lactâmicos pode ser inferior ao apresentado por pacientes adultos que receberam a mesma dosagem (Plumb, 2004). Com isso, faz-se necessário o aumento das doses iniciais para que as concentrações efetivas do fármaco sejam alcançadas no tratamento das infecções bacterianas (Jones, 1987), podendo-se aumentar o intervalo de tempo entre as administrações para compensar a meia vida plasmática mais prolongada das drogas β -lactâmicas (Boothe e Hoskins, 1997).

Apesar da baixa toxicidade, alguns relatos indicam uma tendência a distúrbios hemorrágicos em neonatos submetidos a altas dosagens de agentes β -lactâmicos (Plumb, 2004).

As ampicilinas orais correspondem a um dos antimicrobianos mais utilizados na terapêutica neonatal. Embora esse antibiótico apresente um grande espectro de ação contra enterobactérias gram-negativas, a ampicilina é menos efetiva que a amoxicilina contra bactérias do gênero *Salmonellae*, apresentando também uma absorção menos eficiente (Jones, 1987).

As cefalosporinas também compreendem antimicrobianos comumente indicados para o tratamento das infecções bacterianas em filhotes. Davidson (2003) aponta as cefalosporinas de terceira geração (ceftiofur) como a escolha mais apropriada para o tratamento das septicemias neonatais, alterando minimamente a flora do trato GI, sendo efetivas contra a grande maioria dos agentes envolvidos no processo.

A Tab. 2 ilustra a posologia sugerida para a maioria das classes de antimicrobianos abordadas nessa revisão.

Associação de antimicrobianos

Embora exista uma grande tendência em se administrar dois ou mais agentes antimicrobianos simultaneamente, em poucas situações clínicas esse tipo de terapia traz algum benefício (Jones, 1987). Dentre as situações que justificam a associação de agentes antibióticos, destacam-se as septicemias, infecções mistas, na prevenção ou no retardo do aparecimento de resistência bacteriana, para promover sinergismo e aumentar a eficiência terapêutica e para os tratamentos de pacientes imunossuprimidos (Andrade *et al.*, 2002). Em alguns casos, a combinação permite a diminuição da posologia de cada droga utilizada na terapêutica, reduzindo, dessa maneira, a incidência e a severidade das reações adversas (Jones, 1987).

De maneira geral, a associação de antimicrobianos leva em consideração a ação biológica ou o mecanismo de ação das drogas (Andrade *et al.*, 2002). Assim, associações são sinérgicas quando se somam antimicrobianos da mesma categoria (bactericidas associam-se com bactericidas e bacteriostáticos com os semelhantes), e antagônicas quando drogas bactericidas são associadas às bacteriostáticas.

No entanto, esse “dogma terapêutico” predefinido pode não representar a regra para todas as associações. Como o sinergismo entre dois antimicrobianos corresponde a um fenômeno observado *in vitro*, as relações de sinergismo, antagonismo e indiferença podem manifestar-se de maneira diferente nos estudos conduzidos *in vivo* (Whitten e Gaon, 1998).

Tabela 2. Antimicrobianos sugeridos para o tratamento de infecções bacterianas de cães e gatos durante o período neonatal.

Drogas	Posologia comparada aos adultos	Drogas e posologia sugerida
Penicilinas	Mínimo ajuste, aumento do intervalo de administração	Penicilina-procaína: 10.000-30.000 UI/kg/BID IM ou SC Ampicilina sódica: 10-20mg/kg/BID parenteral Amoxicilina: 20-25mg/kg/BID oral Amoxicilina-clavulanato: 15mg/kg/BID oral
Cefalosporinas	Sem alteração na posologia	Cefalexina: 10-30mg/kg/BID ou TID oral Cefalotina: 10-30mg/kg/BID ou TID parenteral Ceftiofur: 1,1-2,5mg/kg/BID parenteral (até 5 dias)
Aminoglicosídeos	Aumento do intervalo de administração	Gentamicina: 2,1-4,2 mg/kg/SID parenteral Amikacina: 3,5-5,25 mg/kg (cão) e 10-20mg/kg (gato) a cada 36-48 horas parenteral
Tetraciclinas	Mínimo ajuste	Oxitetraciclina: 3,5 mg/kg/BID (cães) e 10-20mg/kg/BID (gatos) oral ou parenteral Doxiciclina: 3,5-7mg/kg/SID oral ou parenteral
Sulfonamidas	Redução da dose, aumento do intervalo de administração	Trimetoprim-Sulfametoxazol: 30mg/kg/SID ou 15mg/kg/BID oral ou parenteral Sulfadiazinas: 30mg/kg/SID oral
Macrolídeos	Sem alteração na posologia	Tilosina: 5-10mg/kg/BID oral ou parenteral Azitromicina: 5-10mg/kg/SID oral (tratamento de 3 a 5 dias)
Lincosaminas	Sem alteração na posologia	Clindamicina: 5,0-11mg/kg/BID oral ou parenteral
Metronidazol	Sem alteração na posologia	Metronidazol: 30mg/kg/SID ou 20mg/kg/BID por até 5 dias e manutenção com 10mg/kg/BID oral

Fonte: *adaptado de: Jones (1987); Sturgess (2000); Kuehn (2002); Davidson (2003); Minovich (2004); Plumb (2004); Marti (2005).

Conclusões

A vulnerabilidade do neonato às condições adversas do meio relacionadas à imaturidade dos sistemas compensatórios e regulatórios orgânicos, bem como a ineficácia dos mecanismos de defesa intrínsecos ao período inicial do desenvolvimento, faz dessa categoria animal um tópico especial na terapêutica veterinária. A despeito das recomendações encontradas na literatura sobre o uso de drogas, ajustes nas dosagens e intervalo entre as administrações, cabe ao médico veterinário, ciente das particularidades apresentadas por filhotes caninos e felinos domésticos, a escolha racional sobre a conduta terapêutica a ser seguida, baseado na etiopatogenia dos processos mórbidos.

Frente ao exposto, conclui-se que a utilização de drogas na pediatria veterinária deve ser ponderada entre seus riscos e benefícios, cabendo ao profissional a função de prever e minimizar as possíveis reações adversas apresentadas por tratamentos específicos, especialmente no tocante à antibioticoterapia.

Referências

- Albarellos GA, Kreil VE, Landoni MF.** Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *J Vet Pharmacol Ther*, v.27, p.155-162, 2004.
- Andrade SF.** Drogas que atuam no sistema nervoso periférico. In: Andrade SF. *Manual de terapêutica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p.401-429.
- Andrade SF, Giuffrida R, Ribeiro MG.** Quimioterápicos, antimicrobianos e antibióticos. In: Andrade SF. *Manual de terapêutica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p.13-58.
- Andrade SF, Santarém VA.** Endoparasitidas e ectoparasitidas. In: Andrade SF. *Manual de terapêutica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p.437-476.
- Bénard M, Boutroy MJ, Glorieux I, Casper C.** Enquête sur l'utilisation du doxapram dans les unités de néonatalogie en France. *Arch Pédiatr*, v.12, p.151-155, 2005.
- Bill RB.** Antimicrobials. In: Bill RB. (Ed.). *Pharmacology for veterinary technicians*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 1997. p.196-229.

- Boothe DM, Hoskins JD.** Terapia com drogas e com componentes sanguíneos. *In:* Hoskins JD. *Pediatria veterinária: cães e gatos do nascimento aos seis meses*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.33-48.
- Cowan RH, Jukkola AF, Arant Jr BS.** Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Ped Res*, v.14, p.1204-1211, 1980.
- 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.
- Edwards RK, Clarck P, Siström CL, Duff P.** Intrapartum Antibiotic Prophylaxis 1: Relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol*, v.100, p.534-539, 2002.
- 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.
- Irwin PJ.** Companion animal parasitology: a clinical perspective. *Int J Parasitol*, v.32, p.581-593, 2002.
- Jones RL.** Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, v.17, p.577-602, 1987.
- Kuehn NF.** *A practical guide for drug therapy in dogs and cats*. 5. ed. Southfield, MI: North American Compendiums Inc/ Michigan Veterinary Specialists, 2002.
- 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.
- MacIntire DK, Drobatz KJ, Haskins SC, Saxon WD.** *Manual of small animal emergency and critical care medicine*. Baltimore: Lippincott/Williams e Wilkins, 2005. p.341-352.
- MacIntire DK.** Pediatric intensive care. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, v.29, p.971-988, 1999.
- Martí S.** Farmacologia e terapêutica veterinária. *In:* Prats A. (Ed.). *Neonatologia e pediatria canina e felina*. Madri: Interbook, 2005. p.270-301.
- 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
- Minovich FG.** Neonatologia felina. *In:* Gobello, C. *Temas de reproducción de caninos y felinos por autores latinoamericanos*. 2. ed. Buenos Aires: Grafica Latina, 2004. p.129-149.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sturgess CP.** Doenças do trato alimentar. *In:* Dunn JK. *Tratado de medicina de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2001. p.367-443.
- Sturgess K.** Enfermedades Infecciosas de Cachorros Jóvenes e Gatitos. *In:* England GCW, Simpson GM, Harvey MJ. *Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales*. Barcelona: Romanyà/Valls, 2000. p.215-224.
- Tibbitts J.** Issues related to the use of canines in toxicologic pathology: issues with pharmacokinetics and metabolism. *Toxicol Pathol*, v.31, p.17-24, 2003.
- Whittem T, Gaon D.** Principles of antimicrobial therapy. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, v.28, n.8, p.197-214, 1998.