

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação**

**PARTICULARIDADES FISIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E  
TERAPÊUTICAS DO PACIENTE PEDIÁTRICO CANINO E  
FELINO: Revisão de Literatura**

**ALINE GOMES DE CASTRO**

**Belo Horizonte  
Escola de Veterinária - UFMG  
2014**

**ALINE GOMES DE CASTO**

**PARTICULARIDADES FISIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS E  
TERAPÊUTICAS DO PACIENTE PEDIÁTRICO CANINO E  
FELINO: Revisão de Literatura**

Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para conclusão do curso de Residência Multiprofissional em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica de Animais de Companhia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Christina Malm.

**Belo Horizonte  
Escola de Veterinária – UFMG  
2014**

Monografia defendida e aprovada em 28 de março de 2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

---

Prof.<sup>a</sup> Christina Malm  
(Orientadora)

---

Prof. Marcelo Rezende Luz

---

Prof. Valentim Arabicano Gheller

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua presença constante, proporcionando momentos de alegria e ajudando a vencer os obstáculos da vida.

Ao Glauber, aos meus pais, irmãos e amigos, pelo carinho, apoio e incentivo sem os quais eu não concluiria mais uma etapa. Agradeço a compreensão nos momentos de ausência.

À professora Christina Malm, pela sugestão deste trabalho, excelente orientação e incentivo que contribuíram imensamente para meu aprendizado e crescimento profissional e pessoal.

Aos professores da cirurgia: Cleuza Rezende, Patrícia Coletto, Valentim Gheler, Eliane Gonçalves pela paciência e ensinamentos.

Aos veterinários: Oscar, Antônio, Júnia e Eliane pelo aprendizado e boa convivência durante o curso. Gleidice e Luiz em especial, muito do que sei hoje, devo à vocês, muito obrigada por compartilharem um pouquinho do seu conhecimento comigo.

Aos professores: Rubens Carneiro, Fernando Bretas, Adriane Costa Val, Júlio Veado, Suzane Bier, Fabíola Leme e Paulo Ricardo, obrigada pela convivência e disponibilidade para esclarecer minhas dúvidas durante todo esse período.

Aos meus colegas do curso de residência, em especial Leila Sbaraini, Pollyanna Zampirolli, aos persistentes “R3s” e demais companheiros da cirurgia e anestesia, obrigada pelo convívio e aprendizado, compartilhamos muitos momentos bons e outros nem tanto, que ficarão para sempre guardados na memória.

Aos amigos Rodrigo Horta, Mariana Figueiredo, Leonardo Mamão e demais pós-graduandos com os quais tive a oportunidade de aprender e trabalhar, muito obrigada por tudo.

Com muito carinho agradeço aos recepcionistas, técnicos, estagiários, enfermeiros e auxiliares de enfermagem e demais funcionários do Hospital Veterinário. Obrigada pelo trabalho, pelo convívio e por tornarem mais agradável a correria do meu dia a dia.

Aos animais, que são razão do meu estudo, muito obrigada. Tudo isso só tem sentido porque vocês, criaturas tão especiais se entregam aos meus cuidados. Devo muito do meu aprendizado a cada um dos meus queridos pacientes. Sentirei saudades desse período... afinal, com esse trabalho se completam três anos de caminhada e aprendizado. Foi um período de muito trabalho que exigiu muito esforço e paciência para superar as dificuldades, porém, extremamente gratificante.

## **LISTA DE FIGURAS**

---

	Página nº
Figura 1. Dosagem terapêutica de um fármaco.....	18
Figura 2. Representação da localização anatômica para acesso intraósseo (IO) em cães e gatos neonatos.....	20
Figura 3. Ilustração gráfica das alterações na proporção do peso corporal no líquido extracelular e intracelular em cães filhotes em crescimento .....	22

## LISTA DE QUADROS

---

	Página nº
Quadro 1.	Período do desenvolvimento canino e felino em pediatria ..... 12
Quadro 2.	Pontuação de vitalidade de recém-nascidos (Apgar) ..... 13
Quadro 3.	Diferenças fisiológicas dos principais sistemas orgânicos apresentadas por filhotes caninos e felinos em relação aos indivíduos adultos..... 15
Quadro 4.	Diferenças na distribuição de drogas em cães e gatos neonatos em relação aos indivíduos adultos..... 21
Quadro 5.	Modificações recomendadas na farmacoterapia antimicrobiana de cães e gatos filhotes ..... 28
Quadro 6.	Impacto de alguns antibióticos sobre a manutenção da flora saprófita gastrointestinal de neonatos ..... 28
Quadro 7.	Recomendações dos fabricantes de alguns AINEs referentes ao seu uso em neonatos..... 34

## LISTA DE ANEXOS

---

	Página nº
Anexo 1. Classificação dos fármacos em categorias de A a D de acordo com o risco de mal formação fetal e interferência na reprodução.....	41
Anexo 2. Segurança de antimicrobianos em cães e gatos pediátricos .....	42
Anexo 3. Segurança de antifúngicos e antiparasitários em cães e gatos pediátricos.....	43
Anexo 4. Segurança de fármacos gastrointestinais, anticonvulsivantes e endócrinos em cães e gatos pediátricos.....	44
Anexo 5. Segurança de fármacos cardiovasculares, antiinflamatórios e antineoplásicos em cães e gatos pediátricos.....	45
Anexo 6. Formulário geral para doses de fármacos estimadas para cães e gatos pediátricos.....	46
Anexo 7. Formulário geral para doses de antimicrobianos estimadas para cães e gatos pediátricos.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AINE	-	Antiinflamatório não esteroideal
B.i.d.	-	<i>Bis in die</i> (duas vezes ao dia ou a cada 12 horas)
BAPA	-	Ácido paraaminobenzóico
Bpm	-	Batimentos por minuto
COX	-	Ciclooxigenase
DNA	-	Ácido desoxirribonucléico
GABA	-	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
GI	-	Gastrointestinal
IgA	-	Imunoglobulina A
IgG	-	Imunoglobulina G
IM	-	Intramuscular
IV	-	Intravenosa
LOX	-	Lipooxigenase
mg/dL	-	Miligramas por decilitro
mg/kg	-	miligramas por kilo
Q.i.d.	-	quater in die (quatro vezes ao dia ou a cada 6 horas)
S.i.d.	-	<i>Semel ind die</i> (uma vez ao dia ou a cada 24 horas)
SC	-	Subcutânea
SNC	-	Sistema nervoso central
T.i.d	-	<i>Ter in die</i> (três vezes ao dia ou a cada 8 horas)
VO	-	Via oral
$\mu$	-	Mi



## SUMÁRIO

---

	Página nº
<b>RESUMO e ABSTRACT .....</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Pediatria canina e felina .....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Período neonatal .....	12
2.1.2. Período de transição .....	13
2.1.3. Período de socialização .....	14
2.1.4. Período juvenil .....	14
<b>2.2 Fisiologia e metabolismo pediátrico .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Metabolismo dos fármacos .....</b>	<b>17</b>
2.3.1 Absorção e vias de administração dos fármacos .....	17
2.3.2 Distribuição dos fármacos .....	20
2.3.3 Biotransformação dos fármacos .....	23
2.3.4 Excreção dos fármacos .....	23
<b>2.4 Terapia farmacológica pediátrica .....</b>	<b>24</b>
2.4.1 Terapia intensiva: ressuscitação cardiopulmonar.....	24
2.4.2 Terapia antiparasitária.....	25
2.4.3 Terapia antibacteriana .....	27
2.4.4 Terapia analgésica e antiinflamatória não esteroideal .....	32
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>36</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>5. ANEXOS .....</b>	<b>41</b>

## **RESUMO**

A imaturidade dos sistemas fisiológicos e a ineficácia dos mecanismos de defesa dos neonatos caninos e felinos resultam em uma maior vulnerabilidade desses animais aos efeitos adversos do meio ambiente, determinando uma alta taxa de mortalidade nas primeiras semanas de vida. Muitas vezes, é necessário recorrer à terapia farmacológica para tratamento de patologias e estabelecer a convalescença. Há pouca informação disponível na literatura referente ao uso de fármacos em neonatos, que deve ser diferenciado devido às diferenças na farmacocinética desses pacientes e à alta sensibilidade farmacológica dos mesmos, manifestada por efeitos exacerbados ou prolongados após a administração de medicamentos em dosagens convencionais. O objetivo dessa revisão é apresentar aspectos relevantes do desenvolvimento neonatal de cães e gatos enfatizando suas particularidades fisiológicas e terapêuticas com a abordagem de alguns dos principais fármacos utilizados, visando-se assim, fornecer subsídios para melhor tratamento dos pacientes pediátricos.

**Palavras-chave:** neonato, filhote, fármacos, terapêutica, cães, gatos, pediatria.

## **ABSTRACT**

The immaturity of physiological systems and an ineffective defense mechanisms of canine and feline neonates result in a bigger vulnerability of these animals to the adverse environmental effects, determining a high mortality rate in the first weeks of life. It is often necessary, resorting to drug therapy to reverse the disease and establish the convalescence. Little information is available in the literature concerning the use of drugs in neonates, that must be distinguished due to differences in the pharmacokinetics of these patients and their high pharmacological sensitivity, manifested by exaggerated or prolonged effects after administration of drugs in conventional dosage. The aim of this review is to present relevant aspects of the development of neonatal dogs and cats emphasizing their physiological and therapeutic particularities with the approach of some of the main drugs used, thus aiming to provide clinical benefit for pet animals to better treatment of pediatric patients .

**Key words:** neonate, puppy, drugs, therapy, dogs, cats, pediatrics.

## 1. INTRODUÇÃO

A relação entre o proprietário e o seu animal de companhia tem se tornado cada vez mais próxima nos últimos anos e com essa crescente valorização afetiva, cães e gatos têm sido considerados membros da família. Torna-se evidente uma maior expectativa dos proprietários em relação aos partos e aos cuidados com os recém-nascidos. Isso faz com que a frequência do atendimento de filhotes em clínicas e hospitais veterinários aumente, levando a uma maior busca por conhecimentos no atendimento pediátrico canino e felino e, conseqüentemente, o desenvolvimento dessa especialidade.

Os filhotes caninos e felinos apresentam um estado de imaturidade imunológica devido às suas características da transferência imunitária transplacentária. Essa imaturidade associada a diversos fatores como manejo nutricional inadequado, parasitismo, infecções bacterianas, trauma, transtornos na produção láctea, negligência materna, manipulações obstétricas, dentre outras, determinam uma alta taxa de mortalidade neonatal nas primeiras semanas de vida (Davidson, 2003; Kustritz, 2004).

A imaturidade de várias vias fisiológicas, associadas à quebra das barreiras físicas, químicas e microbiológicas após o nascimento, faz com que o neonato seja uma categoria animal vulnerável a diversas

desordens infecciosas e metabólicas (Lee, 2004; Minovich, 2004). Muitas vezes uma intervenção farmacológica se faz necessária e os animais pediátricos representam um desafio especial em terapêutica veterinária, pois diferem significativamente dos cães e gatos adultos (Jones, 1987).

A terapia com fármacos em pacientes pediátricos é considerada única, devido aos vários fatores próprios da idade e que afetam a absorção e o metabolismo das drogas administradas a esses animais (Greene *et al.*, 1993). No entanto, há pouca informação disponível na literatura referente a essa terapia, uma vez que os estudos científicos são escassos em filhotes caninos e felinos (Martí, 2005), sendo difícil estabelecer tabelas de doses-padrão para esses animais, já que eles alteram os seus ciclos metabólicos muito rapidamente (Greene *et al.*, 1993).

Frente ao exposto, o objetivo dessa revisão é apresentar aspectos relevantes no desenvolvimento neonatal de cães e gatos enfatizando suas particularidades fisiológicas e terapêuticas com abordagem dos principais fármacos utilizados, visando-se assim, fornecer subsídio ao clínico de animais de companhia possibilidades para melhor tratamento dos pacientes pediátricos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Pediatria canina e felina

A “Pediatria Veterinária” ou “Esquimniatria”<sup>1</sup> representa o estudo das circunstâncias de um filhote desde o seu nascimento até a puberdade, ressaltando a maturidade fisiológica e comportamental desses animais (Barreto, 2003; Prats, 2005).

O período de transição entre a vida fetal e a puberdade não tem um conceito muito claro, variando de acordo com a espécie animal e a

literatura consultada (Plumb, 2004). Segundo Casal (2013a), a maioria dos veterinários pediátricos concorda que o período neonatal de filhotes caninos e felinos compreende as primeiras duas a três semanas de vida e é caracterizado pela completa dependência materna. De acordo com Prats (2005), a infância pode ser dividida em quatro fases ou períodos (Quadro 1), havendo uma pequena diferença entre as espécies canina e felina, uma vez que o gato é aproximadamente 15 à 20% mais precoce do que o cão.

**Quadro 1. Período do desenvolvimento canino e felino em pediatria veterinária.**

PERÍODO	CANINO	FELINO
Neonatal	0 a 2 semanas	0 a 10 dias/abertura dos olhos
Transição	2 a 4 semanas	10 a 21 dias
Socialização	4 a 12 semanas	3 a 8 semanas
Juvenil	12 semanas à puberdade	8 semanas à puberdade

Fonte: Adaptado de Prats, 2005.

#### 2.1.1 Período neonatal

O período neonatal estende-se do nascimento até a segunda semana de vida nos cães e até o décimo dia de vida nos gatos ou momento de abertura dos olhos (Prats, 2005). É caracterizado por uma pobre função neurológica, olhos e ouvidos fechados, desenvolvimento inicial dos reflexos como o de termotropismo positivo<sup>2</sup>, de estimulação do focinho, de sucção e anogenital<sup>3</sup>, além de

total dependência materna (Sorribas, 2004; Prats, 2005).

Em medicina humana, existem vários métodos para avaliação das diversas condições de vitalidade dos recém-nascidos. O sistema de pontuação usado foi desenvolvido pela médica Virgínia Apgar e, portanto, leva seu nome. Um sistema de pontuação semelhante é proposto para cães e gatos recém-nascidos (Quadro 2). Embora ainda não existam estudos correlacionando

<sup>1</sup> Esquimniatria: origem grega: *kimmos* (animal jovem de qualquer espécie) e *iatros* (médico).

<sup>2</sup> Termotropismo positivo: o neonato tende a dirigir-se em direção à alguma fonte de calor (primeiros quatro dias de vida).

<sup>3</sup> Reflexo anogenital: lambertura da mãe estimulando micção e defecação.

pontuações de vitalidade com morbidade e mortalidade em filhotes esse sistema propicia uma avaliação objetiva para o registro médico desse filhote e pode ser

usado para orientar em casos de urgência de diagnóstico ou alteração no tratamento pela equipe veterinária.

**Quadro 2. Pontuação de vitalidade de recém-nascidos\***

PARÂMETROS	0 PONTOS	1 PONTO	2 PONTOS
Atividade, tônus muscular	Flácido	Alguma flexão nas extremidades	Movimentos ativos
Pulso, Frequência cardíaca	Ausente ou < 110 bpm	110 – 220 bpm	Maior que 220 bpm
Reflexos ao estresse	Ausente	Algum movimento	Gemidos
Coloração da mucosa	Pálida ou cianótica	Levemente cianótica	Rósea
Frequência respiratória	Ausente	Fraca, irregular	> 15 mpm

\*Interpretação: pontuação entre 0 – 3 = vitalidade fraca; pontuação entre 4 – 6 = vitalidade moderada; pontuação entre 7 – 10 = vitalidade normal.

Fonte: Kustritz, 2004.

Os principais sentidos que os neonatos possuem são o olfato, o tato e o paladar, que são imprescindíveis para sua sobrevivência logo após o nascimento (Prats, 2005). Aos três dias de idade eles são capazes de levantar suas cabeças e em uma semana eles podem rastejar de forma coordenada (Casal, 2013a). Observa-se no início desse período a dominância flexora do posicionamento substituída pelo domínio extensor (Sorribas, 2004). Os recém-nascidos passam grande parte do seu tempo dormindo (aproximadamente 80 a 90%) e a maioria desse sono é paradoxal, ou seja, acompanhado de movimentos, tremores, ou ambos (Prats, 2005; Domingos *et al.*, 2008).

### 2.1.2 Período de transição

Compreende o intervalo entre a segunda e a quarta semanas de vida nos cães e do décimo

ao vigésimo primeiro dia de vida nos gatos (Prats, 2005). Esse período é caracterizado por um claro avanço na maturação sensorial (abertura dos olhos e desenvolvimento da audição), tornando o neonato mais reativo aos estímulos ambientais (Luescher, 2011). O desenvolvimento neurológico é mais amplo e o animal possui maior independência materna (Sorribas, 2004). Os filhotes dormem menos (60 a 70% do tempo) e o padrão de sono torna-se mais tranquilo (Domingos *et al.*, 2008). A nefrogênese completa-se na terceira semana, embora a capacidade de reabsorção não seja funcional, o que deixa esses animais mais susceptíveis à toxicidade por drogas e metabólitos (Feitosa *et al.*, 2008). Como limite desse período de transição poderia se considerar a erupção dos incisivos e caninos decíduos (Prats, 2005).

### 2.1.3 Período de socialização

Corresponde da quarta à décima segunda semanas de vida nos cães e da terceira à oitava semana de vida nos gatos (Prats, 2005). Durante esse período o tempo destinado ao sono e a alimentação reduz progressivamente, ocorrendo início das atividades sociais dos filhotes, relacionadas a interação com outros animais e humanos, que vão determinar os padrões de comportamento futuro (Sorribas, 2004; Luescher, 2011). Na oitava semana a capacidade de absorção renal já é elevada e a partir da décima semana possui maturidade completa. Ao final desse período o timo atinge a maturação total e a resposta imunológica estará plenamente desenvolvida (Prats, 2005). O desmame e o consequente início das dietas sólidas também ocorrem nesse período (Crespilho *et al.*, 2006).

### 2.1.4 Período Juvenil

Ocorre a partir da décima segunda semana de vida nos cães e oitava semana de vida nos gatos, estendendo-se até a puberdade. Esse limite é mais conceitual do que cronológico devido à grande variabilidade em seu aparecimento que vai depender do indivíduo e da raça, mas, geralmente, ocorre entre cinco e quatorze meses (Prats, 2005; Luescher, 2011). Nessa fase observa-se o aperfeiçoamento das destrezas motoras e crescimento corporal, representando a fase mais ativa de exploração do ambiente, de maior excitabilidade e independência (Crespilho *et al.*, 2006; Luescher, 2011). 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 (Crespilho *et al.*, 2006).

Embora o período neonatal não ultrapasse a segunda semana de vida, para cães e gatos, o termo “neonato” geralmente é utilizado para

designar as primeiras seis semanas de vida (Mathews, 2008). Já o termo “pediátrico” é mais abrangente, sendo usado para designar as 12 semanas iniciais do desenvolvimento (Greene *et al.*, 1993) ou animais com idade inferior a seis meses (Lee, 2004). Para fins didáticos, essa revisão adotará os termos “pediátrico”, “neonato” e “filhote” como equivalentes.

## 2.2 Fisiologia e metabolismo pediátrico

Durante os diferentes períodos do desenvolvimento, diferenças significativas (quadro 3) de termorregulação, regulação do aporte de glicose aos tecidos e maturação dos sistemas neurológico, cardiopulmonar e imunológico têm sido bem documentadas em filhotes, principalmente nos três primeiros meses de vida (Plumb, 2004).

O sistema cardiovascular do recém-nascido é diferente do adulto e sofre alterações repentinas quando a circulação materno-fetal é perdida e o coração neonatal assume a função de manter a homeostase circulatória (Grundy, 2006). Quando comparado com os adultos, cães e gatos com até um mês de idade apresentam valores menores de pressão arterial periférica, menor volume sistólico cardíaco e contratilidade e resistência vascular periférica reduzidas. Assim, para manter a perfusão periférica, o neonato possui um aumento na frequência cardíaca, débito cardíaco, volume plasmático e pressão venosa central (Grundy, 2006; Casal, 2013a). Com relação ao controle da frequência cardíaca neonatal (200 a 250 bpm), os estudos sugerem que, em contraste com a inervação parassimpática do coração, a inervação simpática é incompleta no nascimento e, por isso, os filhotes não podem aumentar o débito cardíaco aumentando a contratilidade sendo, portanto, necessário o aumento da

frequência cardíaca (Casal, 2013a). Uma das considerações mais importantes da fisiologia cardiovascular no neonato é que a bradicardia nesses pacientes não é mediada

pelo estímulo vagal, mas sim por depressão direta do miocárdio, secundária à hipóxia (Plumb, 2004; Grundy, 2006).

**Quadro 3. Diferenças fisiológicas dos principais sistemas orgânicos apresentadas por filhotes caninos e felinos em relação aos indivíduos adultos.**

<b>SISTEMAS</b>	<b>PARTICULARIDADE FISIOLÓGICA</b>
<b>Cardiovascular</b>	Menor massa contrátil do miocárdio; menor reserva cardíaca
	Maior frequência cardíaca e débito cardíaco
	Menor resistência vascular periférica
<b>Respiratório</b>	Maior demanda por oxigênio (2 a 3 vezes maior)
	Maior frequência respiratória
	Maior susceptibilidade à hipóxia
<b>Hepatorrenal</b>	Imaturidade do sistema microsomal hepático
	Reservas de glicogênio hepático limitadas
	Menor taxa de filtração glomerular = função renal imatura
<b>Termorregulatório</b>	Imaturidade termorregulatória
	Menor quantidade de tecido adiposo subcutâneo
	Inabilidade de tremer
<b>Gastrointestinal</b>	Peristaltismo gastrointestinal mais lento
	Alta permeabilidade intestinal
<b>Nervoso</b>	Dominância parassimpática = predisposição à bradicardia
	Maior permeabilidade da barreira hematoencefálica

Fonte: Adaptado de Crespilho *et al.*, 2006

Os mecanismos que controlam a função respiratória nos neonatos desenvolvem-se bem antes do nascimento, porém, exigem maturação no período pós-natal (Grundy, 2006). A estimulação cutânea, principalmente das regiões genital ou umbilical do recém-nascido iniciam uma respiração reflexa nos primeiros três dias após o nascimento e podem ser utilizados

cl clinicamente para estimular a respiração no período imediatamente após o parto (Grundy, 2006; Fitzgerald e Newquist, 2011). A exigência de oxigênio em pacientes com menos de seis semanas de idade é de duas a três vezes maior que em pacientes adultos e essa maior demanda por oxigênio é compensada pela elevação da frequência respiratória basal no neonato que varia de 8

a 32 mpm, dependendo da idade (Grundy, 2006; Fitzgerald e Newquist, 2011). Essa maior exigência metabólica por oxigênio associada à imaturidade do sistema respiratório predispõe o neonato à hipóxia ou comprometimento da ventilação e trocas gasosas (Grundy, 2006).

Nos cães recém-nascidos, o rim é morfológico e funcionalmente imaturo, sendo que a nefrogênese se completa apenas por volta da terceira semana após o nascimento (Crawford, 1993; Casal, 2013a). Nos gatos, há uma escassez de informações sobre a nefrogênese e a suposição de suas estruturas renais com base nas informações de caninos não é adequada devido às diferenças notáveis existentes entre as duas espécies (Grundy, 2006). O rim neonatal canino é funcionalmente caracterizado por uma baixa taxa de filtração glomerular e os níveis séricos de uréia e creatinina são mais baixos (8 a 10 mg/dL e 0,4 mg/dL, respectivamente) quando comparados aos valores de um animal adulto (Grundy, 2006). Os mecanismos de secreção tubular geralmente completam sua maturação por volta de oito semanas de idade, o que explica a baixa densidade urinária (1.006 – 1.017) e o aumento da concentração de aminoácidos e proteínas e a glicosúria, que é um achado comum nos recém-nascidos, predispondo-os à desidratação (Fitzgerald e Newquist, 2011; Casal, 2013a).

As enzimas microssomais hepáticas (sistema citocromo P-450, sistemas de hidroxilação e demetilação) de caninos e felinos não são totalmente funcionais até os quatro ou cinco primeiros meses de idade (Johnston *et al.*, 2001; Plumb, 2004; Martí, 2005). Assim, os fármacos que são metabolizados e excretados pelo fígado devem ser evitados ou administrados com um esquema modificado (Fitzgerald e Newquist, 2011). Segundo Martí (2005), o fígado possui função muito próxima da normal no adulto ao redor da oitava semana de idade e, portanto, animais com menos de oito

semanas são muito mais sensíveis a fármacos cujo metabolismo e excreção dependem do sistema hepatobiliar quando comparado com os adultos.

Essa imaturidade hepática também faz com que o neonato tenha limitada capacidade de gliconeogênese e glicogenólise fazendo com que condições como baixa reserva inicial de glicogênio hepático pós-parto, pouca massa muscular e menor tecido adiposo, predisponham esses animais ao desenvolvimento de hipoglicemia na presença de jejum, mesmo que por curtos períodos de tempo (Greene *et al.*, 1993; Fitzgerald e Newquist, 2011).

Os neonatos caninos e felinos são incapazes de realizar adequada termorregulação até aproximadamente duas semanas de vida. Isso acontece em decorrência da imaturidade do sistema termorregulador, pois o neonato não tem ainda o controle hipotalâmico necessário para manutenção da temperatura corporal (Domingos *et al.*, 2008). Outros fatores que dificultam a termorregulação incluem a superfície corporal grande em relação ao baixo peso, ausência do reflexo de tremor até o sexto ou sétimo dia de vida, ausência do reflexo de piloereção e pouco tecido adiposo subcutâneo (Casal, 2013a; Fitzgerald e Newquist, 2011).

O trato gastrointestinal (GI) do neonato é estéril ao nascimento e nos primeiros dias é rapidamente colonizado por microorganismos (Fitzgerald e Newquist, 2011). O peristaltismo GI é mais lento do que no adulto e estudos sugerem que esse tempo de esvaziamento nos primeiros quarenta dias esteja mais relacionado com um gradiente de pressão do que aos movimentos peristálticos (Grundy, 2006). Há também uma maior permeabilidade da mucosa intestinal a moléculas com elevado peso molecular, processo que diminui de forma considerável após 24 – 72 horas após o parto (Martí, 2005). Esse fato é de extrema importância para o desenvolvimento da



imunidade neonatal, uma vez que a imunidade passiva é obtida por meio da absorção intestinal de imunoglobulinas (IgM e IgA) presentes no colostro (Davidson, 2003; Fitzgerald e Newquist, 2011).

A barreira hematoencefálica do neonato é imatura, proporcionando maior permeabilidade de fármacos ao sistema nervoso central (SNC) (Fitzgerald e Newquist, 2011).

Todas essas diferenças mencionadas tornam-se particularmente importantes quando as terapias farmacológicas são consideradas em filhotes. A variação da imaturidade orgânica do paciente pediátrico ao longo do seu desenvolvimento resultará em alterações dos parâmetros farmacocinéticos (Plumb, 2004; Casal, 2013a), tornando esses animais muito mais susceptíveis às reações adversas (Martí, 2005).

## 2.3 Metabolismo dos fármacos

Além das características inerentes ao paciente, qualidades peculiares de cada tipo de medicamento como tamanho e formato da molécula, solubilidade no local de absorção, grau de ionização e lipossolubilidade relativa das formas ionizadas e não ionizadas são características importantes para a metabolização de um fármaco (Flório e Sousa, 2011).

Os princípios básicos da farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção), influenciam na escolha e planejamento de um esquema posológico ótimo de um fármaco. Em geral, a dosagem

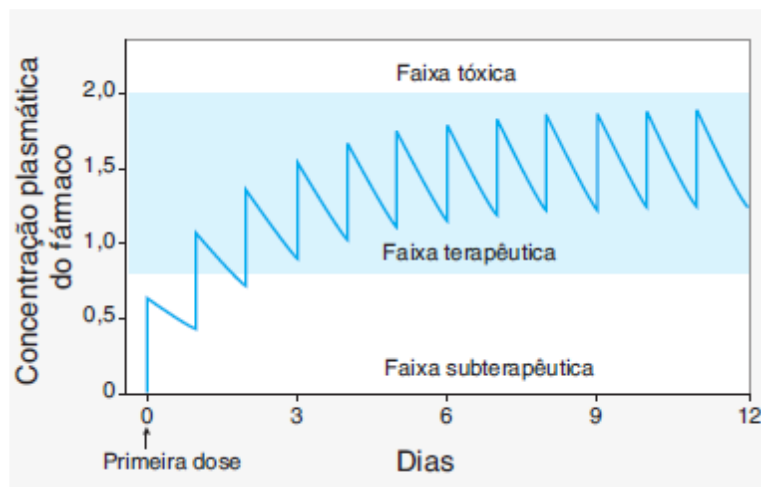
terapêutica de um fármaco procura manter a concentração plasmática máxima do fármaco abaixo da concentração tóxica e a concentração plasmática mínima do fármaco acima de seu nível minimamente efetivo ou subterapêutico (Figura 1) (LaMattina e Golan, 2009).

### 2.3.1 Absorção e vias de administração de fármacos

Em farmacologia, define-se absorção como uma série de processos pelos quais uma substância externa a um ser vivo nele penetra sem lesão traumática deixando seu local de administração e atingindo a circulação sanguínea (Flório e Sousa, 2011).

Os estudos científicos disponíveis sobre a administração de fármacos em filhotes são escassos, pois estes aspectos não foram tão bem estudados em animais de companhia como em outras espécies. Sendo assim, em muitas ocasiões, a aplicação clínica baseia-se na extrapolação e adaptação das doses conhecidas (Martí, 2005).

As particularidades dos animais jovens, em relação à administração de fármacos começam a manifestar-se nas características da absorção de produtos segundo a via de administração. Essas características evoluem com o crescimento até tornarem-se iguais às do adulto (Martí, 2005). Os filhotes podem ser expostos aos efeitos dos medicamentos em consequência do uso desses na mãe durante o período gestacional ou parto (transferência transplacentária), pelo leite materno durante a amamentação, ou pela administração direta, necessária para controlar suas próprias doenças (Greene *et al.*, 1993).



**FIGURA 1.** Dosagem terapêutica: a dosagem apropriada de um fármaco e a frequência entre as administrações resultam em níveis do fármaco em estado de equilíbrio dinâmico que são terapêuticos e as concentrações máxima e mínima permanecem dentro da janela terapêutica (LaMattina e Golan, 2009).

As principais condições que favorecem o transporte passivo de fármacos da mãe para o feto são a lipossolubilidade da substância e um gradiente de concentração materno-fetal agudo da droga. Entretanto, outras propriedades dos fármacos também influem no grau de transferência como a ionização (somente substâncias não ionizadas atravessam a placenta), o peso molecular (< 500 daltons atravessam a placenta) e capacidade de ligação protéica (apenas substâncias não ligadas atravessam a placenta) (Papich e Mata, 2011). A exposição fetal a determinadas substâncias por via transplacentária pode resultar em reações adversas funcionais ou estruturais ocasionando embriotoxicidade, letalidade ou teratogenicidade (Crespilho *et al.*, 2006).

A transferência de fármacos pelo leite se assemelha à transferência via transplacentária. Substâncias fracamente ácidas que não estão ionizadas nem ligadas a proteínas se transferem rapidamente da circulação materna para o leite. Alguns exemplos dessas substâncias incluem anestésicos como a lidocaína, antiinflamatórios não esteroidais, alguns antibióticos (beta-lactâmicos) e anticonvulsivantes como diazepam e

fenitoína (Papich e Mata, 2011). Assim, o neonato pode receber uma dose significativa de fármacos durante o aleitamento, embora a quantidade total de uma droga secretada pelo leite geralmente não ultrapasse 1 a 2% da dose total materna (Greene *et al.*, 1993; Papich e Mata, 2011). É importante destacar, porém, que o fármaco presente no leite pode não estar biodisponível, pois depende de interações no trato gastrointestinal do neonato, o que pode limitar sua absorção (Papich e Mata, 2011). Embora a eliminação de medicamentos pelo leite represente um grande dilema, há consenso na literatura veterinária de que os antibióticos administrados à mãe não alcançam concentrações terapêuticas no leite (Sturgess, 2000) e, portanto, não representa uma via terapêutica para os filhotes (Crespilho *et al.*, 2006).

A absorção dos fármacos administrados por via oral (VO) pode ser bastante variável no decorrer do desenvolvimento neonatal (Greene *et al.*, 1993) e dependerá do grau de maturidade e funcionalidade tanto gástrica, como intestinal (Martí, 2005). A maioria deles é absorvida no intestino delgado e, mesmo em animais muito jovens, observa-se uma ampla área de superfície intestinal para

a difusão de grandes moléculas, mecanismo essencial para a absorção de componentes do colostro materno (Plumb, 2004). Essa absorção pode resultar em concentrações plasmáticas máximas da substância, mais altas que o esperado após a administração oral de um fármaco, podendo produzir concentrações plasmáticas em níveis tóxicos no caso de algumas substâncias (Besunder *et al.*, 1998; Papich e Mata, 2011). Esse processo reduz consideravelmente a partir de 24 a 72 horas após o nascimento (Martí, 2005) e, além disso, os neonatos apresentam uma diminuição do esvaziamento gástrico e um peristaltismo irregular, o que pode reduzir a taxa de absorção dos fármacos (Jones, 1987; Besunder *et al.*, 1998, Plumb, 2004; Papich e Mata, 2011, Casal, 2013b). Porém, não se deve considerar que um tempo de esvaziamento gástrico reduzido vai proporcionar proteção em relação a elevadas concentrações plasmáticas da substância (Papich e Mata, 2011).

Além disso, o pH gástrico também é um fator que deve ser considerado mediante a administração de fármacos por via oral, pois, diferente do pH ácido nos adultos, o pH gástrico dos neonatos está mais próximo do neutro (acloridria) (Plumb, 2004; Papich e Mata, 2011, Casal, 2013b). O pH gástrico médio em neonatos estabiliza-se ao redor de 5,85 até o sétimo dia de vida e vai influenciar na absorção de fármacos levemente ácidos ou básicos e limitar ou aumentar a biodisponibilidade, dependendo do pKa<sup>4</sup> (Papich e Mata, 2011). Quando o pH está menos ácido, alguns fármacos como os antibióticos beta-lactâmicos (ácidos fracos) estarão ionizados e, portanto, apresentarão menor biodisponibilidade. Em contraste, bases fracas como os antibióticos aminoglicosídeos apresentarão maior biodisponibilidade (Papich e Mata, 2011).

A dieta láctea favorece a absorção reduzida de substâncias administradas concomitantemente à presença de leite no estômago de neonatos caninos e felinos. Além disso, o leite pode contribuir com o aumento do tempo de esvaziamento gástrico ou interagir diretamente com o fármaco, podendo reduzir a sua biodisponibilidade (Papich e Mata, 2011).

A absorção oral dos medicamentos pelos pacientes pediátricos deve ser considerada mesmo em caso de administração cutânea, seja no filhote ou na mãe (mamas), pois as substâncias podem ser ingeridas pelo filhote por meio de lambeduras (Martí, 2005).

A administração subcutânea (SC) é amplamente utilizada na terapia pediátrica de cães e gatos, apesar da absorção variar com a idade do animal e com a temperatura orgânica e ambiental (Martí, 2005; Papich e Mata, 2011). Como os neonatos possuem tecido adiposo reduzido e altos níveis de água corpórea total, a administração SC pode resultar em maior taxa de absorção em relação a indivíduos adultos (Plumb, 2004).

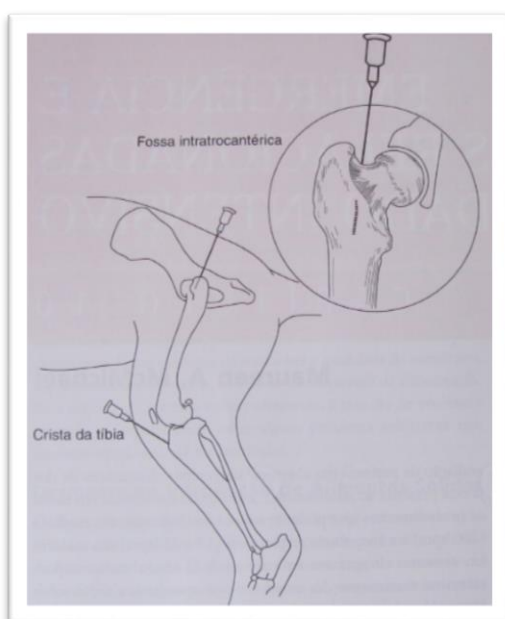
A administração intramuscular (IM) é mais dolorosa e apresenta uma absorção mais lenta e irregular em pacientes pediátricos, devido à baixa quantidade de massa muscular e perfusão tecidual pouco desenvolvida nesses pacientes (Greene *et al.*, 1993; Plumb, 2004), devendo, portanto, ser evitada quando altas concentrações plasmáticas de determinado fármaco for importante para a terapia (Crespilho *et al.*, 2006). Com o desenvolvimento da massa muscular e o aumento do fluxo sanguíneo a via IM torna-se uma boa escolha devido a sua rápida absorção (Flório e Sousa, 2011; Papich e Mata, 2011).

---

<sup>4</sup> Pka: constante de ionização – é o valor expresso em pH no qual a proporção entre a forma não ionizada e ionizada da molécula = 1:1 (Flório e Sousa, 2011).

A administração intravenosa (IV) deveria ser a preferida nos neonatos caninos e felinos, principalmente quando estes estiverem desidratados (Greene *et al.*, 1993). No entanto, nas situações em que o acesso vascular não é possível, como por exemplo, nos casos de hipotensão severa, a administração intraperitoneal ou intraóssea são indicadas (Greene *et al.*, 1993, Martí, 2005). A via intraperitoneal fornece uma rápida absorção de fluidos isotônicos e de até 70% das hemácias nos casos de transfusões

sanguíneas. A via intraóssea apresenta uma rápida absorção, sendo uma via alternativa muito efetiva para a administração de fluidos isotônicos e transfusões sanguíneas, principalmente em situações emergenciais. Para filhotes caninos e felinos com idade inferior a quatro meses, a cavidade medular pode ser acessada através da fossa trocantérica do fêmur, crista tibial ou da tuberosidade umeral maior (Greene *et al.*, 1993).



**FIGURA 2.** Representação da localização anatômica para acesso intraósseo (IO) em cães e gatos neonatos (Fonte: McMichael, 2011).

As formulações tópicas estão cada vez mais comuns na medicina de animais de companhia (Papich e Mata, 2011). Porém, nos neonatos, a taxa da absorção tópica do fármaco é aumentada devido a uma barreira epidérmica imatura e maior hidratação cutânea (Besunder *et al.*, 1998, Papich e Mata, 2011). Portanto, deve-se ter cuidado ao escolher essa via para administração de fármacos nos pacientes pediátricos.

Administrações de fármacos lipossolúveis como a atropina, a epinefrina e gases anestésicos pela via endotraqueal também

são efetivas devido a sua rápida absorção. Outra opção viável é a administração de fármacos pela via retal que também fornece absorção rápida e efetiva em pacientes neonatos (Plumb, 2004; Martí, 2005). Embora não seja usada com frequência, a via retal é vantajosa quando o volume a ser administrado é muito grande para ser dado por via oral ou quando o vômito está presente (Greene *et al.*, 1993).

### 2.3.2 Distribuição dos fármacos

Após a absorção, um fármaco pode ficar sob a forma livre no sangue, ligar-se às proteínas plasmáticas ou ser sequestrado para um depósito no organismo. No entanto, somente medicamentos na forma livre podem ser distribuídos para os tecidos. Define-se distribuição como o fenômeno em que um medicamento, após sua absorção, chega ao seu sítio de ação (Flório e Sousa, 2011).

A distribuição dos fármacos varia significativamente em neonatos quando comparado aos pacientes adultos (Quadro 4). O volume de distribuição, que indica a repartição de uma substância entre os diversos compartimentos corporais (Plumb, 2004; Martí, 2005) é maior nos neonatos, devido ao conteúdo proporcionalmente maior de água corpórea, baixa quantidade de tecido adiposo e ligação diminuída às proteínas plasmáticas (Novotny, 2003).

**Quadro 4. Diferenças na distribuição de drogas em cães e gatos neonatos em relação aos indivíduos adultos.**

DIFERENÇA	CONSEQUENCIA	SIGNIFICADO CLÍNICO
Menor esvaziamento gástrico e peristaltismo irregular	Absorção mais lenta Menor concentração plasmática do fármaco	Fracasso terapêutico Aumento da dose utilizada
Maior permeabilidade intestinal	Maior velocidade de absorção pela via oral Maior concentração plasmática do fármaco	Concentrações tóxicas
Maior absorção de drogas tóxicas	Concentração plasmática máxima do fármaco mais alta Maior duração da concentração plasmática do fármaco	Concentrações tóxicas
Maior quantidade de água total e maior concentração extracelular	Maior distribuição dos fármacos Menor concentração plasmática do fármaco Aumento do tempo de meia-vida	Aumento da dose Aumento do intervalo de administração do fármaco
Menor concentração de proteínas plasmáticas	Acúmulo de drogas Aumento do tempo de meia-vida	Concentrações tóxicas Aumento do intervalo de administração do fármaco
Menor quantidade de tecido adiposo corporal	Menor acúmulo de drogas lipossolúveis Aumento da concentração plasmática do fármaco	Concentrações tóxicas para drogas lipossolúveis

Fonte: Adaptado de Crespilho *et al.*, 2006

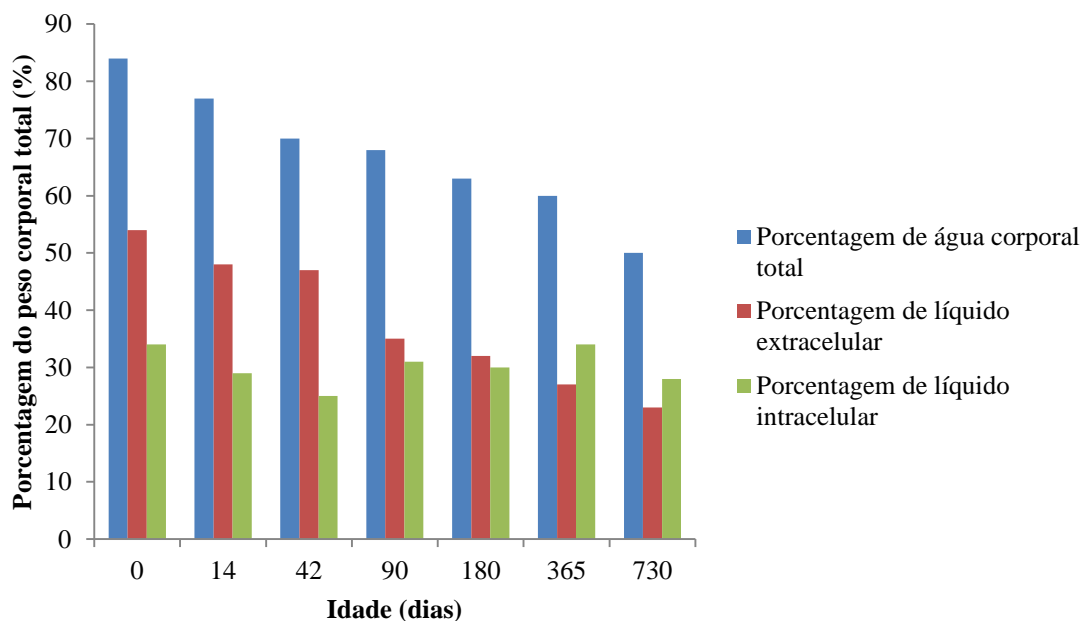
Como os neonatos possuem maior quantidade de água corporal (80% do peso vivo) em relação aos adultos (60% do peso vivo), doses de medicamentos baseadas em peso corporal podem não determinar concentrações plasmáticas tão altas como em pacientes adultos (Martí, 2005). Ou seja, concentrações plasmáticas de compostos hidrossolúveis são mais baixas em pacientes pediátricos em comparação aos adultos, porque o volume em que o composto se distribui é maior nos animais jovens (Figura 3) (Papich e Mata, 2011).

Outro fator importante na distribuição das drogas lipossolúveis é a quantidade proporcionalmente baixa de tecido adiposo nos neonatos em comparação aos adultos (Novotny, 2003; Papich e Mata, 2011). Como o tecido adiposo age como reservatório para muitas drogas, a ausência de reservas adiposas significativas acarreta concentrações plasmáticas mais altas desses tipos de fármacos (Papich e Mata, 2011),

podendo resultar em uma meia-vida plasmática menor, afetando a intensidade e duração dos seus efeitos (Jones, 1987).

A ligação protéica de fármacos também se encontra reduzida em filhotes devido às diferenças iniciais na estrutura das moléculas de albumina e suas concentrações mais baixas no plasma (Greene *et al.*, 1993; Novotny, 2003). Consequentemente, a hipoalbuminemia dos neonatos pode resultar em aumento da concentração dos fármacos livres no plasma e maiores efeitos tóxicos, sobretudo naqueles com alta taxa de conjugação protéica como os anti-inflamatórios não esteroidais (Martí, 2005).

Além disso, a imaturidade da barreira hematoencefálica nos neonatos confere maior permeabilidade e facilita a distribuição das drogas para o SNC, predispondo, dessa forma, a intoxicações (Novotny, 2003; Plumb, 2004).



**FIGURA 3.** Ilustração gráfica das alterações na proporção do peso corporal no líquido extracelular e intracelular em cães filhotes em crescimento (Papich e Mata, 2011).

### 2.3.3 Biotransformação dos fármacos

A biotransformação consiste na transformação química de substâncias visando a formação de metabólitos que possuem propriedades físico-químicas favoráveis à sua excreção pelo organismo (Brown, 2003). Os produtos da biotransformação geralmente são de natureza menos lipossolúvel e mais polar favorecendo então a eliminação de um medicamento e, com frequência, resultando na inativação farmacológica deste (Brown, 2003; Flório e Sousa, 2011).

Os processos de biotransformação são divididos em duas etapas de reações, denominadas reações de fase I e de fase II. A fase inicial consiste em reações que podem ser classificadas como oxidativas, redutoras ou hidrolíticas, enquanto a segunda fase inclui as reações sintéticas ou de conjugação (Brown, 2003). As enzimas de fase I estão localizadas, principalmente no fígado (enzimas do sistema citocromo P-450) e sua metabolização é afetada pela imaturidade metabólica hepática (Martí, 2005; Mathews, 2008). As reações de fase II envolvem o acoplamento entre o medicamento ou seu metabólito produzidos na fase I a um substrato endógeno, como o ácido glicurônico, radicais sulfatos ou aminoácidos, tornando-os menos ativos, menos tóxicos e mais hidrossolúveis para serem prontamente eliminados pela urina ou pela bile (Crespilho *et al.*, 2006; Flório e Sousa, 2011).

A deficiência de metabolização hepática é, provavelmente, o principal fator que altera a farmacocinética de drogas nos neonatos (Jones, 1987; Mathews, 2005), pois os hepatócitos desses animais possui quantidades inferiores de retículo endoplasmático liso, no qual muitas das reações de oxidação, redução, hidrólise e conjugação acontecem (Martí, 2005).

Essas deficiências resultam em uma baixa taxa de excreção e, conseqüentemente, um aumento na meia-vida efetiva de algumas drogas de metabolização hepática, que devem ter suas doses reduzidas ou seus intervalos de administração ampliados a fim de evitar efeitos potencialmente tóxicos (Jones, 1987; Johnston *et al.*, 2001). Exemplos de fármacos que passam por metabolização hepática e devem ser utilizados com cautela em neonatos incluem fenobarbital, fenitoína, cafeína e ciclosporina (Casal, 2013b).

### 2.3.4 Excreção dos fármacos

Um fármaco pode ser excretado após passar pela biotransformação ou mesmo na sua forma inalterada (Flório e Sousa, 2011). Os três principais órgãos responsáveis por essa excreção são: os rins, que excretam medicamentos hidrossolúveis pela urina, o fígado que excreta os medicamentos pela bile após biotransformação e os pulmões, responsáveis pela excreção de fármacos voláteis (Brown, 2003; Flório e Sousa, 2011). Além do fígado e dos pulmões, outras vias não renais são responsáveis pela excreção de medicamentos como as glândulas salivares, sudoríparas e mamárias (Brown, 2003).

Existem duas vias de eliminação renal de fármacos: a filtração glomerular e a secreção tubular. Nos primeiros dias de vida a capacidade de eliminação dos fármacos nos rins é menor, alcançando a mesma capacidade do adulto no final do período de socialização (Martí, 2005).

Um dos aspectos que mais influi na capacidade dos filhotes para eliminar substâncias é a imaturidade dos néfrons. Esse fator afeta a excreção renal resultando em uma eliminação mais lenta dos fármacos que dependem desse mecanismo de excreção (Martí, 2005), devido à baixa taxa de filtração glomerular e reduzida função

tubular (equivale a 20 – 30% dos valores adultos (Greene *et al.*, 1993; Papich e Mata, 2011). Fármacos que devem ser utilizados com cuidado devido a imatura função renal incluem digoxina, aminoglicosídeos e antiinflamatórios não esteroidais (Casal, 2013b).

## **2.4 Terapia farmacológica pediátrica**

Os animais de companhia representam uma das categorias mais utilizadas para os estudos de metabolismo e farmacocinética de drogas voltadas para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, mas geralmente as pesquisas contemplam temas específicos relacionados a questões médicas, havendo poucas informações disponíveis na literatura quanto à correta abordagem terapêutica nos pacientes pediátricos caninos e felinos (Crespilho *et al.*, 2007; Papich e Mata, 2011). Essa escassez de informações gera insegurança na prescrição dos medicamentos, especialmente em relação à segurança e possíveis reações colaterais vinculadas à utilização de medicamentos nesses pacientes (Crespilho *et al.*, 2007).

Como dito, grande parte das informações disponíveis se limita à medicina humana, no entanto, foram elaboradas algumas orientações gerais que podem ser úteis para avaliar o impacto da farmacoterapia nos animais jovens (Papich e Mata, 2011). Os anexos de 1 a 5 apresentam a segurança geral na administração de várias substâncias em cães e gatos pediátricos.

Os neonatos, muitas vezes, sofrem das mesmas patologias que os adultos, no entanto, exigem que o médico veterinário esteja familiarizado com as suas características fisiológicas únicas para um adequado tratamento.

A despeito das diversas particularidades da fisiologia dos filhotes em neonatologia

clínica, essa revisão apresentará a terapia farmacológica em quatro grandes grupos: 1. Terapia de suporte e cuidados intensivos, abordando a ressuscitação cardiopulmonar; 2. Terapia antiparasitária, envolvendo o controle de endoparasitos e ectoparasitos; 3. Terapia antimicrobiana, e 4. Terapia analgésica e antiinflamatória.

### **2.4.1. Terapia intensiva: ressuscitação cardiopulmonar**

A abordagem emergencial do paciente pediátrico difere significativamente do paciente crítico adulto pela fisiologia e seus parâmetros hemodinâmicos particulares, exigindo, portanto, um criterioso exame físico (Lee, 2004).

A ressuscitação cardiopulmonar no neonato constitui um grande desafio terapêutico ao médico veterinário, devido ao pequeno tamanho dos filhotes, mudanças rápidas nos parâmetros clínicos, dificuldades no monitoramento e capacidades farmacocinéticas desconhecidas (Plumb, 2004).

Como os neonatos não apresentam completo desenvolvimento dos sistemas compensatórios orgânicos, a abordagem emergencial do recém nascido deve incluir cuidados com a reversão dos quadros de hipóxia, hipotermia, hipoglicemia e hipovolemia, principalmente nos pacientes provenientes de partos distócicos ou cesarianas que apresentam maior grau de depressão fetal devido aos anestésicos administrados (Lee, 2004; Traas, 2008).

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

A epinefrina é o fármaco simpatomimético de escolha para a assistolia neonatal (Davidson, 2003; Plumb, 2004). Ela



promove o aumento da força de contração (efeito inotrópico positivo) pela ativação dos receptores  $\beta_1$  nas células do miocárdio e aumento da frequência de contração (efeito cronotrópico positivo) pela ativação de células marca-passo do nódulo sinoatrial cardíaco (Spinosa *et al.*, 2011). A droga pode ser administrada com bons resultados na dose de 0,1 a 0,3 mg/kg, por via intravenosa ou intraóssea, mas é importante que o suporte respiratório e a compressão torácica sejam tentados antes da sua administração, a fim de limitar a hipóxia do miocárdio e prevenir danos durante a ressuscitação (Traas, 2008).

O cloridrato de doxapram tem ação estimulante sobre quimiorreceptores das regiões carotídea e aórtica, cujo estímulo é levado ao SNC e ação estimulante direta sobre o centro respiratório bulbar, sendo indicado nos casos de hipóxia apnéica em animais que receberam fármacos depressores respiratórios, como os barbitúricos e opióides (Spinosa *et al.*, 2011). Apesar do seu uso na apnéia de recém nascido de parto distócico ser consagrado como estimulante central na ressuscitação cardiopulmonar, essa indicação é controversa na medicina veterinária (Davidson, 2003; Traas, 2008). Nos últimos anos, o seu uso diminuiu consideravelmente na medicina humana, não sendo mencionado na maioria das recentes orientações em pediatria devido ao seu curto período de duração e sua posologia efetiva variável, predispondo à efeitos colaterais que incluem hipertensão e dispnéia (Traas, 2008; Golder *et al.*, 2013). Além disso, outro fator que contribuiu para a redução de seu uso tanto na medicina humana quanto veterinária, foi a sua menor necessidade devido à utilização de agentes anestésicos de atuação mais curta e segura como o sevoflurano e o propofol (Golder *et al.*, 2013). Em recém-nascidos, especialmente naqueles advindos de cesarianas, o cloridrato de doxapram pode ser administrado por via subcutânea, sublingual (tópica) ou através da veia

umbilical em doses de 1 a 5 gotas (equivalente a 1-5 mg) para caninos e 1 a 2 gotas (equivalente a 1-2 mg) para felinos, dependendo do tamanho do recém-nascido e do grau de crise respiratória (Spinosa *et al.*, 2011; Golder *et al.*, 2013).

O sulfato de atropina é um alcalóide anticolinérgico que atua competitivamente bloqueando as ações da acetilcolina nos receptores muscarínicos centrais e periféricos tendo como principal efeito sobre o sistema cardiovascular, o aumento da frequência cardíaca (Spinosa *et al.*, 2011). Antes de duas semanas de vida nos caninos e onze dias nos felinos, há pouco efeito da atropina sobre a frequência cardíaca (Traas, 2008) e, atualmente, esse fármaco não é recomendado na reanimação neonatal pós-parto, pois o mecanismo de bradicardia em recém-nascidos é provavelmente causado por uma depressão direta do miocárdio induzida por hipóxia e não por mediação vagal (Davidson, 2003; Plumb, 2004; Traas, 2008). Assim, a ação anticolinérgica da atropina aumenta a demanda por oxigênio, especialmente se o neonato não tiver sido adequadamente ventilado, podendo agravar os déficits de oxigênio no miocárdio (Davidson, 2003; Traas, 2008).

A naloxona é um antagonista opiáceo indicado para reverter a depressão respiratória em recém-nascidos humanos submetidos a parto ou cesariana mediante administração de opióides (Plumb, 2004). No entanto, seu uso rotineiro não tem sido indicado na reversão de apnéia em neonatos caninos e felinos, principalmente na ausência da administração prévia de opióides, pois pode diminuir a função dos opióides endógenos e, portanto, não é recomendado (Plumb, 2004; Traas, 2008).

#### **2.4.2 Terapia antiparasitária**

As infestações por helmintos, artrópodes e protozoários continuam a causar morbidade

e mortalidade significativa em cães e gatos jovens (Page, 2010), especialmente aqueles em condições tropicais e manejados com certo grau de confinamento (Kustritz, 2004), como por exemplo, canis comerciais.

As helmintoses constituem um grave problema na clínica de cães e gatos pela sua alta prevalência e por serem, algumas delas, consideradas zoonoses. De acordo com Sturgess (2000) *Toxocara spp.*, *Toxascaris leonina* e *Ancylostoma caninum* são, possivelmente, os parasitas que mais acometem os cães e gatos neonatos, sendo que as espécies de *Toxocara* podem ser transmitidas via transplacentária pela mãe e as espécies de *Ancylostoma* podem ser ingeridas através do leite materno. Ao atingirem o hospedeiro, as larvas dos helmintos podem migrar para outros sítios como pulmões e fígado, provocando tosse seca, dificuldades de ganho de peso, alterações cutâneas e distúrbios gastrointestinais (Minovich, 2004). Carvalho *et al.* (2011) observaram que, de 357 filhotes de cães atendidos, 101 (28,3%) apresentavam amostras de fezes positivas para um ou mais parasitos, sendo o *Ancylostoma spp.* o helminto mais frequentemente encontrado (79,2%) e o *Toxocara canis* presente em 29,7% das amostras.

O pamoato de pirantel (Drontal®; Nemex®), pertencente ao grupo das pirimidinas, tem seu mecanismo de ação baseado no bloqueio neuromuscular do parasito, levando-o à paralisia espástica. Ele é um dos fármacos de escolha no tratamento indicado para toxocaríase e ancilostomose (Martí, 2005). Esse fármaco apresenta baixo potencial de toxicidade e é bem tolerado pelos filhotes, embora possa apresentar alguns efeitos colaterais como vômito, náusea e diarreia. O tratamento pode ser iniciado em cães e gatos a partir de duas a três semanas de vida na dose de 15mg/kg, por via oral, podendo ser repetido a cada duas ou três semanas até completar doze

semanas de tratamento (Ribeiro, 2004; Martí, 2005).

O fenbendazol (Panacur®; Fenzolpet®), pertencente ao grupo dos benzimidazóis produz seu efeito ao interferir na captação dos nutrientes pelos helmintos. É considerado um anti-helmíntico de amplo espectro efetivo contra *Toxocara*, *Ancylostoma*, *Trichuris*, *Taenia* e *Giardia*. Existem vários protocolos com diferentes doses: 100 mg/kg em dose única; 50mg/kg durante três dias (recomendado para filhotes com menos de três meses) ou 20mg/kg por cinco dias (Martí, 2005).

Protozoários como *Cystoisospora spp.*, *Cryptosporidium spp.* e *Toxoplasma gondii* são os coccídeos mais comumente encontrados em filhotes caninos e felinos e, geralmente, são assintomáticos ou autolimitantes (Sturgess, 2000; Kustritz, 2004). A *Giardia* é o protozoário mais comumente encontrado no trato gastrointestinal dos animais domésticos e apresenta uma alta ocorrência em filhotes, representando, provavelmente, uma causa subdiagnosticada de diarreia crônica em cães e gatos (Sturgess, 2000). O tratamento mais preconizado para giardíase inclui a administração de metronidazol (Flagyl®) na dose de 15 a 30 mg/kg/s.i.d. ou b.i.d. por sete a dez dias (Minovich, 2004). Conforme citado anteriormente, o fenbendazol também pode ser empregado no tratamento da giardíase e a dose mais preconizada é de 50mg/kg por três dias, s.i.d. (Martí, 2005). Para o tratamento de giardíase felina, o uso do fenbendazol na dose de 20 mg/kg, b.i.d. possui excelente resultado (Minovich, 2004). Na maioria dos tratamentos antiparasitários, exames de fezes subsequentes podem monitorar a eficácia da terapia (Ribeiro, 2004).

Em relação aos ectoparasitos, as pulgas e os carrapatos são os mais comumente encontrados nos animais jovens, podendo resultar em sérios quadros de debilidade e

espoliação sanguínea, além de atuar como vetor de várias doenças como as hemoparasitoses (Minovich, 2004). No mercado, existem diversos produtos para o tratamento desses ectoparasitos em filhotes, no entanto, nem todos são indicados para o uso em animais com menos de doze semanas de vida (Sturgess, 2000). O tratamento preferencial em animais jovens deve ser feito por meio de banho em água morna (evitar hipotermia) e escovação dos pêlos com pente antipulgas (Minovich, 2004). Para uma abordagem sistêmica, produtos à base de imidaclopride, nitempiram, lufenuron e fipronil podem ser utilizados com segurança para filhotes, respeitando a idade mínima preconizada pelo fabricante (Martí, 2005). O imidaclopride (Advocate®; Advantage®) não deve ser utilizado em filhotes com menos de oito semanas; o nitempiram (Capstar®) em filhotes com menos de quatro semanas de vida e o fipronil (Effipro®; Fiprolex®; Frontline®) em animais com menos de sete dias (Sturgess, 2000; Martí, 2005). Apenas o lufenuron (Program®) tem segurança para uso em recém nascidos e filhotes em aleitamento ficam protegidos se a mãe estiver sendo tratada com o produto (Martí, 2005). É importante ressaltar que o tratamento da mãe e do meio ambiente também são importantes para maior eficácia no controle das infestações dos filhotes.

O anexo 6 contempla doses e indicações terapêuticas de alguns antiparasitários recomendados para cães e gatos pediátricos.

### 2.4.3 Terapia antibacteriana

As diferenças singulares entre neonatos e adultos tornam necessário ajustes nas dosagens de muitos antibióticos, especialmente para animais com menos de cinco semanas de idade (Martí, 2005; Papich e Mata, 2011). As diferenças na farmacocinética das drogas nos neonatos podem resultar no seu acúmulo e,

consequentemente, no desenvolvimento de reações adversas ou tóxicas (Novotny, 2003). Uma recomendação geral é reduzir em 30% a 50% a dose do antibiótico ou aumentar em 2 a 4 horas o intervalo de administração (Martí, 2005; Papich e Mata, 2011), porém, esse parâmetro não é aceito para todas as classes de antimicrobianos. No entanto, ainda não há um consenso na literatura a respeito da segurança e indicação da antibioticoterapia em pacientes neonatos (Plumb, 2004). O quadro 5 indica algumas modificações recomendadas na farmacoterapia antimicrobiana em cães e gatos filhotes (Papich e Mata, 2011).

As bactérias mais comumente relatadas à sepsse neonatal incluem: *Escherichia coli* e outros microrganismos entéricos gram-negativos como: *Enterobacter* sp., *Campylobacter* sp., *Clostridium perfringens*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., e *Salmonella*. Destaca-se que, infelizmente, a cultura pós-mortem é o método para diagnóstico da maioria das infecções bacterianas neonatais (Kustritz, 2004).

Um dos principais impactos da antibioticoterapia, muitas vezes ignorado, é sobre a flora microbiana gastrointestinal. Em muitos casos, a morte da flora saprófita intestinal, mediada por antibióticos administrados por via oral ou por difusão pelo epitélio gastrointestinal, frequentemente permite o crescimento de patógenos em potencial, como é o caso das *Salmonelas* e *Klebsielas* (Jones, 1987). O grau da alteração gastrointestinal provocada varia de acordo com o medicamento utilizado (Quadro 6).

Outro fator importante a ser considerado tanto na medicina humana quanto veterinária é a capacidade de mutação das cepas bacterianas tornando-se resistentes aos antimicrobianos. Assim, o efeito indiscriminado da administração de antibióticos pode gerar essa seleção, criando

um “pool” de genes altamente resistentes e resultando na refratariedade aos tratamentos e, conseqüentemente, super infecções (Jones, 1987). De uma forma geral, deve-se evitar antibióticos orais em animais recém-nascidos e com doenças críticas, pelo menos durante o tratamento inicial, devido à imprevisibilidade da absorção oral da drogas nesses pacientes (Plumb, 2004).

As taxas de mortalidade neonatal são maiores durante o primeiro mês de vida sendo as principais perdas relacionadas às dificuldades inerentes ao parto e cuidados iniciais, e em segundo lugar, as infecções bacterianas (Davidson, 2003).

**Quadro 5. Modificações recomendadas na farmacoterapia antimicrobiana em cães e gatos filhotes**

GRUPO ANTIMICROBIANO	AJUSTE DA DOSE	COMENTÁRIOS
Penicilinas	Mínimo Amoxicilina 6-20 mg/kg VO b.i.d. Amoxicilina + Ac. clavulânico 12,5 – 25 mg/kg VO b.i.d. Ampicilina 22 mg/kg IV t.i.d	Aumentar dose inicial
Cefalosporinas	Mínimo Celalexina/Cefazolina 10-30 mg/kg VO t.i.d. - b.id	Evitar uso nas primeiras semanas de vida
Fluorquinolonas	Aumentar a dose nos filhotes de gatos	
Aminoglicosídeos	Aumentar o intervalo entre as doses	Evitar uso em cães filhotes Não usar em gatos filhotes
Tetraciclina	Mínimo	Evitar o uso
Sulfonamidas	Reduzir a dose	-
Trimetropim	Reduzir a dose	-
Macrolídeos	Nenhuma alteração	-
Lincosamidas	Nenhuma alteração	-

VO: via oral; IV: intravenosa; b.i.d.: a cada 12 horas; t.i.d.: a cada 8 horas. Fonte: Papich e Mata, 2011.

**Quadro 6. Impacto de alguns antibióticos sobre a manutenção da flora saprófita gastrointestinal de neonatos**

GRANDE IMPACTO NA FLORA GI	MODERADO IMPACTO NA FLORA GI	SEM IMPACTO NA FLORA GI
Ampicilina	Amoxicilina	Cefalosporinas
Cloxacilina	Tetraciclina	Aminoglicosídeos
Metronidazol	Clorafenicol*	Sulfonamidas
Furazolina	-	Trimetropim
-	-	Doxiciclina
-	-	Eritromicina
-	-	Penicilinas (parenteral)

\*Não aprovado para uso em Medicina Veterinária. GI = gastrointestinal.

Fonte: Adaptado de Jones (1987) e Crespilho *et al.*, (2007).

Ainda há divergências na literatura em relação aos antibióticos que seriam mais seguros para serem utilizados em neonatos caninos e felinos, no entanto, a maioria tende a concordar que os antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) são menos tóxicos e devem ser considerados como a primeira escolha (Plumb, 2004). Traas (2008) inclui nessa lista a sulfonamida-trimetropim, amicacina e o ácido clavulânico.

Os antibacterianos beta-lactâmicos constituem uma classe de fármacos que possuem um grupamento químico denominado anel beta-lactâmico e exercem seus efeitos bactericidas impedindo a síntese de peptidoglicanos da parede celular bacteriana resultando em sua lise (Spinosa *et al.*, 2011). É importante ressaltar que estes antibióticos não têm qualquer efeito sobre a parede celular já formada, portanto, a condição essencial para a sua utilização é de que os microorganismos estejam se multiplicando (fase de crescimento logarítmico) (Pina, 2000). Esse grupo é representado basicamente pelas penicilinas e cefalosporinas. Apesar da baixa toxicidade, alguns relatos indicam uma tendência a distúrbios hemorrágicos em neonatos submetidos a altas dosagens de agentes beta-lactâmicos (Plumb, 2004).

As penicilinas constituem uma das classes mais utilizadas em medicina veterinária e, em termos gerais, são consideradas opções seguras e eficazes no tratamento da maioria das infecções neonatais (Plumb, 2004; Martí, 2005). No entanto, deve-se evitar o uso das penicilinas orais na terapêutica neonatal visto que a absorção desses medicamentos não é previsível e podem causar alterações na flora intestinal desses pacientes (Jones, 1987; Martí, 2005). A maioria dos agentes desse grupo é excretada por mecanismos renais e como são solúveis em água, as meias-vidas podem ser prolongadas e o pico de concentrações

plasmáticas pode ser inferior aos apresentados por pacientes adultos quando se utiliza doses convencionais (Plumb, 2004). Sendo assim, algumas fontes recomendam o aumento da dose inicial em filhotes para que as concentrações efetivas do fármaco sejam alcançadas (Jones, 1987; Plumb, 2004).

Como exemplos desses fármacos podemos citar as penicilinas G sódica, potássica, procaína e benzatina, a ampicilina, a amoxicilina e o imipenem. As amoxicilinas são antibióticos de amplo espectro e alteram menos a flora intestinal do que as ampicilinas, sendo muito indicadas contra bactérias do gênero *Salmonella* (Jones, 1987). Já a ampicilinas são mais eficazes contra anaeróbicos que acometem a flora intestinal (Martí, 2005). Associações de amoxicilinas com ácido clavulânico também são boas escolhas como primeira linha na terapia antimicrobiana em neonatos (Kustritz, 2004).

As cefalosporinas também são fármacos seguros e não alteram a flora intestinal dos neonatos, sendo, portanto, comumente indicados para o tratamento das infecções bacterianas em filhotes (Davidson, 2003; Martí, 2005). Elas podem ser divididas em primeira, segunda e terceira geração, variando de acordo com o espectro e via de administração. Em neonatos, aconselha-se reduzir em 30% a dose utilizada para o adulto (Martí, 2005). Dentre as cefalosporinas mais utilizadas em medicina veterinária podemos citar a cefalotina, a cefazolina, a cefalexina, o ceftiofur e a cefovecina sódica.

O ceftiofur (Minoxel®), uma cefalosporina de terceira geração é apontada como a principal escolha para tratamento de septicemias neonatais, podendo atravessar a barreira hematoencefálica (Davidson, 2003). A cefalosporina de longa ação cefovecina sódica (Convênia®) é altamente ligada às

proteínas plasmáticas em adultos, com meia-vida de 5,5 dias em cães e 6,9 dias em gatos, mas esta meia-vida pode ser reduzida em animais pediátricos por causa de baixas concentrações de proteína do soro (Plumb, 2004). De acordo com o fabricante do produto (Pfizer), este fármaco não é considerado seguro para uso em cães e gatos com menos de quatro meses de idade.

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas que interferem na síntese protéica bacteriana sendo, muitas vezes, associados aos antibióticos beta-lactâmicos para obter efeito sinérgico (Spinosa *et al.*, 2011). Estes antibióticos não são biotransformados no organismo, ligam-se pouco às proteínas plasmáticas e são eliminados pelos rins através de filtração glomerular (Pina, 2000). Esta classe de antibióticos agrupa a estreptomicina, neomicina, amicacina, canamicina, gentamicina, dentre outros.

Os aminoglicosídeos são antibióticos com espectro de ação relativamente curto e com atividade predominantemente sobre microorganismos gram-negativos (Pina, 2000), especialmente *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* (Martí, 2005). Todos os aminoglicosídeos são potencialmente ototóxicos e nefrotóxicos (Pina, 2000; Plumb, 2004), em especial a gentamicina e, em filhotes de quatro a seis semanas, os riscos muitas vezes podem superar os benefícios (Martí, 2005). A ototoxicidade se deve ao acúmulo dos aminoglicosídeos na perilinfa e endolinfa do tecido vestibulococlear (Jones 1987), podendo levar à redução da audição, ataxia, náusea a vômito. Por isso, a utilização desses fármacos deve ser evitada sempre que possível em neonatos. Havendo a necessidade de utilizar, deve-se assegurar que o filhote esteja hidratado, os intervalos de administração devem ser prolongados e deve-se optar por fármacos menos

nefrotóxicos dentro da classe, como por exemplo, a amicacina (Martí, 2005).

As sulfonamidas são potencializadas e têm seus espectros gram-positivo e gram-negativo ampliados quando associadas ao trimetropim e, de uma forma geral, essa associação é relativamente segura e eficaz para o uso em neonatos (Greene *et al.*, 1993). No entanto, recomenda-se também o aumento do intervalo de administração e ajuste da dose em filhotes e caninos com idade inferior a dezesseis semanas devido ao metabolismo hepático mais lento, maior excreção renal e maior meia-vida plasmática desses compostos em animais muito jovens (Martí, 2005). Embora não afete a flora intestinal seu uso deve ser feito com cautela devido a algumas reações colaterais descritas como hepatite, anemia, trombocitopenia, ceratoconjuntivite seca, poliartrite dentre outras (Plumb, 2004; Martí, 2005).

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de largo espectro de ação que inibem a síntese protéica dos microorganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomos (Pina, 2000; Spinosa *et al.*, 2011). Elas inibem o crescimento de uma ampla variedade de bactérias, protozoários e muitos microorganismos intracelulares, sendo a classe de escolha para tratamento de infecções por riquetsias, micoplasmas e clamídias (Spinosa *et al.*, 2011). Os fármacos mais utilizados dessa classe são: tetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina (Martí, 2005). Um ajuste na redução da dose pode ser necessário para compensar a baixa taxa de filtração glomerular em filhotes com idade inferior a dois meses, com exceção no uso da doxiciclina que é excretada principalmente pela via intestinal (Spinosa *et al.*, 2011).

A absorção gastrointestinal das tetraciclinas é reduzida pela presença de produtos lácteos e cátions bivalentes e trivalentes como os antiácidos que contém magnésio (Martí,

2005). Essas drogas, em especial a tetraciclina e oxitetraciclina, formam quelantes insolúveis com alguns cátions como cálcio, magnésio, ferro e alumínio (Spinosa *et al.*, 2011). Pelo fato de se ligarem ao cálcio, esses fármacos podem provocar efeitos cardiovasculares (arritmias) e vários graus de displasia articular e descoloração do esmalte dentário em filhotes (Plumb, 2004; Spinosa *et al.*, 2011). Além disso, quando utilizadas por tempo prolongado ou doses altas podem causar deformidades nos ossos e distúrbios do crescimento (Plumb, 2004, Martí, 2005). Por esse motivo sua utilização não é recomendada em animais jovens e prenhes (atravessa a barreira placentária), e caso haja necessidade de serem empregados, fármacos com menor efeito quelante, como a doxiciclina devem ser utilizados (Pina, 2000; Martí, 2005). Outras reações adversas incluem sua potencial toxicidade hepática, renal e alterações sobre a flora intestinal devido às altas taxas de recirculação entero-hepática desses fármacos (Plumb, 2004). Alguns dos seus efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia (Spinosa *et al.*, 2011).

As fluorquinolonas são um grupo de substâncias químicas com grande aplicação tanto na medicina humana quanto veterinária. São antibióticos bactericidas com amplo espectro de ação que inibem a replicação e transcrição do DNA bacteriano mediante a inibição de enzimas específicas denominadas topoisomerasas ou DNA girases (Spinosa *et al.*, 2011). Elas apresentam ampla distribuição nos tecidos e ligam-se muito pouco com proteínas plasmáticas. São parcialmente biotransformadas, sendo excretadas como substância ativa em altas concentrações na urina e na bile (Pina, 2000). Em termos gerais, esses fármacos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, no entanto, a presença de alimento interfere na sua absorção (Martí, 2005). Dentre as principais drogas desse grupo podemos citar

a norfloxacin, ciprofloxacina, orbifloxacin e enrofloxacin.

Há controvérsias a respeito do uso das fluorquinolonas em pacientes pediátricos, pois entre os principais efeitos adversos têm sido descritos danos de erosão na cartilagem articular de cães jovens, principalmente nos de crescimento rápido, e efeitos teratogênicos em animais de laboratório (Spinosa *et al.*, 2011). Os cães com idade entre quatro e vinte oito semanas são os mais susceptíveis aos efeitos dessa artropatia e podem apresentar sinais de claudicação e tumefação articular (Papich e Riviere, 2003). Outras reações de toxicidade incluem reações de hipersensibilidade, convulsões e cristalúria, razões pelas quais a adequada hidratação do paciente é necessária (Martí, 2005). Em felinos tem sido descrito quadros caracterizados por degeneração da retina, levando normalmente a cegueira em animais tratados com altas doses de enrofloxacin (Spinosa *et al.*, 2011).

Os macrolídeos são antibióticos que contêm um anel lactônico macrocíclico que lhes confere propriedades básicas. Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese protéica bacteriana mediante sua ligação a uma subunidade do ribossomo bacteriano (Spinosa *et al.*, 2011). Esse grupo inclui drogas como eritromicina, tilosina, espiramicina e azitromicina (Martí, 2005). A eritromicina é ativa principalmente contra bactérias gram-positivas como estreptococos e estafilococos (Spinosa *et al.*, 2011) e seu uso é restrito para recém-nascidos devido aos efeitos gastrointestinais significativos e espectro limitado (Plumb, 2004). Por sua boa distribuição e concentração nos pulmões, os macrolídeos são indicados para o tratamento de pneumonias bacterianas causadas por microorganismos susceptíveis (Jones, 1987).

A reorganização estrutural da azitromicina permite características farmacocinéticas e

microbiológicas diferenciais, permitindo sua absorção por via oral e parenteral em dose única diária e em ciclos de tratamento curtos, fato que favorece seu amplo uso na terapêutica veterinária (Soares *et al.*, 2009). Apesar da sua ampla utilização em pacientes pediátricos humanos, há poucas informações disponíveis na literatura veterinária recomendando sua utilização em cães e gatos recém-nascidos (Plumb, 2004; Crespilho *et al.*, 2007). Geralmente, não são necessários ajustes de doses ou intervalos de administração dos macrolídeos na pediatria veterinária (Plumb, 2004).

As lincosaminas são antibióticos bacteriostáticos que podem ter ação bactericida em altas concentrações e embora tenham estruturas químicas diferentes dos macrolídeos, apresentam espectro e mecanismo de ação similares a estes. Os principais representantes deste grupo são a lincomicina e a clindamicina (Spinosa *et al.*, 2011). Essa classe de antibióticos é frequentemente indicada no tratamento de feridas, abscessos e processos respiratórios sendo particularmente efetivas em osteomielites (Martí, 2005). Geralmente sua recomendação terapêutica em neonatos é restrita devido ao seu potencial em causar grandes alterações na flora intestinal normal, resultando em diarreias graves (Plumb, 2004).

Outros medicamentos também são amplamente utilizados na medicina veterinária como o metronidazol que é um fármaco com atividade antibacteriana e antiprotozoária pertencente ao grupo dos nitroimidazóis sendo muito indicado no tratamento de giardíases caninas (Jones, 1987; Spinosa *et al.*, 2011). Após sua absorção o metronidazol é amplamente distribuído pelo organismo, afetando a flora intestinal e atravessando a barreira hematoencefálica e placentária, não sendo, portanto, recomendado para uso em recém-nascidos e fêmeas prenhes por alguns autores. Seus efeitos colaterais são raros,

mas altas doses podem incluir ataxia, convulsão e neuropatia periférica (Spinosa *et al.*, 2011). Todavia, segundo Plumb (2004) o metronidazol é potencialmente seguro para uso em recém-nascidos, mas até que mais estudos sejam publicados em relação à sua toxicidade ao SNC o uso deste fármaco deve ter sua dose reduzida e/ou seu intervalo de administração aumentado, visando reduzir seus possíveis efeitos adversos.

O anexo 7 contempla doses estimadas de alguns antimicrobianos em cães e gatos pediátricos.

#### **2.4.4 Terapia analgésica e antiinflamatória não esteroideal (AINE)**

O uso de analgésicos é amplamente recomendado, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos (García, 2005). A experiência dolorosa é um fato importante a ser considerado, especialmente quando o sistema nervoso está em desenvolvimento, podendo gerar um impacto negativo permanente no animal. Estudos em humanos e animais de laboratório revelaram que a memória de uma experiência dolorosa anterior pode alterar a resposta a um estímulo doloroso subsequente, o que pode facilmente ser extrapolado para os cães e gatos (Mathews, 2005).

Neonatos e animais jovens parecem ser mais reativos a estímulos dolorosos, demonstrando frequentemente respostas exageradas em comparação com os animais adultos, fato que pode ser rotineiramente observado durante a administração de vacinas (Hansen, 1997; Muir e Aarnes, 2011). Isso pode ser devido à presença excessiva de neurônios sensoriais periféricos que resultam em uma hipersensibilidade (Muir e Aarnes, 2011). Há uma maior preocupação na administração de analgésicos para esses pacientes, principalmente em relação ao uso de opióides. Apesar de não haver relatos na



literatura veterinária sobre a sugestão de doses mais elevadas desses fármacos no gato ou cão jovem, Mathews (2008) relata que o acompanhamento intensivo de animais de quatro a seis meses de idade que receberam, inadvertidamente, dez vezes a dose recomendada de opióide não revelou efeitos adversos nesses pacientes. A escolha do analgésico apropriado requer considerações sobre a evolução clínica do paciente, causa e intensidade da dor e duração dos efeitos colaterais da terapia escolhida (Muir e Aarnes, 2011).

Os opióides incluem diversos produtos naturais e sintéticos que produzem efeitos analgésicos baseados em sua combinação a receptores opióides distantes. Os agonistas dos receptores  $\mu$  (morfina, oximorfina, fentanil, meperidina e metadona) podem causar sedação, especialmente em pacientes jovens (Mathews, 2008). Seus efeitos cardiovasculares e respiratórios incluem bradicardia, hipotensão e depressão respiratória. Esses efeitos são mais acentuados em animais jovens, especialmente em filhotes com menos de uma semana de vida. Outros efeitos incluem náuseas, vômitos, redução da motilidade gastrointestinal e excitação (Muir e Aarnes, 2011). Além desses efeitos, a morfina reduz o metabolismo basal levando a uma redução da temperatura nos caninos podendo gerar sérias complicações devido à deficiência de termorregulação desses pacientes (García, 2005). A oximorfina e a metadona têm potência similar à morfina e podem ser uma boa alternativa para neonatos por produzirem menos efeitos secundários como salivação, náuseas e vômitos (Martí, 2005; Muir e Aarnes, 2011).

A meperidina tem ação mais curta e efeito analgésico inferior ao da morfina (um quinto a um décimo da potência) e seu uso em neonato deve ser cuidadosamente monitorado devido à possível depressão cardiovascular (García, 2005). Sua administração repetida em neonatos

humanos é desencorajada devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos que podem causar crises convulsivas. No entanto, esse fato não foi determinado na medicina veterinária (Muir e Aarnes, 2011).

O fentanil é um opióide sintético de ação ultracurta e potência cem vezes maior do que a morfina. O seu uso em neonatos deve ser limitado unicamente àqueles casos em que a dor transoperatória for importante, pois esse fármaco deprime de forma acentuada os sistemas cardiovascular e respiratório (García, 2005).

A buprenorfina (agonista parcial do receptor  $\mu$ ) e o butorfanol (agonista-antagonista) são boas opções para uso em pacientes pediátricos, pois apresentam efeitos depressores mínimos ou nulos sobre os sistemas respiratório e cardiovascular (García, 2005; Muir e Aarnes, 2011).

O tramadol é um análogo sintético, sendo considerado um opióide atípico por possuir um mecanismo de ação duplo e sinérgico: ele produz analgesia de ação central mediada por receptores opióides  $\mu$  e também por um mecanismo de ação não opióide promovendo recaptção de serotonina, importante na neuromodulação da resposta à dor (Caldeira *et al.*, 2006). No entanto, não há muitos dados na literatura sobre sua eficácia ou segurança em cães e gatos neonatos e juvenis, embora tenha sido relatado como fetotóxico. Há ainda relatos de agitação, ansiedade, tremores, convulsões, vômitos e diarreia (Muir e Aarnes, 2011).

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais inibem a inflamação e produzem analgesia por diminuir a síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase (COX) e em alguns casos, da 5-lipooxigenase (LOX). Dentre os principais AINEs utilizados em animais de companhia podemos citar o carprofeno, cetoprofeno, meloxicam, firocoxibe e flunexin

meglumina (quadro 6). A diferença entre seus efeitos, eficácia e toxicidade estão muito relacionadas à seletividade das enzimas COX (Muir e Aarnes, 2011). A enzima COX-1 é constitutiva e age na citoproteção da mucosa gástrica e manutenção da homeostase renal e plaquetária, enquanto a COX-2 é indutiva e está presente nos locais de inflamação. Assim, os fármacos seletivos para COX-2 têm menor efeito colateral indesejável, principalmente, relacionados ao trato gastrointestinal. Os principais efeitos adversos desses fármacos incluem vômito, diarreia e anorexia, podendo ocorrer de gastrite moderada a severas ulcerações, sangramento e, eventualmente, morte (Papich e Mata, 2011).

Esses fármacos devem ser utilizados com cautela em animais jovens, principalmente naqueles com idade inferior a quatro meses devido a sua depuração reduzida e à imaturidade dos órgãos metabolizadores, podendo resultar em efeitos farmacológicos e colaterais de maior duração (Muir e Aarnes, 2011). De acordo com Mathews (2005) a utilização de AINE em animais com idade inferior a seis semanas não é recomendada com base no desenvolvimento do sistema hepatorenal, pois a COX-2 é necessária para a maturação renal e manutenção do equilíbrio de água e sódio. Além disso, Muir e Aarnes (2011) relatam que há maior predisposição à formação de úlceras gastrointestinais nesses pacientes e o impacto sobre a maturação dos rins pode levar ao desenvolvimento de necrose papilar renal.

**Quadro 7. Recomendações dos fabricantes de alguns AINEs referentes ao seu uso em neonatos**

FÁRMACO	NOME COMERCIAL	RECOMENDAÇÕES
<b>Carprofeno</b>	Rimadyl®	Sem informações do laboratório fabricante quanto ao uso em pacientes pediátricos
	Carproflan® (ambos)	Não recomendado nem aprovado para uso em gatos
<b>Firocoxib</b>	Previcox®	Não ultrapassar a dose recomendada para cães com menos de 12 semanas de idade
		Não recomendado nem aprovado para uso em gatos
<b>Cetoprofeno</b>	Ketofen®	Sem informações sobre o uso em animais pediátricos (cães ou gatos)
	Ketojet® (ambos)	
<b>Meloxicam</b>	Meloxivet®	Não é recomendado o uso em cães e gatos com menos de 6 semanas de idade
	Maxican®	O tratamento de cães e gatos com menos de 6 semanas de idade deve ser cuidadosamente acompanhado pelo médico veterinário, sendo necessário, em alguns casos, reduzir a dosagem a ser administrada
<b>Flunixin meglumina</b>	Flunixin®, Banamine® e Flunamine®	Todos sem informações para uso em cães pediátricos Não recomendados para gatos
<b>Mavacoxib</b>	Trocoxil®	Não usar em cães com menos de 12 meses de vida e/ou menos de 5 kg de peso corporal. Não recomendado para gatos

Fonte: bula dos medicamentos citados (nomes comerciais).

Embora não tenham sido obtidas informações dos laboratórios fabricantes (quadro 7) sobre o uso de carprofeno e cetoprofeno em animais pediátricos, Aarnes

e Muir (2011) destacam que esses fármacos não são indicado para uso em cães e gatos com idade inferior a seis semanas.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a valorização comercial e afetiva dos animais de companhia e a expectativa em relação ao parto e recém-nascido, observa-se demanda crescente do atendimento neonatal e pediátrico canino e felino. O atendimento de pacientes pediátricos de maneira técnica e ética leva à uma busca pelo conhecimento mais específico sobre as particularidades dessa faixa etária.

A vulnerabilidade do neonato às condições adversas do meio ambiente, representada pela imaturidade fisiológica e ineficácia dos mecanismos de defesa, faz dessa categoria animal um tópico especial na terapêutica veterinária, representando um desafio aos médicos veterinários em sua prática clínica.

O paciente neonato é diferenciado e sua imaturidade fisiológica resulta em alta sensibilidade farmacológica, manifestada por alguns efeitos potencializados ou prolongados após administração de medicamentos em dosagens convencionais, fato que justifica uma abordagem terapêutica específica para essa faixa etária animal. A utilização de fármacos em neonatos deve ser ponderada entre os riscos e benefícios, cabendo ao veterinário instituir uma conduta apropriada, por meio da utilização de fármacos eficazes e seguros, minimizando possíveis efeitos colaterais e intoxicações nesses pacientes.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETO, C. S. **Avaliação de filhotes caninos**. 2003. 19 p. Monografia (Seminário do curso de pós graduação em Medicina Veterinária e Zootecnia). “Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho”, Botucatu.
- BESUNDER, J. B.; REED, M. D.; BLUMER, J. L. Principles of drug biodistribution in the neonate: a critical evaluation of the pharmacokinetic – pharmacodynamic interface. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 14, p. 189 – 216, 1998.
- BROWN, S. A. Farmacocinética: distribuição e destino das drogas no organismo. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 3, p. 11 – 47.
- CARVALHO, R. O.; ARAUJO, J. M.; BRAGA, F. R. *et al.* Frequência de helmintoses intestinais em cães da microrregião de Viçosa, Minas Gerais. **Revista Ciências da Vida**. v. 31, n.1, p. 43 – 48, 2011.
- CALDEIRA, F. M. C.; OLIVEIRA, H. P.; MELO, E. G. *et al.* Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 155-160, 2006.
- CASAL, M. Management and critical care of the neonate. In: England, G.; Heimendahl, A. V. **BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology**. 2. Ed., 2013a, p. 135 - 146.
- CASAL, M. Clinical approach to neonatal conditions. In: England, G.; Heimendahl, A. V. **BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology**. 2. Ed., 2013b, p. 147- 154.
- CRAWFORD, M. A. O sistema urinário. In: HOSKINS, J. D. **Pediatria Veterinária: cães e gatos até seis meses de idade**. 1. Ed. São Paulo. Manole, 1993, cap. 10, p. 295 – 316.
- CRESPILHO, A. M.; MARTINS, M. I. M.; SOUZA, F. F. *et al.* Abordagem terapêutica do paciente neonato canino e felino: 1. Particularidades farmacocinéticas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v. 30, n. 1/2, p. 3 – 10, jan/jun 2006.
- CRESPILHO, A. M.; MARTINS, M. I. M.; SOUZA, F. F. *et al.*, Abordagem terapêutica do paciente neonato canino e felino: 2. Aspectos relacionados a terapia intensiva, antiparasitários e antibióticos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v. 31, n. 4, p. 425 – 432, jan/jun 2007.
- DAVIDSON, A. P. Approaches to reducing neonatal mortality in dogs. In: CONCANNON, P. W.; ENGLAND, G.; VERSTEGEN J. *et al.* Recent Advances in Small Animal Reproduction. **International Veterinary Information Service - IVIS**, Ithaca, New York, março 2003.
- 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**. v. 1, n. 2. P. 94 – 120. 2008.

FEITOSA, P. P.; NÓBREGA, R. M.; SOUSA, S. A. V. *et al.* Neonatologia em cães: uma revisão. **Revista Nosso Clínico**. v. 11, n. 61. Jan/fev 2008.

FITZGERALD, K. T.; NEWQUIST, K. L. Cuidados com os animais recém-nascidos. In: PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 6, p. 44 – 52.

FLÓRIO, J. C.; SOUSA, A. B. Farmacocinética. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 27 – 48.

GARCÍA, F. Anestesia e cirurgia pediátrica. In: PRATS, A. **Neonatologia e pediatria canina e felina**. 1. Ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. cap. 14, p. 302 – 413.

GOLDER, F. J.; HEWITT, M. M.; MCLEOD, J. F. Respiratory stimulation drugs in the post-operative setting. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 189. p. 395 – 402. 2013.

GREENE, C. E.; HOSKINS, J. D.; AUTHEMENT, J. M. Terapia com drogas e componentes do sangue. In: HOSKINS, J. D. **Pediatria Veterinária: cães e gatos até seis meses de idade**. 1. Ed. São Paulo: Manole, 1993, cap. 3. p. 33 – 41.

GRUNDY, S. A. Clinically relevant physiology of the neonate. **Veterinary Clinics Small Animal Practice** v. 36. p. 443 – 459. 2006.

HANSEN, B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. **Seminars in**

**Veterinary Medicine Surgery: Small Animal**. v. 12, n. 2, p. 61 – 74. 1997.

JONES, R. L. Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates. **Veterinary Clinical North America: Small Animal Practice**. v. 17, p. 577 – 602, 1987.

JONHSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. The neonate from birth to weaning. In: **Canine and feline theriogenology**. 1. Ed. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 146 – 167.

KUSTRITZ, M. V. R. **Common disorders of the small animal neonate**. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington. *Proceedings...* Lexington: Society for Theriogenology, 2004 p. 316 – 323.

LAMATTINA, J. C.; GOLAN, D. E. Farmacocinética. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR, A. H. J.; ARMSTRONG, E. J. *et al.* **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 28 – 45.

LEE, J. A. **Critical care of the neonate**. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington. *Proceedings...* Lexington: Society for Theriogenology, 2004. p. 326 – 332.

LUESCHER, A. Desenvolvimento comportamental felino. In: PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 13, p. 97 – 103.

MARTÍ, S. Farmacologia e terapêutica pediátrica. In: PRATS, A. **Neonatologia e pediatria canina e felina**. 1. Ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. cap. 13, p. 270 – 301.

MATHEWS, K. A. Pain management for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. **Veterinary Clinical Small Animal**. v. 38. p. 1291 – 1308, 2008.

MATHEWS, K. A. Analgesia for pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog, **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 15, p. 273 – 284, 2005.

MCMICHAEL, M. A., Emergência e questões relacionadas ao cuidado intensivo. In: PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 10, p. 73 – 81.

MINOVICH, F. G. 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.

MUIR III, W. W.; AARNES, T. K. Avaliação e tratamento da dor. In: PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 26, p. 220 – 232.

NOVOTNY, M. J. Farmacologia clínica: princípios de terapêutica. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 4, p. 48 – 56.

PAGE, S. W. Antiparasitários. In: MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 10, p. 197 – 256.

PAPICH, M. G.; MATA, J. Considerações farmacológicas em pacientes jovens. In: PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. **Pediatria em pequenos animais**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 21, p. 233 – 243.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Fármacos antimicrobianos fluorquinolônicos. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 45, p. 750 – 766.

PINA, E. S. **Antibióticos e quimioterápicos na clínica veterinária de pequenos animais**. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2000. Disponível em: <<http://www.veterinariosnodiva.com.br/boos/Farmacologia-uso-frequente-Veterinaria.pdf>>. Acesso em: 10 de março de 2014.

PLUMB, D. C. **Drugs in neonates: principles and guesses**. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington. *Proceedings...* Lexington: Society for Theriogenology, 2004. p. 307 – 314.

PRATS, A. Introdução à pediatria. In: PRATS, A. **Neonatologia e pediatria canina e felina**. 1. Ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. cap. 1 - 6, p. 14 – 95.

RIBEIRO, V. M. Controle de helmintos de cães e gatos. **Revista Brasileira de**

**Parasitologia Veterinária.** v. 13. n. 1. p. 88 – 95, 2004.

SOARES, L.C; PEREIRA, I. A.; COELHO, S. M. O. *et al.* Suscetibilidade à azitromicina de agentes bacterianos isolados de processos infecciosos em diferentes sítios de animais de companhia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v. 61, n. 3, p. 577 – 584, 2009.

SORRIBAS, C. E. El cachorro. **Reproduccion em los animales pequeños.** Buenos Aires: Intermédica, 2004. p. 126 – 135.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824 p.

STURGESS, K. Enfermedades infecciosas de cachorros jóvenes e gatitos. In: ENGLAND, G. C. W.; SIMPSON, G. M.; HARVEY, M. J. **Manual de reproducción y neonatología em pequeños animales.** Barcelona: Romanya/Valls, 2000. p. 215 – 224.

TRAAS, A. M. Resuscitation of canine and feline neonates. **Theriogenology.** v. 70. p. 343 – 348, 2008.



## 5. ANEXOS

**5.1 Anexo 1.** Classificação dos fármacos em categorias (de A a D) segundo a *Food and Drug Administration* (EUA) de acordo com o risco de mal formação fetal e interferências na reprodução e gestação, com descrição dos seus efeitos.

<b>CATEGORIA DO FÁRMACO</b>	<b>DESCRIÇÃO DOS EFEITOS</b>
<b>A</b>	Drogas testadas em animais de laboratório e mulheres. Não demonstraram risco para o feto em nenhuma fase gestacional ou apresentam chances remotas de causar danos ao feto. São também consideradas seguras para cães e gatos, embora nem todos os fármacos tenham sido testados nessas espécies
<b>B</b>	Fármacos seguros desde que administrados com cautela. Foram testados em animais e demonstraram pouco ou nenhum risco ao feto, mas problemas específicos não vêm sendo identificados em cães e gatos. Essas drogas são seguras se administradas apenas uma vez ou por curto período de tempo
<b>C</b>	Estudos com animais resultaram em efeitos adversos ao feto, como teratogenicidade ou embriotoxicidade. Estudos em animais de laboratório têm demonstrado efeitos perigosos e, alguns relatos tem associado o uso desses fármacos com efeitos adversos em mulheres, cães e gatos. Essa categoria só deve ser utilizada quando o benefício do fármaco superar o risco ao feto
<b>D</b>	Fármacos contraindicados. Estão associados a malformações congênitas ou embriotoxicidade. Utilizado somente em casos graves, quando não há outro medicamento para substituir

Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

## 5.2 Anexo 2: Segurança de antimicrobianos em cães e gatos pediátricos.

SEGURANÇA DE ANTIMICROBIANOS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS		
FÁRMACO	RECOMENDAÇÃO*	COMENTÁRIO
Amicacina	C	Aminoglicosídeos são relativamente mais tóxicos que outras classes (nefrotoxicidade e ototoxicidade)
Amoxicilina	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Ampicilina	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Cefalosporina	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Clorafenicol	C	Anemia: relacionada a dose, anorexia e diarreia em gatos em doses altas ou uso prolongado: usar dose mais baixa e intervalo aumentado.
Ciprofloxacina	D	A toxicidade está relacionada à dose. As quinolonas forma associadas a defeitos de cartilagem articular
Ácido clavulânico	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Clindamicina	B	Lincosamidas podem causar diarreia grave, frequentemente fatal, ocasionada pela flora GI alterada
Doxiciclina	B	As tetraciclinas se acumulam nos dentes e em ossos em crescimento
Enrofloxacina	D	A toxicidade está relacionada à dose. As quinolonas forma associadas a defeitos de cartilagem articular
Eritromicina	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos. Pode causar distúrbios GI
Estreptomicina	D	Aminoglicosídeos são relativamente mais tóxicos que outras classes (nefrotoxicidade e ototoxicidade)
Gentamicina	C	Aminoglicosídeos são relativamente mais tóxicos que outras classes (nefrotoxicidade e ototoxicidade)
Lincomicina	B	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos. As lincosamidas causam uma diarreia grave, frequentemente fatal, ocasionada pela flora GI alterada.
Metronidazol	C	Doses altas ou prolongadas pode produzir nefrotoxicidade
Neomicina	C	Um aminoglicosídeo usado em soluções tópicas e em unguentos. Reações alérgicas/de hipersensibilidade comuns
Oxaciclina	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Oxitetraciclina	D	Pode alterar a flora GI; potencialmente nefrotóxica; fotossensibilidade e hepatotoxicidade em raras ocasiões
Penicilina G	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Sulfonamidas	B	O uso pode ocasionar cristalúria renal, ceratoconjuntivite, hipoprotrombinemia; trombocitopenia e anemia
Tetraciclina	D	Pode alterar a flora GI; potencialmente nefrotóxica; fotossensibilidade e hepatotoxicidade em raras ocasiões; acumula-se nos dentes e em ossos em crescimento
Trimetropim	B	Uso pode ocasionar cristalúria renal, ceratoconjuntivite, hipoprotrombinemia; trombocitopenia e anemia
Tobramicina	C	Aminoglicosídeos são relativamente mais tóxicos que outras classes (nefrotoxicidade e ototoxicidade)
Tilosina	B	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos

\*As recomendações na tabela baseiam-se nas melhores informações disponíveis em relação ao uso desses fármacos em cães e gatos filhotes. Os clínicos devem usar os melhores critérios ao administrar qualquer fármaco em animais jovens e devem seguir protocolos estabelecidos quando disponíveis. A: uso seguro em cães e gatos filhotes; B: uso em cães e gatos filhotes provavelmente não acarreta riscos adicionais em comparação ao uso adulto; C: deve-se ter

cuidado ao usar esse fármaco em cães e gatos filhotes; D: efeitos adversos, provavelmente baseados em toxicidades conhecidas; uso não recomendado. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

### 5.3 Anexo 3. Segurança de antifúngicos e antiparasitários em cães e gatos pediátricos.

<b>SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Anfotericina B	C	Uso pode resultar em hiperemia conjuntival, quemose e irite. Tóxica para a retina caso injetada no vítreo
Griseofulvina	C	Pode resultar em supressão da medula óssea e sinais neurológicos. Pode ser usada com segurança em cães e gatos filhotes que já estiverem se alimentando sozinhos, mas a dose deve ser calculada cuidadosamente de acordo como o peso corporal (não ultrapassar 25mg/kg orais/b.i.d.
Cetoconazol	B	Hepatotoxicidade relacionada à dose
Miconazol	B	Não foi demonstrado como sendo prejudicial a neonatos. Pode vir a ocorrer irritação ou hipersensibilidade à droga ou a outros ingredientes: eritema, prurido após aplicação tópica
Clorafenicol	C	Anemia: relacionada a dose, anorexia e diarreia em gatos em doses altas ou uso prolongado: usar dose mais baixa e intervalo aumentado.
<b>SEGURANÇA DE ANTIPARASITÁRIOS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Amitraz	C	Os efeitos colaterais incluem sedação, bradicardia, hipotensão, prurido e hiperglicemia. Muitos dos efeitos colaterais se devem a receptores alfa-2 adrenérgicos e são reversíveis com o uso da ioimbina.
Fenbendazol	B	Pode ser tóxico para o fígado e a medula óssea de cães, especialmente em doses altas.
Diclorvos	D	Não devem ser administrados em cães e gatos filhotes
Ivermectina	A	Geralmente segura; alguns cães Collie podem apresentar sensibilidade alta à ivermectina
Levamisol	C	Um agonista nicotínico; nenhuma informação disponível
Mebendazol	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial a neonatos
Piperazina	A	É segura, porém, não em doses altas. Ataxia causada por efeito mimetizando GABA vista em animais jovens recebendo altas doses.
Praziquantel	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos
Pirantel	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial em neonatos. Os efeitos adversos não são comuns com as doses recomendadas.

\*As recomendações na tabela baseiam-se nas melhores informações disponíveis em relação ao uso desses fármacos em cães e gatos filhotes. Os clínicos devem usar os melhores critérios ao administrar qualquer fármaco em animais jovens e devem seguir protocolos estabelecidos quando disponíveis. A: uso seguro em cães e gatos filhotes; B: uso em cães e gatos filhotes provavelmente não acarreta riscos adicionais em comparação ao uso adulto; C: deve-se ter cuidado ao usar esse fármaco em cães e gatos filhotes; D: efeitos adversos, provavelmente baseados em toxicidades conhecidas; uso não recomendado. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

**5.4 Anexo 4.** Segurança de fármacos gastrointestinais, anticonvulsivantes e endócrinos em cães e gatos pediátricos.

<b>SEGURANÇA DE FÁRMACOS GASTROINTESTINAIS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Antiácidos	A	Não demonstrados como sendo prejudiciais. Podem interferir na absorção de outras substâncias
Cimetidina	B	Efeitos adversos não são comuns nas doses recomendadas
Difenidramina	B	Segura se usada por período curto e doses recomendadas
Dimenidrinato	B	Seguro se usado por período curto e doses recomendadas
Loperamida	C	Constipação, aumento do volume abdominal e sedação são efeitos colaterais comuns, íleo paralítico, magacólon tóxico e pancreatite são raros
Metescopolamina	C	Segurança não estabelecida em filhotes de cães e gatos
Metoclopramida	B	Não foi demonstrado como sendo prejudicial
Mesoprostol	C	Uso pode causar diarreia grave
Ranitidina	B	Segurança não estabelecida em cães e gatos filhotes
Sucralfato	A	Não foi demonstrado como sendo prejudicial a neonatos Pode alterar a absorção de outros medicamentos orais
<b>SEGURANÇA DE ANTICONVULSIVANTES EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Diazepam	B	Pode ser usado com segurança em filhotes de cães e gatos
Midazolam	B	Pode ser usado com segurança em filhotes de cães e gatos
Fenobarbital	B	Provavelmente seguro nas doses recomendadas
Fenitoína	D	Foram relatados efeitos adversos em doses baixas
Primidona	C	Um cuidado extremo se justifica em gatos; risco de doenças hepáticas com uso prolongado
Ácido valproico	C	Geralmente seguro, porém não é terapia preferencial; as doses clínicas não foram estabelecidas em gatos
<b>SEGURANÇA DE FÁRMACOS ENDÓCRINOS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Cortisona	B	Uso associado a supressão da função imune
Dexametasona	B	Uso associado a supressão da função imune
Betametasona	B	Uso associado a supressão da função imune
Dietilestibestrol	D	Envolvido em casos de trombocitopena imunologicamente mediada em cães. Segurança não foi estabelecida em cães e gatos filhotes
Cipionato de estradiol	D	Seu uso pode levar à depressão de medula óssea
Mítotane	D	Seu uso pode induzir hipoadrenocorticismo
Prednisolona	B	Uso associado a supressão da função imune
Testosterona	D	Masculinização da aparência física e do comportamento possível ao uso prolongado
Tiroxina	B	Geralmente segura; dose excessiva vai produzir sinais de hipertireoidismo

\*As recomendações na tabela baseiam-se nas melhores informações disponíveis em relação ao uso desses fármacos em cães e gatos filhotes. Os clínicos devem usar os melhores critérios ao administrar qualquer fármaco em animais jovens e devem seguir protocolos estabelecidos quando disponíveis. A: uso seguro em cães e gatos filhotes; B: uso em cães e gatos filhotes provavelmente não acarreta riscos adicionais em comparação ao uso adulto; C: deve-se ter cuidado ao usar esse fármaco em cães e gatos filhotes; D: efeitos adversos, provavelmente baseados em toxicidades conhecidas; uso não recomendado. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

**5.5 Anexo 5.** Segurança de fármacos cardiovasculares, antiinflamatórios e antineoplásicos em cães e gatos pediátricos.

<b>SEGURANÇA DE FÁRMACOS CARDIOVASCULARES EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Atropina	B	Anticolinérgica: pode causar taquicardia
Captopril	C	Foi relatada uma sensibilidade relacionada à idade
Digitálicos	B	Segurança comparada àquela de animais adultos
Furosemida	B	Pode ser usada com segurança em animais jovens. Desidratação é a principal preocupação
Dopamina	B	Não foi demonstrado como sendo prejudicial a filhotes de cães e gatos
Heparina	B	Seu uso pode predispor a hemorragias intraoperatórias ou pós-operatórias
Isoproterenol	C	Taquicardia e arritmias possíveis
Lidocaína	B	Provavelmente segura; taquicardia
Propranolol	C	Seu uso pode causar hipoglicemia neonatal
Teofilina	B	Provavelmente segura; não foi demonstrado como sendo prejudicial a filhotes de cães e gatos
Diuréticos tiazínicos	B	Provavelmente segura; não demonstrada como sendo prejudicial a filhotes de cães e gatos
Varfarina	D	Segurança não estabelecida em filhotes de cães e gatos
<b>SEGURANÇA DE AINES EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>COMENTÁRIO</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Ácido acetil salicílico	C	Pode causar problemas hemorrágicos
Carprofeno	B	Segurança foi testada em filhotes com idade superior a seis semanas
Meloxicam	B	Segurança em cães e gatos filhotes não foi estabelecida
Cetoprofeno	B	Segurança em cães e gatos filhotes não foi estabelecida
Ibuprofeno	C	Segurança em cães e gatos filhotes não foi estabelecida
Salicilatos	C	Segurança em cães e gatos filhotes não foi estabelecida
<b>SEGURANÇA DE ANTINEOPLÁSICOS EM CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>RECOMENDAÇÃO*</b>	<b>COMENTÁRIO</b>
Azatioprina	C	Efeitos adversos incluem neutropenia, trombocitopenia e anemia
Doxorrubicina	C	Pode produzir malformações
Cisplatina	C	Toxicidade renal e mielossupressão são efeitos colaterais mais comuns; não deve ser usada em gatos.
Ciclofosfamida	C	Mielossupressão é o efeito colateral mais comum; mais raros: alopecia leve e cistite hemorrágica.
Vincristina	C	Fraqueza neuromuscular e constipação intestinal secundária a neuropatia autonômica. Pode haver mielossupressão.

\*\*As recomendações na tabela baseiam-se nas melhores informações disponíveis em relação ao uso desses fármacos em cães e gatos filhotes. Os clínicos devem usar os melhores critérios ao administrar qualquer fármaco em animais jovens e devem seguir protocolos estabelecidos quando disponíveis. A: uso seguro em cães e gatos filhotes; B: uso em cães e gatos filhotes provavelmente não acarreta riscos adicionais em comparação ao uso adulto; C: deve-se ter cuidado ao usar esse fármaco em cães e gatos filhotes; D: efeitos adversos, provavelmente baseados em toxicidades conhecidas; uso não recomendado. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

## 5.6 Anexo 6. Formulário geral para doses de fármacos estimadas para cães e gatos pediátricos

<b>FORMULÁRIO GERAL PARA DOSES DE FÁRMACOS ESTIMADAS PARA CÃES E GATOS PEDIÁTRICOS</b>			
<b>ANTIPARASITÁRIOS</b>			
<b>FÁRMACO</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>INDICAÇÃO</b>	<b>DOSE</b>
Fenbendazol	Panacur®. Fenzolpet®	Anscarídeos, ancilostomídeos, <i>Giardia</i> , <i>Taenia</i>	50 mg/kg/dia por VO por 3 dias consecutivos
Ivermectina	Ivomec®, Heartgard®	Acarídeos, ancilostomídeos, nematomídeos, prevenção de dirofilarias	200 µg/kg VO como antihelmíntico, porém, não aprovado para tal; 6 µg/kg VO uma vez ao mês para prevenção de dirofilarias
Metronidazol	Flagyl®	<i>Giardia</i> , <i>Trichomonas</i>	15 mg/kg VO b.i.d.
Praziquantel	Droncit®	Tênia	Cães: 5mg/kg VO, SC, IM Gatos: 0,5 a 1,5 m: 11 mg 1,6 a 5 kg: 22 mg > 5 kg: 33 mg
Praziquantel + pirantel pamoato	Drontal® puppy	Ascarídeos, ancilostomídeos e tênia	Cães: 1 mL/kg VO
Praziquantel + pirantel + pamoato + febantel	Drontal plus®	Ascarídeos, ancilostomídeos, nematódos e tênia	Cães até 2,0 kg: 1/4 de comprimido; de 2,1 a 5 kg: 1/2 de comprimido; de 5,1 a 10 kg 1 comprimido
Pirantel pamoato	Nemex®	Ascarídeos e nematomídeos	15 mg/kg VO
Sulfadimetoxina	Bactrim®. Albon®	Coccídeos	55 mg/kg VO no primeiro dia e depois 12,5 mg/kg VO b.i.d. por 14 a 21 dias
<b>ANTIEMÉTICOS</b>			
<b>FÁRMACO</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>INDICAÇÃO</b>	<b>DOSE</b>
Ciclorpromazina	Thorazine®	Fenotiazina eficaz	0,5 mg/kg IM t.i.d.
Difenidramina	Benadryl®	Anti-histamínico eficaz, administrar antes de viagens	2-4 mg/kg VO t.i.d. 2 mg/kg IM t.i.d.
Metoclopramida	Reglan®, Plasil®	Transtornos da motilidade gástrica, refluxo esofágico, dar 30 minutos antes das refeições e ao deitar	0,2-0,4 mg/kg VO, SC t.i.d 1-2 mg/kg s.i.d. Não ultrapassar doses únicas de 1 mg/kg
Ondansetrona	Zofran®, Vonau®	Inibe seletivamente os receptores para serotonina; não estimula o peristaltismo gástrico ou intestinal e tem pouco efeito sobre pressão arterial, frequência ou ritmo cardíacos	0,1-1 mg/kg VO ou 0,1-0,2 mg/kg IV b.i.d ou s.i.d
Proclorperazina			
<b>PROTETORES GASTROINTESTINAIS</b>			
<b>FÁRMACO</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>INDICAÇÃO</b>	<b>DOSE</b>
Sucralfato	Sucrafilm®, Carafate®	Ulcerações GI, dar uma hora antes dos bloqueadores ácidos	Cães: 100 – 1000 mg VO Gatos: 100 – 200 mg VO q.i.d ou t.i.d.

Continua

Continuação			
PROTETORES GASTROINTESTINAIS			
FÁRMACO	NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	DOSE
Cimetidina	Tagamet®	Úlceras GI, inibe enzimas microssômicas hepáticas. Evitar em animais com menos de 3 meses	5 mg/kg VO, IV, IM b.i.d ou t.i.d
Ranitidina	Zantac®, Lisan®	Úlceras GI. Evitar em animais com menos de 3 meses de idade	0,5 – 1 mg/kg VO b.i.d. ou s.i.d.
Omeprazol	Prilosec®, Gaviz®	Úlceras GI	0,5 – 1 mg/kg VO, IV s.i.d.

IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: via oral, GI: gastrointestinal; s.i.d.: a cada 24 horas; b.i.d.: a cada 12 horas; t.i.d.: a cada 8 horas; q.i.d. a cada 6 horas. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.

### 5.7 Anexo 7. Formulário geral para doses de antimicrobianos estimados para cães e gatos pediátricos

ANTIMICROBIANOS		
FÁRMACO	NOME COMERCIAL	DOSE
Amicacina	Novamin®	10 – 20 mg/kg IV, SC, IM s.i.d. ou 22 mg/kg b.i.d.
Amoxicilina	Agemoxi®, Amoxil®	22 mg/kg VO, SC b.i.d.
Ampicilina	Ampitrex®, Binotal®	10 – 2- mg/kg VO t.i.d.; q.i.d.
Cefalexina	Lexin®, Keflex®	20 mg/kg VO, SC, IV t.i.d.
Clindamicina	Antirope®, Dalacin®	3- 5 mg/kg VO, IV, IM b.i.d.
Eritromicina	Ilosone®, Eritrex®	10 mg/kg VO, t.i.d.
Gentamicina	Gentocin®, Gentatec®, Septopal®	2 mg/kg IM, SC, bi.d.; t.i.d.
Metronidazol	Flagyl®	7,5 mg/kg VO, IV, b.i.d.; t.i.d.
Trimetropim-sulfadiazina	Septra®,	15 mg/kg VO, IM, SC b.i.d.

IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: via oral, SC: subcutâneo; b.i.d.: a cada 12 horas; t.i.d.: a cada 8 horas; q.i.d. a cada 6 horas. Fonte: Adaptado de Papich e Mata, 2011.