

André Maciel Crespilho

Abordagem Terapêutica do Paciente Neonato

Monografia apresentada à disciplina "Seminários em Reprodução Animal I" do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Reprodução Animal, Curso de Mestrado, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP - Campus de Botucatu.

Docentes Responsáveis: Prof. Adj. Sony Dimas Bicudo

Profª Adj. Maria Denise Lopes

Botucatu – SP

2005

Resumo

Surpreendentemente, poucas informações referentes à terapia com drogas em pacientes neonatos caninos e felinos domésticos encontram-se disponíveis na literatura atual, principalmente no tocante à terapia antimicrobiana. As diferenças na fisiologia dos filhotes, especialmente quanto às particularidades apresentadas pela farmacocinética neonatal (conjunto de processos que englobam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas), relacionadas à imaturidade das principais vias metabólicas do organismo, fazem dessa categoria animal um tópico especial na terapêutica veterinária.

Apesar das inúmeras peculiaridades apresentadas pela neonatologia clínica, a maioria dos estudos envolvendo terapêutica relacionam-se a abordagem dos pacientes adultos. Embora vários estudos envolvendo filhotes possam ser encontrados na literatura humana, em geral se dedicam a questões clinicamente significativas para crianças e não pertinentes aos cuidados de cães e gatos neonatos (BOOTLE & HOSKINS, 1997).

Como a maior parte dos postulados envolvendo drogas para neonatos representam extrapolações de outras espécies ou diferentes categorias etárias, fato que limita a adequada abordagem médico-veterinária, a presente revisão tem o objetivo de apresentar as características peculiares do metabolismo dos filhotes, apresentando as diversas opções envolvendo a terapêutica desses animais, a posologia e reações colaterais, enfocando a anti-microbiana neonatal.

Palavras-Chave: Neonatos; metabolismo; drogas; antibióticos.

Sumário

1.0 - Introdução.....	01
2.0 - Revisão de Literatura.....	02
2.1 - Período Neonatal.....	02
2.1.1 - Fase neonatal.....	02
2.1.2 - Fase de socialização.....	03
2.1.3 - Fase de Socialização.....	03
2.1.4 - Fase Juvenil.....	03
2.2 - Farmacocinética Neonatal.....	04
2.2.1 - Absorção de drogas.....	05
2.2.2 - Distribuição de Drogas.....	07
2.2.3 - Metabolismo de Drogas (Biotransformação).....	09
2.2.4 - Excreção de Medicamentos.....	10
2.3 - Terapia com Drogas.....	10
2.4 - Terapia Pediátrica Intensiva.....	11
2.4.1 - Ressuscitação Cardiopulmonar.....	11
2.4.1.1 - Cloridrato de Doxapram.....	11
2.4.1.2 - Sulfato de Atropina.....	12
2.4.1.3 – Epinefrina.....	12
2.5 - Terapia Anti-Parasitária.....	12
2.6 - Antibioticoterapia.....	15
2.6.1 – Tetraciclinas.....	16

2.6.2 - Sulfas Potencializadas.....	17
2.6.3 – Aminoglicosídeos.....	18
2.6.4 – Quinolonas.....	18
2.6.5 – Metronidazol.....	19
2.6.6 – Macrolídeos.....	20
2.6.7 – Lincosamidas.....	20
2.6.8 - Agentes β -Lactâmicos.....	21
2.6.9 - Associação de Antimicrobianos.....	22
2.7 - Terapia Adjuvante do Paciente Neonato.....	25
3.0 - Considerações Finais.....	26
4.0 – Referências.....	27

Lista de Quadros

Quadro-1: Diferenças nos padrões farmacocinéticos de distribuição de drogas que determinam alterações na resposta clínica de cães e gatos neonatos*08

Quadro-2: Efeito dos principais antibióticos (ATB) na manutenção da flora saprófita gastrointestinal*16

Quadro-3: Principais associações de agentes anti-microbianos disponíveis para uso clínico humano e veterinário*23

Quadro-4: Terapêutica antimicrobiana sugerida para o tratamento de infecções bacterianas de cães e gatos durante o período neonatal*24

Glossário

ATB: antimicrobiano e/ou antibiótico;

SID: uma vez ao dia;

BID: duas vezes ao dia;

TID: três vezes ao dia;

SC: sub-cutâneo;

IM: intra-muscular;

IV: intra-venoso;

PO: via oral;

CPD: concentração plasmática da droga;

MIC: concentração inibitória mínima;

GI: gastrointestinal;

KCS: ceratoconjuntivite seca.

1.0 - Introdução

Na prática clínica veterinária, os cuidados pediátricos representam um componente integral da saúde geral de cães e gatos neonatos, estendendo-se do nascimento até os primeiros seis meses de idade (HOSKINS, 1999). Nesse período, a imaturidade de várias vias fisiológicas associadas à quebra das barreiras físicas, químicas e microbiológicas representadas pelo ambiente uterino em período gestacional (JONES, 1987) fazem do neonato uma categoria animal vulnerável a diversas desordens infecciosas como as septicemias, e metabólicas como a hipotermia, desidratação e hipoglicemia (MINOVICH, 2004; LEE, 2004; BLUNDEN, 2000).

A placenta de cães e gatos é classificada microscopicamente como endoteliocorial, observando-se o íntimo contato do epitélio coriônico fetal com a parede vascular (endotélio) dos capilares maternos. Como consequência, dentre as imunoglobulinas produzidas pelo organismo (G, A, M, E, D), somente a IgG consegue ser transferida para o feto, em baixas porcentagens (ao redor de 5 a 10%), no período intra-uterino, segundo citações de Barreto & Prestes (2004). Pelas peculiaridades da transferência de imunidade transplacentária, considera-se que o sistema imunológico desses animais apresenta-se imaturo, não apresentando uma competência plena até os três a quatro primeiros meses de idade (BLUNDEN, 2000).

Em ambiente uterino os filhotes permanecem em um meio estéril até o nascimento, começando a colonização bacteriana na passagem pelo canal do parto (McCRACKEN & LORENZ, 2001). Nesse momento, em virtude do pobre desenvolvimento dos mecanismos regulatórios orgânicos e dos mecanismos imunes, observa-se uma grande suscetibilidade neonatal às infecções, que podem resultar em septicemias. Em filhotes caninos as infecções neonatais são causadas predominantemente por *E. coli*, isoladas comumente em culturas puras, sendo que 60% das cepas bacterianas encontradas nos filhotes originam-se primariamente de suas mães ou outros contactantes dos canis (MUNNICH & LUBKE-BECKER, 2004).

A imaturidade fisiológica associada ao manejo nutricional inadequado (Barreto & Prestes 2004); trauma; número de filhotes por parto; obesidade; produção láctea e negligência materna; manipulações obstétricas (distocias, intervenções cesarianas), bem como causas incomuns como canibalismo determinam uma alta taxa de mortalidade neonatal nas primeiras semanas de vida, ao redor de 27,3% para gatos e 26% para cães neonatos (KUSTRITZ, 2004).

Frente ao exposto, a presente revisão tem como objetivo apresentar os conhecimentos que norteiam a abordagem terapêutica do paciente neonato, enfatizando as particularidades do tratamento antimicrobiano, abordando as reações colaterais, posologias e vias de administração das principais drogas empregadas na prática clínica, baseando-se na singularidade dessa categoria animal.

2.0 - Revisão de literatura

2.1 - Período Neonatal

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

Em cães e gatos recém nascidos, o termo pediátrico geralmente refere-se às primeiras doze semanas de vida (BOOTLE & HOSKINS, 1997). No entanto, as importantes diferenças fisiológicas que ocorrem nesse período justificam uma outra sub-divisão em períodos de crescimento neonatal, conforme revisão de MOORE & STURGESS (2000), apresentadas a seguir.

2.1.1 - Fase neonatal

Estende-se do nascimento até a segunda semana de vida. Caracterizado por uma pobre função neurológica, desenvolvimento inicial dos reflexos e espinhais e total dependência materna. Nesse período os animais comumente dedicam 30% de seu dia à alimentação e os 70% restantes ao sono (SORRIBAS, 1995). Observa-se

no início dessa fase a dominância flexora do posicionamento corporal, sendo paulatinamente substituída pelo domínio extensor. Nesse período encontram-se presentes alguns reflexos espinhais simples como o extensor cruzado, Magnus e flexor, além das respostas sensoriais como ao estímulo doloroso, de sucção e anogenital (SORRIBAS, 2004).

2.1.2 - Fase de transição

Compreende a terceira semana de vida. Observa-se a competência do sistema audiovisual (da abertura dos olhos à resposta ao estímulo luminoso e a objetos em movimento), desenvolvimento neurológico mais amplo e maior independência materna. A abertura do canal auditivo também ocorre ao final desse período, observando-se o início da resposta sensorial aos estímulos sonoros (SORRIBAS, 2004).

2.1.3 - Fase de socialização

Da quarta à décima semana de vida. Durante este período o tempo dedicado à alimentação e ao sono reduzem-se progressivamente, observando-se o início das atividades sociais dos filhotes, relacionadas ao contato com outros cães, animais e humanos; essas experiências permitem o aprendizado dos animais, definindo os padrões de comportamento futuros (SORRIBAS, 1995).

A fase de socialização caracteriza-se também pelo completo desenvolvimento neurológico marcado pela mielinização medular final e a observação de um padrão normal ao eletroencefalograma (SORRIBAS, 2004). Observa-se também nesse período a erupção dentária, o desmame e conseqüente início das dietas sólidas.

2.1.4 - Fase juvenil

Compreende o intervalo entre a décima semana à puberdade. Observa-se o aperfeiçoamento das destrezas motoras e crescimento corporal. 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.

Durante as diversas fases de desenvolvimento, diferenças significativas na termorregulação, regulação do aporte de glicose aos tecidos e maturação dos sistemas neurológico, cardiopulmonar e imunológico tem sido bem documentadas para filhotes (PLUMB, 2004). Essas diferenças tornam-se particularmente importantes quando considerada a terapia com drogas no paciente neonato, sendo que as mudanças relacionadas a cada um dos períodos citados, produzirão alterações concomitantes na distribuição de drogas, tornando dessa maneira, os cãezinhos e gatinhos mais suscetíveis às reações adversas (BOOTLE & HOSKINS, 1997).

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

Especialmente no tocante ao uso de antibióticos, uma efetiva terapia antimicrobiana depende da obtenção de níveis adequados de um princípio ativo apropriado em um determinado sítio de infecção (JONES, 1987). Essas premissas para uma terapêutica conveniente encontram-se na dependência das características peculiares da farmacocinética neonatal, que em termos gerais é composta pelos processos dinâmicos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de drogas.

2.2 - Farmacocinética Neonatal

Por definição, farmacocinética corresponde ao estudo do movimento de uma substância química, em particular, um medicamento no interior de um organismo vivo, ou seja, estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção (FLORIO, 1999). Em virtude da fisiologia peculiar, apresentando grau variável de imaturidade orgânica ao longo do desenvolvimento, observa-se uma alteração dos parâmetros farmacocinéticos na terapia neonatal (MINOVICH, 2004; PLUMB, 2004).

Quanto ao emprego de antibióticos, a maior parte dos problemas relacionados à terapia anti-microbiana dos neonatos pode ser atribuída às alterações no processo de distribuição das drogas, influenciada pela baixa quantidade de albumina

plasmática, diferenças na quantidade e distribuição da água corpórea, alta permeabilidade da barreira hematoencefálica, além dos déficits relacionados aos mecanismos de excreção e metabolização de fármacos (JONES, 1987).

2.2.1 - Absorção de Drogas

Em farmacologia, define-se a absorção como uma série de processos pelos quais uma substância externa penetre em um ser vivo sem ocasionar lesão traumática, chegando até o sangue (FLORIO, 1999).

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

Os filhotes podem ser expostos a drogas por meio de três fontes: a mãe, ou exatamente antes ou durante o parto (transferência transplacentária); o leite materno durante a amamentação; e administração direta (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

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

Em obstetria veterinária o uso de fármacos no período pré-natal tem foco especialmente voltado para as intervenções cesarianas. Observa-se uma maior taxa de sobrevivência e maior vigor ao nascimento para intervenções que excluem drogas como Ketamina, Xilazina e Tiopental Sódico do protocolo anestésico (MOON et al, 2000; MASSAT & ERB, 2002).

A eliminação de drogas através do leite representa um grande dilema em medicina humana e veterinária, gerando dúvidas em relação à quantidade de fármaco difundida para o leite, à habilidade do recém nascido em eliminar a droga e/ou resultado da exposição do neonato ao fármaco (McNAMARA & ITO, 2003). Em linhas gerais, a taxa de eliminação de medicamentos por essa via depende da:

concentração do agente no sangue materno; capacidade do medicamento em difundir-se através de membranas celulares (pH do leite é menor em relação ao plasma, facilitando a excreção de substâncias básicas); afinidade pelos constituintes do leite; quantidade a ser eliminada e eficiência das vias de detoxificação e excreção (BERNARDI, 1999). Em linhas gerais, antibióticos administrados à mãe não alcançam concentrações terapêuticas no leite (STURGESS, 2000).

A absorção de medicamentos pode diferir em neonatos quando administrados oralmente ou por via parenteral (PLUMB, 2004).

Após a administração oral, a maioria das drogas são absorvidas pelo intestino delgado. Como a área de superfície intestinal é grande, mesmo em animais jovens, é provável que o grau de absorção de drogas não difira clinicamente entre neonatos e adultos (BOOTHE & HOSKINS, 1997), exceto durante os primeiros dias de vida, nos quais o colostro encontra-se presente, observando-se uma maior permeabilidade a difusão de grandes moléculas (PLUMB, 2004).

Entretanto, as taxas de absorção tendem a ser mais lentas em animais jovens, relacionadas a diminuição do esvaziamento gástrico e peristaltismo mais lento e irregular (JONES, 1987; PLUMB, 2004). Como conseqüência, às concentrações plasmáticas máximas de algumas drogas podem ser mais baixas, protegendo o neonato contra concentrações tóxicas de drogas, segundo revisões de Boothe & Hoskins (1997). Os mesmos autores destacam outros fatores envolvidos na absorção de drogas por via oral, como o pH gástrico (acloridria relativa no início do desenvolvimento neonatal) e dieta láctea.

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

Aplicações sub-cutâneas (SC) são amplamente utilizadas na terapia pediátrica, apesar das taxas de absorção variarem com a idade do animal. Como neonatos possuem uma baixa porcentagem de gordura corporal e altos níveis de

água corpórea, administrações SC podem resultar em maiores taxas de absorção em relação aos indivíduos adultos (BOOTHE & HOSKINS, 1997; PLUMB, 2004).

Rotas não tradicionais de aplicações de drogas podem ser indicadas para pacientes neonatos. Em situações onde o acesso vascular não é possível como nos casos de choque hipovolêmico, administrações intra-peritoneais ou intra-ósseas tornam-se indicadas.

Para a administração intra-peritoneal observa-se uma rápida absorção de soluções isotônicas e até 70% das hemácias nos casos de transfusões sanguíneas por essa via, segundo citações de Boothe & Hoskins (1997). No caso da via intra-óssea, observa-se uma rápida absorção de fluidos isotônicos, alcançando taxas de infusão de até 25,7 ml/minuto, representando uma boa alternativa para as intervenções emergenciais (VELASCO et al, 1991).

Administrações endotraqueais de drogas solúveis em lipídeos, como é o caso da atropina, epinefrina, naloxone, ou lidocaína também podem ser utilizadas, apresentando grande eficiência (PLUMB, 2004).

Outra alternativa corresponde à via trans-retal, tendo rápida absorção em todas as idades (BOOTHE & HOSKINS, 1997) e nas diferentes espécies.

2.2.2 - Distribuição de Drogas

Define-se distribuição como o fenômeno em que um medicamento, após sua absorção, chega ao seu sítio de ação (FLORIO, 1999). Quando comparados aos adultos, a distribuição de drogas varia significativamente em neonatos (PLUMB, 2004). A distribuição de fármacos é alterada pela pequena quantidade de gordura corpórea total, elevado volume corporal de água e diminuição da concentração de proteínas circulantes, segundo revisões de Minovich (2004).

As baixas taxas de gorduras corpóreas determinam uma diminuição do seqüestro de fármacos para o tecido gorduroso, podendo resultar em uma meia-vida plasmática menor para algumas drogas (JONES, 1987).

A porcentagem de água corpórea total, bem como as proporções dos volumes compartimentais se modificam durante o desenvolvimento animal (BOOTHE & HOSKINS, 1997). Como neonatos apresentam quantidades maiores de água

corporal total (70 a 75%) em relação aos adultos (50 a 60%), bem como uma maior concentração de fluido no espaço extracelular, doses de medicamentos baseadas em peso corporal podem não determinar concentrações plasmáticas altas em neonatos como em pacientes adultos (JONES, 1987).

A ligação protéica de drogas também encontra-se reduzida em filhotes em virtude das baixas concentrações plasmáticas de albumina e α -glicoproteínas (4,0g/dl vs 5,7 a 7,4 g/dl em adultos), por diferenças iniciais na estrutura das moléculas de albumina ou pela competição das drogas com substratos endógenos como a bilirrubina, por locais de ligação (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

Outra peculiaridade importante da distribuição de drogas no período neonatal corresponde a maior permeabilidade da barreira hemato-encefálica, podendo alcançar valores 6 vezes superiores para drogas como a morfina ou pentobarbital (PLUMB, 2004).

Quadro-1: Diferenças nos padrões farmacocinéticos de distribuição de drogas que determinam alterações na resposta clínica de cães e gatos neonatos*.

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

*Adaptado deBoothe & Hoskins (1997). **CPD: Concentração Plasmática da Droga. ↑=aumento; ↓=diminuição.

2.2.3 - Metabolismo de Drogas (Biotransformação)

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

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

Provavelmente o principal fator que isoladamente altera a farmacocinética de drogas nos neonatos é a deficiência na metabolização enzimática no fígado (JONES, 1987). O sistema enzimático hepático, responsável pela metabolização da maioria das drogas (citocromo P-450, sistemas de hidroxilação e demetilação), não apresenta maturidade equivalente à capacidade adulta em filhotes de até 5 meses de idade (PLUMB, 2004). Estas deficiências resultam em baixas taxas de excreção e aumento da meia vida efetiva de algumas drogas que são metabolizadas antes de serem excretadas (JONES, 1987), indicando-se a redução das doses ou prolongamento dos intervalos de administração para fármacos potencialmente tóxicos (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

Certas “pró-drogas” como a primidona, metilprednisolona e prednisolona podem ter sua eficácia reduzida pelo retardo na formação de seus metabólitos ativos (PLUMB, 2004).

2.2.4 - Excreção de Medicamentos

Basicamente um medicamento pode ser excretado após biotransformação ou em sua forma inalterada, segundo Florio (1999). O mesmo autor indica ainda que os três principais órgãos responsáveis pela excreção de medicamentos são: os rins, onde os medicamentos hidrossolúveis são excretados; o fígado, onde após biotransformação os medicamentos são excretados pela bile; e os pulmões, responsáveis pela eliminação dos fármacos voláteis.

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

Antibióticos que são comumente afetados pela imaturidade da excreção renal incluem os aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e sulfonamidas (JONES, 1987).

2.3 - Terapia com Drogas

A despeito das inúmeras particularidades da fisiologia dos filhotes, em neonatologia clínica a terapia com drogas pode ser resumida em 4 grandes áreas, segundo Plumb (2004), que compreendem: terapia de suporte e cuidados intensivos, incluindo os cuidados com oxigênio-terapia, termorregulação, nutrição e balanço hidroeletrólítico e ácido-básico; anti-parasitários; infecções virais por patógenos específicos de neonatos caninos e felinos em suas várias fases de desenvolvimento, apresentando basicamente tratamento preventivo e de suporte; e as infecções bacterianas, especialmente a septicemia neonatal, condição patológica de grande importância em pediatria humana e veterinária, com tratamento baseado na antibioticoterapia, foco principal da presente revisão.

2.4 - Terapia Pediátrica Intensiva

A abordagem emergencial dos neonatos difere marcadamente do paciente crítico adulto pela fisiologia e parâmetros hemodinâmicos particulares (LEE, 2004), devendo sempre ser iniciada por um criterioso exame físico. Apesar de sua importância, não nos cabe no presente trabalho a revisão sobre o exame clínico geral e específico do paciente neonato, tópico disponível em excelentes publicações na literatura atual.

2.4.1 - Ressuscitação Cardiopulmonar

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

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

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

2.4.1.1 - Cloridrato de Doxapram

O uso do estimulante central doxapram na ressuscitação cardiopulmonar não é conclusivo na literatura veterinária, não sendo indicado para o uso em pediatria humana (DAVIDSON, 2003). A droga age aumentando os esforços respiratórios do paciente neonato, sendo indicada para os casos de hipóxia apneica. O fármaco

apresenta uma curta duração de ação em pacientes neonatos (PLUMB, 2004), tendo seus efeitos diminuídos também nos casos de hipóxia cerebral (DAVIDSON, 2003).

Na reversão da apnéia pós-parto, especialmente nos casos de cirurgia cesariana, indica-se a administração sub-lingual de 1 a 2 gotas de cloridrato de doxapram (20mg/ml) por filhote, segundo Moore (2000).

2.4.1.2 - Sulfato de Atropina

Fármaco de origem natural representante da classe dos compostos anticolinérgicos ou parassimpatolíticos, atua antagonizando às ações da acetilcolina e outros agonistas colinérgicos em receptores muscarínicos (ANDRADE, 2001). O sulfato de atropina não é indicado para a ressuscitação neonatal, visto que nesses pacientes a bradicardia é freqüentemente causada por depressão miocárdica direta, secundária a hipóxia do músculo cardíaco, e não por mediação vagal (PLUMB, 2004). Assim, a taquicardia induzida por ação anticolinérgica pode exercer efeitos adversos, exacerbando a hipóxia miocárdica (DAVIDSON, 2003).

2.4.1.3 - Epinefrina

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

2.5 - Terapia Anti-Parasitária

Parasitas intestinais são comuns em animais jovens, especialmente naqueles nascidos em climas quentes e manejados em certo grau de confinamento (KUSTRITZ, 2004). Assim, os cuidados com filhotes incluem uma terapia anti-helmíntica de largo espectro e de baixa toxicidade, iniciada por volta de 3 semanas de vida e repetida 14 dias após (DAVIDSON, 2003).

É provável que *Toxocara spp.*, *Toxascaris leonina* e *Ancylostoma* sejam os parasitas que mais freqüentemente acometem cães e gatos neonatos (STURGESS,

2000), visto que as espécies de *Toxocara* podem ser transmitidas via transplacentária pela mãe, e as espécies de *Ancylostoma* são ingeridas através do leite materno (MACINTIRE, 1999; MACINTIRE et al, 2005). Uma vez no hospedeiro, as larvas dos helmintos podem migrar para os pulmões e fígado provocando tosse seca, dificuldade no ganho de peso, problemas cutâneos e distúrbios gastrintestinais (MINOVICH, 2004).

O tratamento indicado para toxocaríase e ancilostomose corresponde ao pamoato de pirantel, droga pertencente ao grupo das pirimidinas, de ação agostina à acetilcolina, que leva o parasita a morte por paralisia espástica (ANDRADE & SANTARÉM, 2002). O fármaco apresenta baixo potencial de toxicidade, sendo, portanto indicado para pacientes neonatos a partir de 2 a 3 semanas de vida (MACINTIRE, 1999). Posologia: 5,0 a 10,0mg/kg, repetido a cada 2 ou 3 semanas até 12 semanas de tratamento (MACINTIRE et al, 2005).

Protozoários que freqüentemente causam diarreias em neonatos incluem às espécies de *Giardia* e *Coccidia* (MACINTIRE, 1999). As Coccidioses podem ocorrer em cães e gatos neonatos, sendo geralmente assintomática e autolimitante (KUSTRITZ, 2004). A *Giardia* representa um protozoário flagelado encontrado comumente no trato digestivo de humanos e animais domésticos e selvagens. O protozoário corresponde a um dos parasitas mais comuns de cães domésticos, apresentando uma prevalência de 30 a 50% em filhotes (IRWIN, 2002).

O tratamento para as Giardíases incluem o Metronidazol na dosagem de 30mg/kg/SID administrado oralmente por 7 a 10 dias (MACINTIRE, 1999), ou 20mg/kg/BID administrado por via oral, por 5 dias e na seqüência 10mg/kg/BID por via oral por mais 5 dias (MINOVICH, 2004). O Fenbendazol também pode ser utilizado por via oral na dose de 50mg/kg/SID por 3 a 5 dias (MACINTIRE et al, 2005). Minovich (2004), aponta a mesma dosagem de Fenbendazol em um tratamento de 10 dias para as Giardíases felinas, relatando ainda resultados excelentes com o uso da Furazolidona na dose de 20mg/kg/BID durante 14 dias.

Para as Coccidioses felinas, também relacionadas com a falta de higiene dos recintos de criação, indica-se a Sulfadimetoxina na dosagem de 30mg/kg/SID até a

remissão dos sintomas, para animais com menos de 1kg de peso vivo (MINOVICH, 2004). Para cães e gatos neonatos, Macintire et al (2005) também recomendam o uso de Sulfadimetoxina na dose inicial de 50mg/kg de dose de ataque no primeiro dia de tratamento, seguida pela dosagem de 25mg/kg/SID por mais 10 dias ou até a remissão dos sintomas.

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

Encontram-se disponíveis no mercado uma ampla variedade de produtos para o tratamento de ectoparasitoses de cães e gatos; no entanto, nem todos encontram-se indicados para o uso em animais com menos de 12 semanas de vida (STURGESS, 2000). O tratamento preferencial para combater pulgas e carrapatos de animais com menos de 2 meses de idade é através do banho com água morna (evitando-se a hipotermia) e a escovação do pelo com pente anti-pulgas (MINOVICH, 2004).

O tratamento sistêmico pode ser realizado com os novos produtos disponíveis no mercado como o Imidacloprid (Advantage®), Nitenpyram (Capster®) e Fipronil (Frontline®) que apresentam uma boa segurança para uso em filhotes (MACINTIRE et al, 2005). Sturgess (2000) afirma que o Fipronil proporciona um tratamento seguro para cães de 2 e gatos de 7 dias de idade, embora existam alguns relatos de intoxicação pelo veículo alcoólico componente de algumas apresentações comerciais do produto.

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

2.6 - Antibioticoterapia

Não há na literatura atual um consenso a respeito da seguridade e indicações para o uso de antibioticoterapia para pacientes neonatos (PLUMB, 2004). Quando administra-se um antibiótico, parâmetros como a suscetibilidade do agente infectante, propriedades farmacocinéticas da droga e toxicidade potencial devem ser consideradas (JONES, 1987).

Um dos principais impactos da antibioticoterapia, muitas vezes ignorado durante a terapêutica, representa a desestabilização da flora microbiana intestinal. O trato gastrointestinal (GI) corresponde a um complexo ecossistema gerado pela aliança entre o epitélio GI, células imunes e microbiota residente, estando todos os componentes co-envolvidos na manutenção da funcionalidade e atividade do sistema (McCRAKEN & LORENZ, 2001). Em muitos casos, a morte da flora saprófita intestinal, mediada por antibióticos administrados oralmente ou por sua difusão no epitélio GI, freqüentemente permitem o crescimento de patógenos em potencial, como é o caso das Salmonelas e Klebsielas (JONES, 1987). O Quadro-2 ilustra o efeito dos principais antibióticos utilizados na prática clínica quanto ao grau de desestabilização da flora gastrointestinal.

Outra questão importante relacionada ao uso de antibióticos, de grande impacto em medicina humana e veterinária corresponde a seleção de cepas bacterianas resistentes. Whitten & Gaon (1998) indicam que em condições normais a freqüência de mutação em uma população bacteriana é de 1 organismo em 1 milhão, sendo influenciada pelo uso de antibióticos e diretamente correlacionada com a concentração inibitória mínima (MIC) da droga em seu sítio de ação, enfatizando-se a importância das dosagens apropriadas. O efeito indiscriminado da administração de antibióticos pode gerar uma forte pressão de seleção bacteriana, criando um “pool” de genes resistentes na flora microbiana dos animais, resultando na refratariedade dos tratamentos e super-infecções (JONES, 1987). Davidson (2003) indica que o uso de ampicilina na fêmea durante o período de aleitamento predispõe às septicemias neonatais.

Quadro-2: Impacto do uso de antibióticos (ATB) sobre a flora bacteriana saprófita gastrointestinal.*

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

* Adaptado de JONES (1987); **Não aprovado para uso em medicina veterinária.

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

2.6.1 - Tetraciclinas

As tetraciclinas são antibióticos de amplo espectro de ação, bacteriostáticos, com mecanismo de ação relacionado a ligação reversível à porção 30s dos ribossomas, inibindo a síntese protéica bacteriana (WHITTEN & GAON, 1998). Essa classe de drogas formam quelatos insolúveis com alguns cátions como o cálcio, magnésio, ferro e alumínio (ANDRADE et al, 2002).

Embora as tetraciclina possam não ser evidentemente tóxicas para os filhotes caninos e felinos, o efeito quelante sobre o cálcio ósseo e dentário pode resultar em distúrbios de crescimento, deformidades ósseas e displasia e descoloração do esmalte dentário (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

Outras reações adversas incluem a potencial toxicidade renal e hepática, visto que a excreção dessas drogas se dá pelas vias biliares e hepáticas (JONES, 1987). A re-circulação entero-hepática das tetraciclina predispõe a graves desestabilizações da microflora intestinal (PLUMB, 2004).

Por representarem a classe de drogas de escolha para o tratamento de infecções por Rickettsias, Clamídias e Mycoplasma, um ajuste na dose pode ser necessário para compensar a baixa taxa de filtração glomerular em filhotes com menos de 2 meses de idade (JONES, 1987).

2.6.2 - Sulfas Potencializadas

As sulfas correspondem a quimioterápicos antimicrobianos que competem com o ácido para-aminobenzóico (PABA), um precursor do ácido fólico, que por sua vez é um precursor dos ácidos nucléicos bacterianos. As Diaminopirimidinas como trimetoprim atuam como inibidores da enzima dihidrofolato redutase, responsável pela redução dos compostos oriundos do ácido fólico. Ambas as drogas, sulfas e trimetoprim isoladamente interferem em diferentes etapas da síntese de DNA bacteriano, apresentando-se como compostos bacteriostáticos; contudo, a combinação dos dois agentes favorece um sinergismo de ação antimicrobiana que garantem um efeito pronunciadamente bactericida (WHITTEN & GAON, 1998).

De maneira geral as sulfonamidas associadas ao trimetoprim são relativamente seguras e eficazes para o uso em neonatos (BOOTHE & HOSKINS, 1997). Descrevem-se reações colaterais como hepatites, anemia, ceratoconjuntivite seca (KCS) ou poliartrites, devendo ser utilizadas com cautela, segundo Plumb (2004); o mesmo autor indica o aumento do intervalo de administração das sulfas potencializadas em virtude de uma maior meia vida plasmática desses compostos em animais muito jovens.

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

2.6.3 - Aminoglicosídeos

Aminoglicosídeos são antimicrobianos bactericidas que se ligam irreversivelmente a porção ribossomal 30s, alterando a síntese de proteínas bacterianas (WHITTEN & GAON, 1998). Frequentemente essa classe de drogas corresponde a primeira escolha para o tratamento de sérias infecções por bactérias gram-negativas e bacteremias (JONES, 1987). No entanto, todos os aminoglicosídeos são potencialmente ototóxicos e nefrotóxicos (PLUMB, 2004), especialmente a gentamicina, que apresenta nefrotoxicidade em filhotes após 7 a 10 dias de tratamento, relacionada diretamente ao acúmulo do fármaco no córtex renal (COWN et al, 1980).

A ototoxicidade relaciona-se ao acúmulo dos aminoglicosídeos na perilinfa e endolinfa do tecido vestibulococlear (JONES, 1987). Portanto, a terapêutica com drogas aminoglicosídeas encontra-se limitada para o uso em pacientes neonatos, visto que os riscos podem ser maiores que os benefícios trazidos pelas drogas (BOOTHE & HOSKINS, 1997). Apartir de 5 meses de idade os filhotes podem receber a mesma posologia dos animais adultos (JONES, 1987).

2.6.4 - Quinolonas

As quinolonas são um grupo de agentes microbianos bactericidas de amplo espectro, subdivididas em três gerações de drogas: quinolonas de primeira geração (ácido nalidíxico e ácido oxonílico) utilizadas antigamente como anti-sépticos urinários e consideradas de pequeno espectro de ação; as fluorquinolonas de segunda geração (norfloxacin, ciprofloxacina, orbifloxacina e enrofloxacin), com grande espectro de ação, baixa toxicidade e boa difusão tecidual, sendo portanto as

mais utilizadas em medicina veterinária; e as quinolonas de terceira geração (levofloxacina e esparfloxacina) com espectro de ação similar às de segunda geração, além de serem eficazes contra *Streptococcus pneumoniae* (ANDRADE et al, 2002).

Essas drogas inibem enzimas específicas bacterianas (topoizomerasas) inibindo a replicação dos microorganismos (WHITTEN & GAON, 1998).

Existe grande controvérsia sobre o uso das fluorquinolonas em pacientes pediátricos (PLUMB, 2004) devido aos seus efeitos adversos sobre as cartilagens dos ossos longos. Descreve-se artropatia por erosão da cartilagem articular em cães jovens de crescimento rápido, devendo-se portanto evitar o uso em cães de pequeno e médio porte nos primeiros 8 meses de vida (ANDRADE et al, 2002), e em cães de raças grandes e gigantes durante os primeiros 18 meses de vida (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

2.6.5 - Metronidazol

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

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

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

2.6.6 - Macrolídeos

As drogas pertencentes ao grupo dos macrolídeos incluem a eritromicina, tilosina, espiramicina e alguns novos agentes como a azitromicina. O mecanismo de ação desses compostos está ligado a inibição da síntese protéica bacteriana pela ligação das drogas à porção 50s dos ribossomas bacterianos (ANDRADE et al, 2002).

Em virtude do baixo espectro de ação (maioria dos bacilos gram-negativos e algumas cepas de *Streptococcus* e *Staphylococcus* já apresentam elevado grau de resistência), além dos efeitos adversos gastrointestinais (ANDRADE et al, 2002), drogas como a eritromicina tem uso restrito em pacientes pediátricos (PLUMB, 2004).

Pela sua boa distribuição e concentração nos pulmões, os macrolídeos são indicados para o tratamento de pneumonias bacterianas causadas por microorganismos suscetíveis (JONES, 1987). A tilosina é utilizada com sucesso nas infecções neonatais por *Mycoplasmas* (PLUMB, 2004). Apesar do uso freqüente da Azitromicina em pediatria humana, encontram-se poucos dados na literatura veterinária recomendando seu uso em cães e gatos neonatos.

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

2.6.7 - Lincosamidas

São antibióticos bacteriostáticos representados pela lincomicina e clindamicina, apresentando o mesmo mecanismo de ação dos agentes macrolídeos.

Em virtude da excreção biliar e da circulação enterohepática esses compostos levam a extensa desestabilização da microflora intestinal e enterocolotoxicidade que resultam em graves diarreias (ANDRADE et al, 2002; PLUMB, 2004), apresentando portanto limitada indicação terapêutica para cães e gatos neonatos (BOOTHE & HOSKINS, 1997).

2.6.8 - Agentes β -Lactâmicos

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

Os β -lactâmicos correspondem a classe de antibióticos mais segura e eficaz para o tratamento da maioria das infecções neonatais (PLUMB, 2004).

Deve-se evitar o uso de penicilinas orais na terapêutica neonatal, visto que absorção desses compostos não é previsível (JONES, 1987) como nas administrações parenterais.

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

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

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

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

O Quadro-3 ilustra a posologia sugerida para a maioria das classes de antimicrobianos expostos na presente revisão.

2.6.9 - Associação de Antimicrobianos

Embora exista uma grande tendência em se administrar dois ou mais agentes antimicrobianos simultaneamente, em poucas situações clínicas este tipo de terapia trás algum benefício (JONES, 1987). Dentre as situações que justificam a associação de agentes antibióticos destacam-se às septicemias, infecções mistas, na prevenção ou retardo do aparecimento de resistência bacteriana, para promover sinergismo e aumentar a eficiência terapêutica e para os tratamentos de pacientes imunossuprimidos (ANDRADE et al, 2002). Em alguns casos, a combinação permite a diminuição de cada droga utilizada na terapêutica, reduzindo dessa maneira a incidência e severidade das reações adversas (JONES, 1987).

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

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

Quadro-3: Principais associações de agentes anti-microbianos disponíveis para uso clínico humano e veterinário*.

Efeito	Tipo de Associação	Exemplo
Sinergismo	bactericida+bactericida	Penicilinas+aminoglicosídeos Cefalosporinas+penicilinas Quinolonas+penicilinas Quinolonas+aminoglicosídeos
	bacteriostático+bacteriostático	Sulfa+trimetoprim
	bactericida+bacteriostático	**Cloranfenicol+polimixinas Sulfas+polimixinas
Antagonismo	Bacteriostático+bacteriostático	Lincosamidas+macrolídeos Lincosamidas+cloranfenicol Macrolídeos+cloranfenicol Macrolídeos+tertraciclina
	Bactericida+bacteriostático	Penicilinas+cloranfenicol Penicilinas+tetraciclina Penicilinas+lincosamidas Penicilinas+macrolídeos Cefalosporinas+cloranfenicol Cefalosporinas+lincosamidas Cefalosporinas+macrolídeos

*Adaptado de ANDRADE (2002). ** Não aprovado para o uso em medicina veterinária.

Quadro-4: Terapêutica antimicrobiana sugerida para o tratamento de infecções bacterianas de cães e gatos durante o período neonatal*.

Drogas	Posologia comparada aos adultos	Drogas e posologia sugerida
Penicilinas	Mínimo ajuste, aumento do intervalo de administração	Penicilina-procaína: 24000UI/kg/BID
		Ampicilina sódica: 10-20mg/kg/BID parenteral
		Amoxicilina: 20-25mg/kg/BID
		Amoxicilina-clavulanato: 15mg/kg/BID
Cefalosporinas	Sem alteração na posologia	Cefalexina: 10-30mg/kg/BID ou TID oral
		Cefalotina: 10-30mg/kg/BID ou TID parenteral
		Ceftiofur: 2,5mg/kg/BID parenteral (até 5 dias)
Aminoglicosídeos	Aumento do intervalo de administração	Gentamicina: 2mg/kg/SID parenteral
		Amikacina: 20mg/kg a cada 36-48 hrs
Tetraciclina	Mínimo ajuste	Oxitetraciclina: 10-25mg/kg/BID ou TID
		Doxiciclina: 10mg/kg/SID
Sulfonamidas	Redução da dose, aumento do intervalo de administração	Trimetoprim-Sulfametoxazol: 30mg/kg/SID ou 15mg/kg/BID
		Sulfadiazinas: 30mg/kg/SID
Macrolídeos	Sem alteração na posologia	Tilosina: 5-10mg/kg/BID oral ou parenteral
		Azitromicina: 5-10mg/kg/SID oral
Lincosaminas	Sem alteração na posologia	Clindamicina: 11mg/kg/BID
Metronidazol	Sem alteração na posologia	Metronidazol: 30mg/kg/SID ou 20mg/kg/BID por até 5 dias e manutenção com 10mg/kg/BID

* Adaptado de: MINOVICH (2004); PLUMB (2004); DAVIDSON (2003); KUEHN (2002); STURGESS (2000); JONES (1987).

2.7 - Terapia Adjuvante do Paciente Neonato

Em medicina humana observa-se grande incidência de septicemias infantis relacionadas às bactérias do gênero *Streptococcus*, responsáveis por índices de sobrevivência em torno de 20 a 40% (WEISS & BURCHFIELD, 2004).

Nesse contexto, adjuvantes terapêuticos tem sido desenvolvidos em medicina humana e paulatinamente inseridos na prática veterinária, visando a diminuição das taxas de perdas neonatais.

Nos casos de falha de transferência de imunidade passiva, ocasionadas por alteração na produção láctea materna ou distúrbios de ingestão ou absorção de colostro, encontra-se indicada a transfusão de plasma sanguíneo. Segundo revisões de Barreto & Prestes (2004) a administração 22ml/SC ou oral de soro de cadelas adultas sadias geram boa cobertura imunológica dos filhotes.

O desenvolvimento de probióticos para uso em medicina veterinária representam um grande avanço no campo da terapêutica, especialmente no tratamento das desordens neonatais. Probióticos são definidos como microorganismos ou preparações celulares microbianas que quando ingeridos promovem a saúde e o bem-estar ao hospedeiro (STROMPFOVÁ et al, 2004). Esses compostos encontram-se indicados para a terapia e/ou profilaxia das infecções intestinais de animais neonatos (BIZIULEVICIUS & ZUKAITÉ, 2001).

A maioria das preparações probióticas comerciais são compostas por espécies do gênero *Bacillus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* e leveduras como as do gênero *Saccharomyces*, segundo STROMPFOVÁ et al (2004). Os mesmos autores destacam que bactérias do gênero *Enterococcus faecium*, são as mais freqüentemente utilizadas nos probióticos comerciais, promovendo uma eficiente proteção a doenças causadas por *E. coli*, *Salmonellae* e *Clostridium*.

3.0 - Considerações Finais

A vulnerabilidade do neonato às diversas condições adversas do meio, relacionada a imaturidade dos sistemas compensatórios e regulatórios do organismo, bem como a ineficácia dos mecanismos de defesa intrínsecos ao período inicial do desenvolvimento, fazem dessa categoria animal um tópico especial na terapêutica veterinária, representando um desafio aos médicos veterinários em sua prática clínica.

A despeito das recomendações encontradas na literatura sobre o uso de drogas, ajustes nas dosagens e intervalo entre as administrações, cabe ao médico veterinário, ciente das particularidades apresentadas por filhotes caninos e felinos domésticos, a escolha racional sobre a conduta terapêutica a ser seguida, baseado na etiopatogenia dos processos mórbidos.

Frente ao exposto, deve-se ter em mente que nenhuma droga é absolutamente contra-indicada e que todo fármaco, por mais seguro que seja, apresenta um risco potencial agregado, cabendo ao profissional a função de prever e minimizar as possíveis reações adversas apresentadas por tratamentos específicos, especialmente no tocante à antibioticoterapia.

4.0 - Referências

ANDRADE, S.F. Drogas que Atuam no Sistema Nervoso Periférico. Ed.2. **Manual de Terapêutica Veterinária**, São Paulo: Editora Roca, 2002. p.401-429.

ANDRADE, S.F.; GIUFFRIDA, R.; RIBEIRO, M.G. Quimioterápicos, Antimicrobianos e Antibióticos. Ed.2. **Manual de Terapêutica Veterinária**, São Paulo: Editora Roca, 2002. p.13-58.

ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A. Endoparasitidas e Ectoparasitidas. . Ed.2. **Manual de Terapêutica Veterinária**, São Paulo: Editora Roca, 2002. p.437-476.

ARAUJO, I.S.; POMPERMAYER, L.G.; PINTO, A.S. Metabolismo de Drogas e Terapêutica no Gato: Revisão. **Clínica Veterinária**, ano V, n.27, p.46-53, 2000.

BARRETO, C.S., PRESTES, N.C. Imunidade e Nutrição Neonatal Canina. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v.2, n.5, p.57-60, 2004.

BERNARDI, M.M. Exposição aos Medicamentos Durante o Período Perinatal. In: SPINOSA, H.S., GÓRNIAC, S.L., BERNARDI, M.M. ed.2. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.566-574.

BIZIULEVICIUS, G.A.; ZUKAITE, V. Comparative Studies on Polyferm and Femosorb, Two Oral (Ferment + Sorbent) – Type Preparations Designed for Therapy/Prophylaxis of Intestinal Infections in Animal Neonates. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v.24, p.433-438, 2001.

BLUNDEN, T.S. Neonato: Defectos Congênitos y Mortalidad Neonatal. In: ENGLAND, G.C.W.; SIMPSON, G.M.; HARVEY, M.J. ed.1. **Manual de Reproducción y Neonatología en Pequeños Animales**, Barcelona: Romanyà/Valls, S.A., 2000, p.193-208.

BOOTLE, D. M.; HOSKINS, J.D. Terapia com Drogas e com Componentes Sangüíneos. In: HOSKINS, J.D. ed.2. **Pediatria Veterinária – Cães e Gatos do Nascimento aos Seis Meses**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.33-48.

COWAN, R.H.; JUKKOLA, A.F.; ARANTE-Jr, B.S. Pathophysiologic Evidence of Gentamicin Nephrotoxicity in Neonatal Puppies. **Pediatric Research**, v.14, p.1204-1211, 1980.

DAVIDSON, A.P. Approaches to Reducing Neonatal Mortality in Dogs. **IVIS**, Ithaca, New York, março, 2003. Disponível em <<http://www.ivis.org/puppies>>. Acesso em 10 de janeiro de 2005.

FLORIO, J.C. Absorção, Distribuição, Biotransformação e Eliminação. In: SPINOSA, H.S., GÓRNIAC, S.L., BERNARDI, M.M. ed.2. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.25-40.

JONES, R.L. Special Considerations for Appropriate Antimicrobial Therapy in Neonates. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.17, n.3, p.577-602, 1987.

IRWIN, P.J. Companion Animal Parasitology: A Clinical Perspective. **International Journal for Parasitology**, v.32, p.581-593, 2002.

KUEHN, N.F. A Practical Guide for Drug Therapy in Dogs and Cats. **Michigan Veterinary Specialists**, Southfield: North American Compendiums – Inc. ed.5, 2002.

KUSTRITZ, M.V.R. Common Disorders of the Small Animal Neonate. In: **Annual Conference of the Society for Theriogenology**, 2004, Lexington: Kentucky. p.316-323.

LAROUTE, V.; CHETBOUL, V.; ROCHE, L.; MAUREY, C.; COSTES, G.; POUCHELON, J.L.; DE LA FARGE, F.; BOUSSOUF, M.; LEFEBVRE, H.P.

Quantitative Evaluation of Renal Function in Healthy Beagle Puppies and Mature Dogs. **Research in Veterinary Science – Article in Press**, 2005.

LEE, J.A. Critical Care of the Neonate. In: **Annual Conference of the Society for Theriogenology**, 2004, Lexington: Kentucky. p.326-332.

MACINTIRE, D.K. Pediatric Intensive Care. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v.29, n.4, p.971-988, 1999.

MACINTIRE, D.K.; DROBATZ, K.J.; HASKINS, S.C.; SAXON, W.D. **Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine**, Baltimore: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p.341-352.

McCRACKEN, V.J.; LORENZ, R.G. The Gastrointestinal Ecosystem: A Precarious Alliance Among Epithelium, Immunity and Microbiota. **Cellular Microbiology**, v.3, n.1, p.1-11, 2001.

MASSAT, P.F.M.; ERB, H.N. Perioperative Factors Associated with Puppy Vigor After Delivery by Cesarean Section. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.38, p.90-96, 2002.

McNAMARA, P.J.; ITO, S. Drug Excretion in Breast Milk: Mechanisms, Models, and Drug Delivery Implications for the Infant. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.55, p.615-616, 2003.

MINOVICH, F.G. Neonatología Felina. In: GOBELLO, C. Ed.2 **Temas de Reproducción de Caninos y Felinos por Autores Latinoamericanos**, Buenos Aires: Grafica Latina, 2004. p.129-149.

MOON, P.F.; ERB, H.N.; LUDDERS, J.W.; GLEED, R.D.; PASCOE, P.J. Perioperative Risk Factors for Puppies Delivered by Cesarean Section in the United

States and Canada. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.3, n.4, p.359-368, 2000.

MOORE, P.H.; STURGEES, K. Cuidados del Neonato y de los Animales Jóvenes. In: ENGLAND, G.C.W.; SIMPSON, G.M.; HARVEY, M.J. ed.1. **Manual de Reproducción y Neonatología en Pequeños Animales**, Barcelona: Romanyà/Valls, S.A., 2000, p.209-214.

MUNNICH, A.; LUBKE-BECKER, A. *Escherichia coli* Infections in Newborn Puppies – Clinical and Epidemiological Investigations. **Theriogenology**, v.62, p.562-575, 2004.

PLUMB, D.C. Drugs in Neonates: Principles and Guesses. In: **Annual Conference of the Society for Theriogenology**, 2004, Lexington: Kentucky. p.307-314.

SORRIBAS, C.E. Neonatología Canina. In: GOBELLO, C. Ed.2 **Temas de Reproducción de Caninos y Felinos por Autores Latinoamericanos**, Buenos Aires: Grafica Latina, 2004. p.151-163.

SORRIBAS, C.E. El Cachorro. In: **Reproduccion en los Animales Pequeños**, Buenos Aires: Inter-Médica, 1995. p.126-135.

STROMPFOVÁ, V.; LAUKOVÁ, A.; OUWEHAND, A.C. Selection of Enterococci for Potential Canine Probiotic Additives. **Veterinary Microbiology**, v.100, p.107-114, 2004.

STURGEES, K. Enfermedades Infecciosas de Cachorros Jóvenes e Gatitos. In: ENGLAND, G.C.W.; SIMPSON, G.M.; HARVEY, M.J. ed.1. **Manual de Reproducción y Neonatología en Pequeños Animales**, Barcelona: Romanyà/Valls, S.A., 2000, p.215-224.

VELASCO, A.F.; PAREDES, C.D.; TEMPLETON, J.; STEIGMAN, C.K.; TEMPLETON-Jr, J.M. Intraosseous Infusion of Fluids in the Initial Management of Hypovolemic Shock in Young Subjects. **Journal of Pediatric Surgery**, v.26, n.1, p.4-8, 1991.

WEISS, M.D.; BURCHFIELD, D.J. Adjunct Therapies to Bacterial Sepsis in the Neonate. **Newborn and Infant Nursing Reviews**, v.4, n.1, p.46-50, 2004.

WHITTEM, T.; GAON, D. Principles of Antimicrobial Therapy. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v.28, n.8, p.197-214, 1998.