

**ESTUDO LABORATORIAL DO USO DA CEFOVECINA EM CÃES SADIOS**

**DHEYWID KARLOS MATTOS SILVA**

**ESTUDO LABORATORIAL DO USO DA CEFOVECINA EM CÃES SADIOS**

**DHEYWID KARLOS MATTOS SILVA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal. Área de Concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Braga Laposy

636.708 9 Silva, Dheywid Karlos Mattos.  
S586e Estudo laboratorial do uso da cefovecina em  
cães sadios/ Dheywid Karlos Mattos Silva. –  
Presidente Prudente, 2012.  
27 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) -  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,  
Presidente Prudente, SP, 2012.  
Bibliografia.  
Orientador: Cecília Braga Laposy.

1. Cães. 2. Cefovecina. 3. Função Renal. 4.  
Hematologia. 5. Plaquetas. I. Título.

**DHEYWID KARLOS MATTOS SILVA**

**ESTUDO LABORATORIAL DO USO DA CEFOVECINA EM CÃES SADIOS**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal. Área de Concentração: Fisiopatologia Animal

Presidente Prudente, 01 de outubro de 2012.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Braga Laposy  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente-SP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karina Keller Marques da Costa Flaiban  
Universidade Estadual de Londrina  
Londrina - PR

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosa Maria Barilli Nogueira  
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste  
Presidente Prudente - SP

## ***DEDICATÓRIA***

Dedico este trabalho a todos familiares e amigos que contribuíram para sua conclusão.

## ***AGRADECIMENTOS***

Agradeço a todos os professores e funcionários pela contribuição direta ou indiretamente na conclusão deste trabalho.

*“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário”.*

*(Albert Einstein)*

## RESUMO

### Estudo laboratorial do uso da cefovecina em cães saudáveis

A cefovecina é a mais nova droga semissintética cefalosporina. O fármaco é indicado para tratamento de infecções de pele e do trato urinário. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da terapia com cefovecina sobre os valores do hemograma, distribuição do diâmetro das plaquetas (PDW), contagem plaquetária, hemogasometria, proteínas séricas e sobre a atividade de uréia e creatinina. Foram usados dez cães hígidos (machos n=4; fêmeas n=6), com peso médio de 10,03±3,54 Kg. Os animais permaneceram durante todo o experimento em baias individuais, recebendo ração comercial duas vezes ao dia e água a vontade. Como critérios de inclusão dos animais para o experimento, foram realizados exames clínicos e laboratoriais. Os cães receberam cefovecina sódica (Convenia<sup>®</sup>) subcutânea, na dose de 8mg/Kg e foram acompanhados clínica e laboratorialmente com 1, 2, 3, 7, 14 e 21 dias pós tratamento (dpt). Apesar dos valores permanecerem dentro da faixa de normalidade para a espécie, houve uma diminuição significativa ( $P<0,05$ ) nos valores da proteína sérica, globulinas, hemoglobina e volume globular aos 21(dpt). O diâmetro das plaquetas (PDW), bem como sua contagem diminuíram aos 7 e 21 dias ( $P>0,05$ ), respectivamente. Não houve alterações nas atividades de uréia e creatinina, hemogasometria e valores leucocitários após a administração da cefovecina. Conclui-se que a cefovecina pode ser administrada em cães saudáveis sem causar anormalidades laboratoriais significantes.

**Palavras-chave:** Cães. Cefovecina. Função renal. Hematologia. Plaquetas



## ABSTRACT

### Laboratory evaluation of the use of cefovecin in healthy dogs

Cefovecin is the newest semisynthetic cephalosporin. The drug is indicated for treatment of skin and urinary infections. The aim of this study was to evaluate the influence of cefovecin therapy on the hemogram, platelet distribution width (PDW) and platelet count, blood gas, serum proteins, and on the activity of urea and creatinine. Ten healthy dogs (males n=4; females n=6), average weight of  $10.03 \pm 3.54$  kg were used. The animals were kept in individual cages all over the experiment. The dogs were nourished with a commercial feed ad libitum drinking. The animals were submitted to the clinical and laboratory examinations as an inclusion criterion for the experiment. Sodium cefovecin (Convenia<sup>®</sup>) was subcutaneously administered (8mg/kg) to the dogs. Clinical evaluation and laboratorial analysis was performed prior and at 1, 2, 3, 7, 14 and 21 days post treatment (dpt). Despite to be in accordance with the reference values, a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in total serum protein, globulin, hemoglobin and packed cell volume was observed at the 21 dpt. The platelet distribution width (PDW) and platelet count were increased at seven and 21 days ( $p > 0.05$ ), respectively. No changes in urea and creatinine activities, blood gas and leukocyte values were observed in the dogs after the administration of cefovecin. In conclusion, cefovecin can be administered in healthy dogs without causing significant laboratory abnormalities.

**Keywords:** Dogs. Cefovecin. Renal function. Hematology. Platelet.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	10
1.1 Cefalosporinas.....	10
1.1.1 Farmacocinética.....	13
1.2 Cefovecina Sódica .....	14
1.2.1 Farmacocinética.....	14
REFERÊNCIAS .....	16
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	19

## 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A rotina dermatológica é uma das mais frequentes na clínica de pequenos animais. Segundo Cardoso et al. (2011), as dermatopatias abordadas, tanto primária quanto secundária representam mais de 31% da rotina clínica, sendo as infecções bacterianas as mais frequentes, com aproximadamente 30% da casuística. Além das infecções cutâneas, as doenças do trato urinário vêm logo em seguida, acometendo cerca de 30% dos cães e gatos atendidos. Ishii, Freitas e Arias (2011) verificaram a resistência antimicrobiana através de testes *in vitro* de isolados bacterianos, provenientes de diversos processos infecciosos de cães e gatos. Dos pacientes que já estavam sob tratamento, os antibióticos do grupo das cefalosporinas eram os empregados com maior frequência.

Constantemente as cefalosporinas são empregadas empiricamente no tratamento de infecções o que predispõe ao desenvolvimento de resistência bacteriana, mas pesquisadores ao estudarem a sensibilidade do *S. aureus* frente aos betalactâmicos, demonstraram sensibilidade as cefalosporinas de primeira, terceira e quarta gerações (SPERANÇA; GOMES; PRAZERES, 2010).

### 1.1 Cefalosporinas

Por ser recomendada para o tratamento de diversas patologias, o uso das cefalosporinas vem crescendo na Medicina Veterinária, embora tenha um custo elevado e em muitos casos esse fator se torna limitante para diversos proprietários. (CLIMENI et al., 2009).

Além do uso no tratamento de diversas infecções, fármacos do grupo das cefalosporinas geralmente são os mais empregados em antibioticoprofilaxia cirúrgica, como é o caso da cefazolina em humanos (GUILARDE et al., 2009). Essa cefalosporina de primeira geração também é empregada na terapia de mastite subclínica de vacas em Portugal, que em testes *in vitro*, apresentaram índices superiores a 90% de eficácia contra os agentes etiológicos envolvidos (*Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*) (NUNES et al., 2007). As cefalosporinas também são utilizadas com frequência em pós-operatórios de seres humanos com diferentes faixas etárias, que passaram por procedimentos ortopédicos ou extração de tumores (FANHANI; BELTRÃO, 2011).

As cefalosporinas são antibióticos bactericidas que impedem a síntese da parede do micro-organismo (SPINOSA, 2011). Foi isolada primeiramente em 1948 a partir do fungo marinho *Cephalosporium acremonium*. Esse micro-organismo é capaz de produzir diversos antibióticos semelhantes às penicilinas, mas resistentes à betalactamase além de serem de amplo espectro (ROCHA, 2010). Seu aproveitamento como antibiótico só ocorreu em 1962, com o lançamento da cefalotina (FERREIRA, 1997).

As cefalosporinas são classificadas conforme ordem cronológica de seu desenvolvimento (VADEN; RIVIERE, 2003), sendo atualmente, quatro as suas gerações. Alguns autores incluem as cefamicinas (cefotaxima) às cefalosporinas por apresentarem mecanismos de ação semelhantes (SPINOSA, 2011).

A primeira geração é representada pela cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefadrina e cefalexina (ROCHA, 2010). Os antibióticos desse grupo são empregados com frequência na rotina clínica de pequenos animais, principalmente a cefalexina que é muito utilizada no tratamento de infecções dermatológicas. Já a cefalotina é de grande proveito na profilaxia cirúrgica (RODRIGUES et al., 2007).

Esse grupo possui antibióticos que podem ser administrados pela via oral como é caso da cefalexina (KEMPER et al., 2011), ou injetável, tanto intravenosa (TEIXEIRA et al., 2011) como intramuscular (REZENDE et al., 2001), como é o caso da cefalotina.

O uso às vezes indiscriminado dos antibióticos pode apresentar resistência às bactérias provenientes de diferentes locais do organismo (BASSO et al., 2009; ARIAS et al., 2008; ISHII; FREITAS; ARIAS, 2011). Basso et al. (2009), após realizar lavado traqueobrônquico em cães saudáveis, relataram a cefalotina dentre os antibióticos que mais apresentaram resistência bacteriana. A cefalexina, outra cefalosporina do mesmo grupo também demonstrou 100% de resistência quando Arias et al. (2008) isolaram e testaram suscetibilidade antimicrobiana de feridas traumáticas de cães e gatos, corroborando Ishii; Freitas e Arias, (2011).

A segunda geração das cefalosporinas é representada pelo cefamandol, cefotaxima, que podem ser administrados por via parenteral (intravenoso e intramuscular) e pelo cefaclor, que é exclusivamente oral (SPINOSA, 2011).

As cefalosporinas dessa geração possuem atividade menor que as de primeira geração contra bactérias Gram-positivas e são mais eficazes contra bactérias Gram-negativas exceto o cefaclor (VADEN; RIVIERE, 2003). A maioria das

cefalosporinas desse grupo não são recomendadas para o tratamento de meningites, devido sua deficiência em penetrar a barreira hemato-encefálica em níveis terapêuticos adequados (FERREIRA, 1997).

Como algumas cefalosporinas de primeira geração, antibióticos de segunda geração já apresentam bactérias resistentes, como é o caso do cefaclor, antimicrobiano que apresentou maior resistência durante pesquisa que isolou *E. coli* de águas superficiais e subterrâneas em áreas de produção de suínos (SCHNEIDER; NADVORNY; SCHDMIDT, 2009). No Pará, foram estudados a etiologia e perfil de sensibilidade de bactérias isoladas de ovelhas com mastite e constatou-se que a cefoxitina foi o fármaco que apresentou maior sensibilidade pelos agentes isolados (SILVA et al., 2010).

Já a terceira família das cefalosporinas é representada pela cefotaxima, moxalactama, cefoperazona, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftiofur (VADEN; RIVIERE, 2003), e cefovecina (STEGEMANN et al., 2006a). Essa classe de cefalosporinas possui maior atividade contra os bacilos Gram-negativos aeróbios (ROCHA, 2010), inclusive com certa estabilidade na presença de beta-lactamase (SPINOSA, 2011).

Alguns fármacos da família das cefalosporinas estão sendo associados à discrasias sanguíneas. Um deles é a ceftriaxona, um antimicrobiano pertencente a terceira geração, que foi responsável por induzir anemia hemolítica autoimune em uma mulher de 55 anos após receber o antibiótico pela via endovenosa para tratar uma infecção urinária. Após uma hora da administração, a paciente começou apresentar tremores, agitação leve, palidez e taquicardia. Poucas horas depois, apresentou espasmos musculares, urina de coloração marrom evoluindo para o choque. A terapia empregada foi transfusão sanguínea, corticoterapia e substituição da ceftriaxona. Apesar das medidas adotadas a paciente evoluiu para o óbito 4 dias após o início da reação (ALVES et al., 2011).

A quarta geração das cefalosporinas é a mais recente, sendo representada pelo cefpiroma (ROCHA, 2010) e cefepima (FERREIRA, 1997). Um estudo multicêntrico realizado em hospitais humanos verificou quais antibióticos eram empregados no tratamento da pneumonia, tanto de origem hospitalar como comunitária. Desses, a cefepima foi o agente empregado com maior frequência isolado ou em associação a outros antimicrobianos, e também foi o que apresentou

melhor índice de resolução clínica, em aproximadamente 73% dos casos (MEDEIROS, 1999).

A cefepima foi também responsável por induzir encefalopatia em homens e mulheres com idades entre 55 e 84 anos que receberam de 4 a 8g/dia. Os pesquisadores ainda verificaram que após dois dias do início do tratamento apresentaram sinais clínicos sugestivos de comprometimento neurológico. Alteração da função renal cursou em quase todos os pacientes após início da encefalopatia. A reversão do quadro neurológico ocorreu após a suspensão da droga (BRAGATTI et al., 2005).

A cefpiroma, outra cefalosporina de quarta geração, foi testada e comparada *in vitro* a outras cefalosporinas e seu efeito sobre as enterobactérias, mostrou atividade até 32 vezes superior àquelas de terceira geração, apresentando maior espectro de ação quando comparado às outras cefalosporinas de terceira geração (SADER et al., 1998).

### **1.1.1 Farmacocinética**

A farmacocinética varia pouco entre as cefalosporinas, no que diz respeito à absorção. Por esta razão, podem ser administradas parenteral e/ou oral. Outro fator que também pode influenciar na farmacocinética das cefalosporinas é a ligação à proteína e sua taxa de eliminação renal (ROCHA, 2010). Essas drogas são amplamente distribuídas por todo o organismo e alcançam altas concentrações no sangue, urina, bile, fluido pleural, fluido pericárdico, fluido sinovial, ossos cortical e esponjoso (VADEN; RIVIERE, 2003).

Após a distribuição, há excreção e a principal via de eliminação das cefalosporinas é a renal, sendo o metabolismo hepático muito limitado (ROCHA, 2010). Em seres humanos, a ceftriaxona e a cefoperazona são eliminados principalmente pelo sistema biliar. Já em cães 17% do cefotetan sofre excreção biliar (VADEN; RIVIERE, 2003).

## 1.2 Cefovecina Sódica

Na terceira geração das cefalosporinas está a cefovecina sódica, antibiótico de aplicação única pela via subcutânea para cães e gatos na dose de 8mg/kg (STEGEMANN et al., 2006a) podendo ser repetida após 14 dias, dependendo da necessidade e da intensidade da infecção bacteriana (STEGEMANN et al., 2006b).

O principal diferencial da cefovecina para as outras cefalosporinas é sua alta ligação às proteínas o que lhe permite longo período de ação (STEGEMANN; SHERINGTON; BLANCHFLOWER, 2006c; STEGEMANN et al., 2006a).

A eficácia e a segurança da cefovecina foram comprovadas frente às infecções bacterianas, como foliculites, abscessos e infecções de feridas em 157 cães atendidos em clínicas veterinárias (SIX et al., 2008) quando avaliaram a eficácia e a segurança da cefovecina.

A cefovecina também foi empregada em primatas de zoológico de diferentes espécies como, *Saimiri sciureus*, *Macaca mulatta* e *Macaca fascicularis*, buscando seu efeito prolongado com dose única, com a intenção de reduzir a captura dos animais e por consequência evitar o estresse (PAPP et al., 2010).

### 1.2.1 Farmacocinética

Durante estudos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da cefovecina sódica em cães, foi constatado que ela atinge sua concentração plasmática máxima após 6 horas da aplicação pela via subcutânea atingido 172µg/mL, com sua meia vida 133 horas em média (STEGEMANN; SHERINGTON; BLANCHFLOWER, 2006c).

Estudos semelhantes realizados com gatos, utilizando a mesma dose e via de administração daquelas empregadas em cães, atingiu, após 2 horas da administração, a concentração de 216 µg/mL com sua meia vida plasmática de 175 horas. Embora não tenha verificado, os pesquisadores atribuem essa meia vida de 7 dias também à reabsorção da droga pelos túbulos renais. Cerca de 25% de toda cefovecina eliminada em gatos se dá por via biliar (STEGEMANN et al., 2006b).

Em cães e gatos, a cefovecina possui alta ligação às proteínas plasmáticas, de 98% até valores acima de 99% respectivamente. Nessas espécies o antimicrobiano é eliminado de forma inalterada pelos rins sem sofrer qualquer metabolização hepática. Somente a droga livre é eliminada, fato que contribui para a sua longa ação (WERNICK; MÜNTENER, 2010).

Em outras espécies como as galinhas, a concentração plasmática foi menor, embora a dose empregada tenha sido de 10mg/kg pela via subcutânea, seu pico plasmático chegou a 6 µg/mL após 17 minutos da administração, com meia-vida de 54 minutos. Em iguanas verdes com a mesma dose e via adotadas para galinhas, o pico plasmático foi 35 µg/mL, valor atingido após 20 minutos da administração subcutânea, com meia-vida de 3,5 horas (THUESEN et al., 2009).

A excreção renal da cefovecina em primatas é de 80%, valor superior ao dos cães que pode chegar a 70%. O tempo para o pico plasmático nos macacos ocorre entre 30 minutos e 2 horas após a administração. Nesses animais, a ligação da droga à proteína plasmática foi descrita em níveis de 83,6%. Essa baixa ligação a proteína está relacionada ao clearance da droga que está próxima de 400 a 700 mL/kg/h, o que lhe atribui elevada eliminação e baixa absorção (PAPP et al., 2010).

O mesmo antibiótico, quando aplicado em macacos rhesus teve a concentração média de 79µg/mL e após 57 minutos da administração de 8mg/kg pela via subcutânea (BAKKER et al., 2010). Em primatas, a eliminação da droga também ocorre pela via renal de forma inalterada, pois acredita-se que nessa espécie também não há metabolização hepática (RAABE et al., 2011).

A cefovecina não deve ser utilizada como antibiótico de longa ação em primatas, galinhas e iguanas verde como se preconiza para cães e gatos. Em primatas, além das diferenças em excreção renal, pH urinário e ligação à proteína, a concentração inibitória mínima (MIC) não foi atingida (BAKKER et al., 2010). Para manutenção da MIC em aves e iguanas é necessária uma maior frequência de administração, o que torna a cefovecina inviável quando comparada a outras cefalosporinas (THUESEN et al., 2009).

Devido a ausência de trabalhos demonstrando alterações laboratoriais provocadas pelo uso da cefovecina, esta pesquisa teve por objetivo verificar possíveis variações das funções renais, hematológicas e plaquetárias em decorrência da administração deste fármaco em cães saudáveis.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, V. P. M. et al. Anemia hemolítica autoimune induzida por ceftriaxona: relato de caso e breve revisão da literatura. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 311-315, jul/ago. 2011.
- ARIAS, M. V. B. et al. Identificação da suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de cães e gatos com feridas traumáticas contaminadas e infectadas. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 4, p. 861-874, out/dez. 2008.
- BAKKER, J. et al. Single subcutaneous dosing of ceftiofur in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): a pharmacokinetic study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, n. 5, p. 464-468, 2010.
- BASSO, P. C. et al. Identificação bacteriana e sensibilidade antimicrobiana do fluido de lavagem traqueobrônquica de cães saudáveis e doentes. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 3, p. 947-954, jul/set. 2009.
- BRAGATTI, J. A. et al. Encefalopatia induzida por cefepime: achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 87-92, mar. 2005.
- CARDOSO, M. J. L. et al. Dermatopatias em cães: revisão de 257 casos. **Archives of Veterinary Science**, v. 16, n. 2, p. 66-74, 2011.
- CLIMENI, B. S. O. et al. Cefalosporinas: sua origem, uso e função em animais de grande e pequeno porte. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 7, n. 12, jan. 2009.
- FANHANI, H. R.; BELTRÃO, L. Uso inadequado das cefalosporinas e a atuação da comissão de controle de infecção hospitalar. **Sábios: Revista de Saúde e Biologia**, Campo Mourão, v. 6, n. 3, p. 70-82, set/dez. 2011.
- FERREIRA, F. M. Classes de antibióticos. In: FERREIRA, F. M. **Antibioticoterapia em pequenos animais**. São Paulo: Ícone, 1997.
- GUILARDE, A. O. et al. Avaliação da antibioticoprofilaxia cirúrgica em hospital universitário. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 38, n. 3, p. 179-185, jul/set. 2009.
- ISHII, J. B.; FREITAS, J. C.; ARIAS, M. V. B. Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 533-537, jun. 2011.
- KEMPER, B. et al. Consequências do trauma pélvico em cães. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 12, n. 2, p. 311-321, abr/jun. 2011.

- MEDEIROS, E. A. S. Tratamento de pneumonia em pacientes hospitalizados – resultado de um estudo clínico multicêntrico utilizando uma cefalosporina de quarta geração (cefepima). **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 2-8, jan/mar. 1999.
- NUNES, S. F. et al. Perfil de susceptibilidade a antibióticos de agentes etiológicos de mastite subclínica bovina em Portugal. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, v. 102, n. 563-564, p. 275-280, 2007.
- PAPP, R. et al. Pharmacokinetics of cefovecin in Squirrel Monkey (*Saimiri sciureus*), Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*), and Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 49, n. 6, p. 805-808, nov. 2010.
- RAABE, B. M. et al. Pharmacokinetics of cefovecin in Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*), Olive Baboons (*Papio anubis*), and Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 50, n. 3, p. 389-395, mai. 2011.
- REZENDE, C. M. F. et. al. Estudo experimental do poliuretano de óleo de mamona (*Ricinus communis*) como substituto parcial do tendão calcâneo comum em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 6, p. 695-700, dez. 2001.
- ROCHA, H. Cefalosporinas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- RODRIGUES, P. R. C. et al. O uso das cefalosporinas na clínica de pequenos animais: breve revisão. **Veterinária em Foco**, Canoas, v. 4, n. 2, p. 143-158, jan/jun. 2007.
- SADER, H. S. et al. Atividade antimicrobiana *in vitro* da cefpiroma em comparação com outros beta-lactâmicos de amplo espectro contra 804 amostras clínicas de nove hospitais brasileiros. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 283-288, 1998.
- SCHNEIDER, R. N.; NADVORNY, A.; SCHMIDT, V. Perfil de resistência antimicrobiana de isolados de *Escherichia coli* obtidos de águas superficiais e subterrâneas, em áreas de produção de suínos. **Revista Biotemas**, Florianópolis, v. 22, n. 3, p. 11-17, set. 2009.
- SILVA, N. S. et al. Etiologia e perfil de sensibilidade de bactérias isoladas de ovelhas com mastite na região nordeste do estado do Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 12, p. 1043-1048, dez. 2010.
- SIX, R. et al. Efficacy and safety of cefovecin in treating bacterial folliculitis, abscesses, or infected wounds in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 3, p. 433-439, ago. 2008.

SPERANÇA, P. A.; GOMES, A. da S.; PRAZERES, C. M. R. Sensibilidade do *S. aureus* aos betalactâmicos e glícopéptídeos: estudo in vitro. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, Camaragibe, v. 10, n. 4, p. 39-44, out/dez. 2010.

SPINOSA, H. S. Antibióticos que interferem na Síntese da Parede Celular: Betalactâmicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

STEGEMANN, M. R. et al. Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in europe and north america. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 50, n. 7, p. 2286-2292, jul. 2006a.

STEGEMANN, M. R. et al. Pharmacokinetics of cefovecin in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 6, p. 513-524, dez. 2006b.

STEGEMANN, M. R.; SHERINGTON, J.; BLANCHFLOWER, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamisc of cefovecin in dogs. **Journal of Journal of Exotic Pet Medicine Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 6, p. 501-511, dez. 2006c.

TEIXEIRA, M. W. et al. Utilização do anel metálico *unitary anastomotic device* (UAD) e da técnica convencional de sutura para anastomose da artéria carótida experimentalmente em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 503-511, 2011.

THUESEN, L. R. et al. Selected pharmacokinetic parameters for cefovecin in hens and green iguanas. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 6, p. 613-617, dez. 2009.

VADEN, S. L.; RIVIERE, J. E. Penicilinas e antibióticos beta-lactâmicos. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

WERNICK, M. B.; MÜNTENER, C. R. Cefovecin: a new long-acting cephalosporin. **Journal of Exotic Pet Medicine**. v. 19, n. 4, p. 317-322, out. 2010.

## 2. ARTIGO CIENTÍFICO\*

### **Estudo laboratorial do uso de cefovecina em cães sadios** **Laboratory evaluation of the use of cefovecin in healthy dogs**

D. K. M. Silva<sup>1</sup>, J. N. Pessoto<sup>2</sup>, C. B. Laposy<sup>3\*</sup>

1 Mestre em Ciência Animal – Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente – SP.

2 Discente da Medicina Veterinária – Universidade do Oeste Paulista-Unoeste, Presidente Prudente-SP.

3 Professora do Mestrado em Ciência Animal - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente – SP. Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Unoeste. Rod. Raposo Tavares Km 572, Bairro Limoeiro. 19075-175, Presidente Prudente, SP. Tel.: 55183229-2066. FAX: 553229-2076. \*e-mail: claposy@unoeste.br.

#### **RESUMO**

A cefovecina é a mais nova droga semissintética cefalosporina. O fármaco é indicado para tratamento de infecções de pele e do trato urinário. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da terapia com cefovecina sobre os valores do hemograma, distribuição do diâmetro das plaquetas (PDW), contagem plaquetária, hemogasometria, proteínas séricas e sobre a atividade de uréia e creatinina. Foram usados dez cães hígdios (machos n=4; fêmeas n=6), com peso médio de 10,03±3,54 Kg. Os animais permaneceram durante todo o experimento em baias individuais, recebendo ração comercial duas vezes ao dia e água a vontade. Como critérios de inclusão dos animais para o experimento, foram realizados exames clínicos e laboratoriais. Os cães receberam cefovecina sódica (Convenia®) subcutânea, na dose de 8mg/Kg e foram acompanhados clínica e laboratorialmente com 1, 2, 3, 7, 14 e 21 dias pós tratamento (dpt). Apesar dos valores permanecerem dentro da faixa de normalidade para a espécie, houve uma diminuição significativa (P<0,05) nos valores da proteína sérica, globulinas, hemoglobina e volume globular aos 21(dpt). O diâmetro das plaquetas (PDW), bem como sua contagem diminuíram aos 7 e 21 dias (P>0,05), respectivamente. Não houve alterações nas atividades de uréia e creatinina, hemogasometria e

---

\* Artigo escrito respeitando as normas da revista Arquivos de Medicina Veterinária e Zootecnia.

32 valores leucocitários após a administração da cefovecina. Conclui-se que a cefovecina pode  
33 ser administrada em cães saudáveis sem causar anormalidades laboratoriais significantes.

34 Palavras-chave: cães, cefovecina, função renal, hematologia, plaquetas

35

### 36 **ABSTRACT**

37 Cefovecin is the newest semisynthetic cephalosporin. The drug is indicated for treatment of  
38 skin and urinary infections. The aim of this study was to evaluate the influence of cefovecin  
39 therapy on the hemogram, platelet distribution width (PDW) and platelet count, blood gas,  
40 serum proteins, and on the activity of urea and creatinine. Ten healthy dogs (males n=4;  
41 females n=6), average weight of  $10.03 \pm 3.54$  kg were used. The animals were kept in  
42 individual cages all over the experiment. The dogs were nourished with a commercial feed ad  
43 libitum drinking. The animals were submitted to the clinical and laboratory examinations as  
44 an inclusion criterion for the experiment. Sodium cefovecin (Convenia<sup>®</sup>) was subcutaneously  
45 administered (8mg/kg) to the dogs. Clinical evaluation and laboratorial analysis was  
46 performed prior and at 1, 2, 3, 7, 14 and 21 days post treatment (dpt). Despite to be in  
47 accordance with the reference values, a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in total  
48 serum protein, globulin, hemoglobin and packed cell volume was observed at the 21 dpt. The  
49 platelet distribution width (PDW) and platelet count were increased at seven and 21 days  
50 ( $p > 0.05$ ), respectively. No changes in urea and creatinine activities, blood gas and leukocyte  
51 values were observed in the dogs after the administration of cefovecin. In conclusion,  
52 cefovecin can be administered in healthy dogs without causing significant laboratory  
53 abnormalities.

54 Keywords: dogs, cefovecin, renal function, hematology, platelet

55

### 56 **INTRODUÇÃO**

57 A rotina dermatológica é uma das mais frequentes na clínica de pequenos animais.  
58 Levantamentos realizados demonstram que as dermatopatias tanto primárias quanto  
59 secundárias representam mais que 31% do atendimento clínico (Cardoso *et al.*, 2011). Além  
60 das infecções cutâneas, as doenças do trato urinário vêm logo em seguida na casuística  
61 clínica, acometendo cerca de 30% dos cães e gatos (Ishii *et al.*, 2011).

62 As cefalosporinas são classificadas em “gerações”, segundo características e ordem  
63 cronológica de sua síntese, sendo atualmente quatro. Seu uso em medicina veterinária vem se  
64 ampliando, embora o alto custo do tratamento seja ainda um fator limitante. De modo geral,

65 estes antimicrobianos têm características farmacocinéticas semelhantes às penicilinas  
66 (Spinosa, 2011).

67 Na terceira geração das cefalosporinas está a cefovecina sódica, antibiótico de aplicação única  
68 pela via subcutânea para em cães e gatos na dose de 8mg/kg (Stegemann *et al.*, 2006a) ou  
69 podendo ser repetida 14 dias depois dependendo da necessidade conforme a infecção  
70 bacteriana (Stegemann *et al.*, 2006b).

71 O principal diferencial da cefovecina para as outras cefalosporinas é sua alta ligação às  
72 proteínas, o que lhe permite longo período de ação (Stegemann *et al.*, 2006c; Stegemann *et*  
73 *al.*, 2006b). A cefovecina também foi empregada em primatas de zoológico a fim de buscar  
74 um efeito prolongado com uma única dose, com a intenção de reduzir a captura dos animais e  
75 por consequência evitar o estresse (Papp *et al.*, 2010).

76 Devido a escassez de trabalhos que demonstram os efeitos colaterais provocados pela  
77 cefovecina, esta pesquisa tem por objetivo verificar possíveis alterações renais, hematológicas  
78 e plaquetárias provocadas pela terapia com este fármaco em cães.

79

## 80 MATERIAL E MÉTODOS

81 O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob o protocolo  
82 número 702/2011.

83 Foram utilizados dez cães adultos, sem raça definida, pesando em média  $10,03\text{Kg} \pm 3,54$   
84 sendo 4 machos e 6 fêmeas, clinicamente hígidos, provenientes do canil da instituição de  
85 origem. Adotaram-se como critérios de inclusão a realização de exame físico, hemograma  
86 com pesquisa de hematozoários, dosagens de uréia e creatinina séricas e hemogasometria. Os  
87 animais permaneceram durante todo o experimento em baias individuais, recebendo ração  
88 comercial duas vezes ao dia e água a vontade.

89 Após a avaliação, os cães receberam a cefovecina sódica (Convenia, Laboratórios Pfizer  
90 LTDA, Guarulhos/SP, Brasil) na dose de 8mg/Kg, pela via subcutânea, dose única e foram  
91 avaliados clinicamente uma vez ao dia sempre antes da coleta sanguínea e laboratorialmente  
92 durante 21 dias. As coletas foram divididas em sete momentos, sendo, M0 (basal), M1 (24h),  
93 M2 (48h), M3 (72h), M4 (7 dias), M5 (14 dias) e M6 (21 dias). Para a realização da  
94 hemogasometria ( pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub> - Hemogasômetro Cobas–Roche Diagnóstica Brasil  
95 S.A., São Paulo/SP-Brasil), bem como dosagem de sódio e potássio, amostras de sangue  
96 venoso foram colhidas da veia cefálica e transferidos para uma seringa de plástico contendo  
97 0,1mL de heparina sódica. Para avaliação da função renal foi realizada a dosagem de uréia,  
98 creatinina, proteína sérica total (PST) e albumina por analisador bioquímico colorimétrico

99 modelo Quick Lab II (Drake Eletrônica e Comércio, São José do Rio Preto/SP-Brasil),  
 100 utilizando-se kits de reagentes específicos para cada análise (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa  
 101 Santa/MG - Brasil). O hemograma, com contagem e determinação do diâmetro das plaquetas  
 102 (PDW) foi feito por analisador hematológico modelo POCH-100IV DIFF (Sysmex do Brasil  
 103 Indústria e Comércio LTDA, Curitiba/PR-Brasil).

104 Os dados considerados paramétricos foram avaliados pela análise de variância de medidas  
 105 repetidas. Posteriormente, aqueles valores que passaram pelas premissas desta análise foram  
 106 submetidos ao teste de Tukey, com grau de significância de 5%, utilizando o programa  
 107 GraphPad InStat ( Ayres *et al.*, 2007).

108

## 109 RESULTADOS

110 Com relação aos valores bioquímicos para função renal, não houve diferenças significativas,  
 111 permanecendo dentro dos valores normais entre os momentos estudados (Tab. 1).

112 A PST diminuiu alcançou seu valor mais baixo aos 21 dias após a administração da  
 113 cefovecina ( $P < 0,05$ ). Com 48 horas da aplicação da cefovecina, os valores médios de  
 114 albumina diminuíram significativamente. Os valores das globulinas diminuíram ( $P < 0,05$ ) a  
 115 partir das 72 horas da aplicação, chegando aos valores mais baixos ao término do  
 116 experimento. A relação albumina/globulinas (A/G) não sofreu mudanças significativas com a  
 117 administração da cefovecina (Tab. 1).

118 Tabela 1.: Valores médios  $\pm$ desvios-padrões de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), proteína  
 119 sérica total (g/dL), albumina (g/dL) e globulinas (g/dL) de 10 cães com terapia de cefovecina  
 120 durante 21 dias. Intervalo fisiológico segundo Kaneko *et al.*, 2008.

Momentos	Uréia	Creatinina	PST	Albumina	Globulinas	A/G
M0 (basal)	31,9 $\pm$ 5,7	0,9 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 1,6	2,5 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 1,2	0,41
M1(24 h)	28,8 $\pm$ 6,3	0,9 $\pm$ 0,1	8,0 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 1,6	0,45
M2 (48h)	30,3 $\pm$ 5,1	1,0 $\pm$ 0,2	7,7 $\pm$ 0,3*	2,4 $\pm$ 0,4 $\blacklozenge$	5,3 $\pm$ 1,5	0,45
M3 (72h)	32,2 $\pm$ 5,5	1,0 $\pm$ 0,3	7,8 $\pm$ 1,4*	2,6 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 1,8*	0,50
M4 (7d)	28,7 $\pm$ 7,5	1,0 $\pm$ 0,2	7,8 $\pm$ 1,3*	2,6 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 1,6*	0,50
M5 (14d)	30,4 $\pm$ 4,7	1,0 $\pm$ 0,2	7,8 $\pm$ 1,3*	2,8 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 1,7*	0,54
M6 (21d)	30,4 $\pm$ 6,4	1,0 $\pm$ 0,2	7,4 $\pm$ 1,3*	2,6 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 1,6*	0,53
Valor normal	21-60	0,5-1,5	5,4-8,0	2,1-4,3	2,3-5,2	0,5-1,7

121 \* $p < 0,05 \times M0$   $\blacklozenge p < 0,05 \times M5$  \* $p < 0,05 \times M0$

122 As variáveis hemogasométricas permaneceram sem alterações significativas ao longo do  
 123 tempo ( $P > 0,05$ ) (Tab. 2).

124 Tabela 2.: Valores médios  $\pm$ desvios-padrões de pressão de gás carbônico - pCO<sub>2</sub> (mmHg),  
 125 pressão de oxigênio - pO<sub>2</sub> (mmHg), pH, bicarbonato- HCO<sub>3</sub> (mmol/L) de 10 cães com terapia  
 126 de cefovecina durante 21 dias. Intervalo fisiológico segundo Rocco, 2009.

Momentos	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	pH	HCO <sub>3</sub>
M0 (basal)	31,8 $\pm$ 5,4	38,9 $\pm$ 9,5	7,30 $\pm$ 0,02	16,9 $\pm$ 2,6
M1 (24h)	30,8 $\pm$ 7,5	39,0 $\pm$ 5,0	7,32 $\pm$ 0,04	15,6 $\pm$ 3,2
M2 (48h)	30,5 $\pm$ 5,6	40,2 $\pm$ 7,7	7,33 $\pm$ 0,02	15,8 $\pm$ 3,2
M3 (72h)	29,2 $\pm$ 7,2	35,9 $\pm$ 3,4	7,32 $\pm$ 0,02	14,7 $\pm$ 3,6
M4 (7d)	32,9 $\pm$ 7,0	39,1 $\pm$ 5,4	7,32 $\pm$ 0,01	17,0 $\pm$ 3,8
M5 (14d)	27,7 $\pm$ 6,0	42,3 $\pm$ 5,0	7,32 $\pm$ 0,02	14,1 $\pm$ 2,9
M6 (21d)	28,4 $\pm$ 5,6	39,9 $\pm$ 8,2	7,35 $\pm$ 0,02	15,4 $\pm$ 3,3
Valor normal	32,0-49,0	24,0-48,0	7,33-7,40	20,0-29,0

127

128 No eritrograma, verificou-se uma diminuição significativa dos valores de hemoglobina e  
 129 volume globular nas primeiras 48 horas da aplicação, quando confrontados aos números  
 130 obtidos aos 21 dias (Tab. 3).

131 Tabela 3.: Valores médios  $\pm$ desvios-padrões de hemácias ( $\times 10^6$ ), hemoglobina (g/dL), volume  
 132 globular - VG (%), volume corpuscular médio -VCM (fl) e concentração de hemoglobina  
 133 corpuscular média - CHCM (%) de 10 cães com terapia de cefovecina durante 21 dias.  
 134 Intervalo fisiológico segundo Jain, 1993.

Momentos	Hemácias	Hb	VG	VCM	CHCM
M0 (basal)	7,1 $\pm$ 1,3	14,7 $\pm$ 2,0*	44,6 $\pm$ 6,1*	63,2 $\pm$ 5,6	33,0 $\pm$ 1,4
M1(24 h)	5,9 $\pm$ 2,2	14,5 $\pm$ 2,1*	43,7 $\pm$ 6,0*	63,3 $\pm$ 5,5	33,5 $\pm$ 1,5
M2 (48h)	6,9 $\pm$ 1,3	14,4 $\pm$ 2,1*	43,0 $\pm$ 6,2*	62,2 $\pm$ 5,6	33,6 $\pm$ 1,6
M3 (72h)	6,8 $\pm$ 1,2	14,2 $\pm$ 1,8	42,2 $\pm$ 5,3	62,2 $\pm$ 5,5	33,4 $\pm$ 1,3
M4 (7d)	6,8 $\pm$ 1,2	14,2 $\pm$ 2,2	42,1 $\pm$ 6,3*	62,1 $\pm$ 5,4	33,7 $\pm$ 1,2
M5 (14d)	6,9 $\pm$ 1,3	14,6 $\pm$ 2,6*	43,3 $\pm$ 7,3	62,6 $\pm$ 5,0	33,7 $\pm$ 1,2
M6 (21d)	6,4 $\pm$ 1,3	13,6 $\pm$ 2,7	39,9 $\pm$ 7,7	62,7 $\pm$ 4,6	33,9 $\pm$ 1,0
Valor normal	5,5-8,5	12,0-18,0	37,0-55,0	60,0-77,0	31,0-36,0

135 \*p<0,05xM6

136

137 No leucograma, não houve alteração significativa, embora os valores de leucócitos totais,  
 138 neutrófilos, linfócitos e eosinófilos tenham diminuído após 21 dias da administração do  
 139 antimicrobiano (Tab. 4).

140

141

142

143



144 Tabela 4.: Valores médios  $\pm$  desvios-padrões de leucócitos totais ( $10^3/\mu\text{L}$ ), neutrófilos  
 145 ( $10^3/\mu\text{L}$ ), linfócitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ), monócitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) e eosinófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) de 10 cães com  
 146 terapia de cefovecina durante 21 dias. Intervalo fisiológico segundo Jain, 1993.

Momentos	Leucócitos totais	Neutrófilos	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos
M0 (basal)	13,59 $\pm$ 4,45	7,45 $\pm$ 2,72	4,31 $\pm$ 3,51	0,65 $\pm$ 3,93	0,11 $\pm$ 0,60
M1 (24h)	13,69 $\pm$ 3,56	7,05 $\pm$ 3,00	4,12 $\pm$ 3,30	0,80 $\pm$ 4,39	0,15 $\pm$ 0,84
M2 (48h)	13,97 $\pm$ 4,61	7,60 $\pm$ 2,87	4,09 $\pm$ 3,12	0,82 $\pm$ 3,04	0,14 $\pm$ 0,86
M3 (72h)	14,17 $\pm$ 5,26	7,65 $\pm$ 2,87	2,85 $\pm$ 3,74	0,88 $\pm$ 4,37	0,15 $\pm$ 0,91
M4 (7d)	13,21 $\pm$ 4,78	6,58 $\pm$ 2,17	2,85 $\pm$ 1,73	0,87 $\pm$ 6,29	0,19 $\pm$ 2,18
M5 (14d)	12,36 $\pm$ 5,02	6,13 $\pm$ 1,65	4,27 $\pm$ 4,28	0,59 $\pm$ 2,10	0,12 $\pm$ 0,57
M6 (21d)	11,61 $\pm$ 5,96	6,28 $\pm$ 2,21	3,90 $\pm$ 3,77	0,66 $\pm$ 3,86	0,67 $\pm$ 0,31
Valor normal	6,00 – 17,00	3,00 – 11,50	1,00 – 4,80	0,15 – 1,35	0,10 – 1,25

147

148 A partir do terceiro dia da aplicação da cefovecina, o diâmetro plaquetário aumentou  
 149 ( $P>0,05$ ). Aos 21 dias da administração, houve um aumento na quantidade de plaquetas,  
 150 quando confrontado ao momento basal (M0). Porém esta elevação não foi significativa e  
 151 encontrava-se dentro dos valores normais para a espécie (Tab. 5)

152 Tabela 5: Valores médios  $\pm$ desvios-padrões plaquetas ( $\text{mm}^3$ ) e diâmetro das plaquetas (PDW  
 153 fL) de 10 cães com terapia de cefovecina durante 21 dias. Intervalo fisiológico segundo  
 154 Meyer e Harvey, 2004.

155

Momentos	Plaquetas	PDW
M0 (basal)	313,1 $\pm$ 169,4	12,4 $\pm$ 1,3
M1(24 h)	270,9 $\pm$ 139,6	12,5 $\pm$ 1,1
M2 (48h)	308,8 $\pm$ 129,2	12,0 $\pm$ 1,1
M3 (72h)	311,4 $\pm$ 143,9	13,1 $\pm$ 2,3
M4 (7d)	310,6 $\pm$ 180,4	13,9 $\pm$ 2,8
M5 (14d)	278,7 $\pm$ 156,7	13,1 $\pm$ 1,1
M6 (21d)	320,6 $\pm$ 194,4	13,2 $\pm$ 2,7
Valor normal	200,0-500,0	6,7-11,1

156

## 157 DISCUSSÃO

158 A administração da cefovecina na dose recomendada pelo fabricante não alterou os níveis de  
 159 uréia e creatinina para valores acima dos normais. Assim como outros antibióticos -  
 160 lactâmicos, a cefovecina é eliminada primariamente pela via renal (Stegemann *et al.*, 2006c).  
 161 Para apresentar efeito tóxico sobre o túbulo proximal, é necessário administrar 100 vezes a  
 162 dose recomendada a fim de produzir nefropatia. O potencial nefrotóxico das cefalosporinas é  
 163 incrementado quando associada aos aminoglicosídeos (Vaden e Riviere, 2003).

164 A concentração de proteína plasmática reflete o equilíbrio entre a concentração intra e  
 165 extravascular (Thomas, 2000). O fármaco provocou a redução das proteínas séricas totais, das

166 globulinas e albumina como também verificado com outras cefalosporinas de segunda e  
167 terceira geração, mas que não chegou a desenvolver hipoproteinemia nos animais. Nesses  
168 carnívoros domésticos, a cefovecina possui alta ligação (98%) às proteínas plasmáticas, sendo  
169 eliminado de forma inalterada pelos rins sem sofrer qualquer metabolização hepática.  
170 Somente a droga livre é eliminada, fato que contribui para a sua longa ação (Wernick e  
171 Müntener, 2010).

172 Durante estudos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da cefovecina sódica em cães  
173 foi constatado que ela atinge sua concentração plasmática máxima após 6 horas da aplicação  
174 pela via subcutânea atingindo  $172\mu\text{g/mL}$  com sua meia vida de 133 horas. (Stegemann *et al.*,  
175 2006c).

176 Estudos semelhantes realizados com gatos, utilizando a mesma dose e via de administração  
177 empregadas em cães, a cefovecina atingiu  $216\mu\text{g/mL}$  após 2 horas da administração, com sua  
178 meia vida plasmática de 175 horas. Embora não tenha verificado, os pesquisadores atribuem  
179 essa meia vida de 7 dias também à reabsorção da droga pelos túbulos renais. Sabe-se que 25%  
180 de toda cefovecina excretada em gatos ocorre por via biliar (Stegemann *et al.*, 2006b).

181 Com relação ao eritrograma, pode-se verificar uma diminuição dos valores de hemoglobina e  
182 volume globular, mas sem causar anemias. Segundo Andrade e Giuffrida (2008), a maioria  
183 das cefalosporinas é bem tolerada, porém há relatos de anemias causadas por múltiplos  
184 mecanismos em cães, incluindo anemia hemolítica imunomediada e depressão medular  
185 (Gossett, 2000). Cães que apresentam baixa quantidade de potássio eritrocitário são mais  
186 suscetíveis a desenvolver esta forma de anemia. Já a depressão medular, embora previsível, é  
187 limitante e reversível (Vaden e Riviere, 2003).

188 A cefovecina, neste estudo, não ocasionou alterações significativas na quantidade e no  
189 diâmetro das plaquetas. Durante todo o período experimental, os animais não apresentaram  
190 hemorragias ou alterações sugestivas de comprometimento das funções plaquetárias.

191

## 192 **CONCLUSÃO**

193 Sendo assim, pode-se concluir que a cefovecina em dose única pode ser administrada em cães  
194 hígdos sem ocasionar importantes alterações laboratoriais. Porém, novos estudos são  
195 necessários para avaliar o efeito da droga em cães anêmicos, apresentando enteropatias,  
196 hemorragias, queimaduras graves ou insuficiência hepática.

197

198

199

200

201 **REFERÊNCIAS**

- 202 ANDRADE, S.F.; GIUFFRIDA, R. Quimioterápicos Antimicrobianos e Antibióticos. In.:  
203 ANDRADE, S.F. *Manual de Terapêutica Veterinária*, São Paulo: Roca, 2008.p.38-39.
- 204 AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. BIOESTAT – *Aplicações*  
205 *estatísticas nas áreas das ciências biomédicas*. Ong Mamiraua, Belém, 2007.364p.
- 206 BAKKER, J.; THUESEN, L. R.; BRASKAMP, G. *et al.* Single subcutaneous dosing of  
207 cefovecin in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): a pharmacokinetic study. *J.Vet.*  
208 *Pharmacol.Therap.*, v.34, n.5, p.464-468, 2011.
- 209 CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MELUSSI, M. *et al.* Dermatopatias em cães:  
210 revisão de 257 casos. *A.V.S.*, v.16, n.2, p.66-74, 2011.
- 211 GOSSET, K.A. Anemias associated with drugs and chemicals. In.: FELDMAN, B.F.; ZINKL,  
212 J.G.; JAIN, N.(Eds). *Schalm's Veterinary Hematology*. Baltimore: Lippincott Williams &  
213 Wilkins, 2000. p.185-189.
- 214 JAIN, N.C. *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.417
- 215 KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*.  
216 San Diego: Academic Press, 2008. 916p.
- 217 MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and*  
218 *Diagnosis*. 3 ed. St Louis:Saunders, 2004.351p.
- 219 PAPP, R.; POPOVIC, A.; KELLY, N. *et al.* Pharmacokinetics of Cefovecin in Squirrel  
220 Monkey (*Saimiri sciureus*), Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*), and Cynomolgus Macaques  
221 (*Macaca fascicularis*).*J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* v.49, n.6, p.805-808, 2010.
- 222 RAABE, B.M.; LOVAGLIO, J.; GROVER, G.S. *et al.* Pharmacokinetics of Cefovecin in  
223 Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*), Olive Baboons (*Papio anubis*), and Rhesus  
224 Macaques (*Macaca mulatta*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, v.50 n.3, p.389-395, 2011.
- 225 ROCCO, L.C.M. *Guia Prático para coleta e interpretação de exames laboratoriais em cães e*  
226 *gatos*. São Caetano do Sul. Interbook, 2009. 216p.
- 227 SPINOSA, H.S. Antibióticos que interferem na Síntese da Parede Celular: Betalactâmicos In:  
228 SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia Aplicada à Medicina*  
229 *Veterinária*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.442-449.
- 230 STEGEMANN, M.R.; PASSMORE, C.A.; SHERINGTON, J. *et al.* Antimicrobial Activity  
231 and Spectrum of Cefovecin, a New Extended-Spectrum Cephalosporin, against Pathogens  
232 Collected from Dogs and Cats in Europe and North America. *Antimicrob. Agents Chemother.*,  
233 v.50, n.7, p.2286-2292, 2006 (a).

- 234 STEGEMANN, M.R.; SHERINGTON, J.; COATI, N. *et al.* Pharmacokinetics of cefovecin  
235 in cats. *J. Vet. Pharmacol.Therap.*, v.29, n.6, p.513-524, 2006 (b).
- 236 STEGEMANN, M.R.; SHERINGTON, J; BLANCHFLOWER, S. Pharmacokinetics and  
237 pharmacodynamisc of cefovecin in dogs. *J. Vet. Pharmacol.Therap.*, v.29, n.6, p.501-511,  
238 2006 (c).
- 239 THOMAS, J.S. Overview of plasma proteins. In.: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.  
240 (Eds.). *Schalm's Veterinary Hematology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.  
241 p.891-898.
- 242 THUESEN, L.R.; BERTELSEN, M.F. BRIMER, L. *et al.* Selected pharmacokinetic  
243 parameters for Cefovecin in hens and Green iguanas. *J. Vet. Pharmacol.Therap.*, v. 32, n.6,  
244 p.613-617, 2009.
- 245 VADEN, SL.; RIVIERE, JE. 2003. Penicilinas e Antibióticos Betalactâmicos. In.: ADAMS,  
246 H.R.(Eds). *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,  
247 2003. p.683.
- 248 WERNICK, M.B.; MÜNTENER, C.R. Cefovecin: a new long-acting cephalosporin. *J.Exot.*  
249 *Pet. Med.*, v.19, n.4, p.317-322, 2010.
- 250 WU, M.T.; PEI, S.N. Development of cephradine-induced acquired factor V inhibitors: a case  
251 report. *The Annals of Pharmacotherapy*. v.44, p.1673-1677, 2010.