

## ANTIBIOTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE PEQUENOS ANIMAIS

*(Antibiotic therapy in the treatment of bacterial infections of the small animal central nervous system)*

Rafaela Scheer BING\* ; Paula Cristina Sieczkowski  
GONZALEZ; Márcio Poletto FERREIRA

Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAVET/FRGS).  
Av. Bento Gonçalves, 9090, Bairro Agronomia, Porto Alegre, RS. CEP: 91540-000.

\*E-mail: [bingrafaela@gmail.com](mailto:bingrafaela@gmail.com)

### RESUMO

Infecções no sistema nervoso central (SNC) são menos prevalentes do que em outros órgãos e o tratamento é desafiador. Entre os fatores que tornam o tratamento de infecções bacterianas complicado nesse tecido, destacam-se o fato do mesmo ser envolto pela barreira hematoencefálica, além da dificuldade de obter resultados positivos ao tentar isolar o agente causador por meio de punção de líquido cefalorraquidiano (LCR). Objetiva-se, nesse trabalho, documentar os principais antibióticos utilizados para tratar infecções bacterianas no sistema nervoso central e a interação com a barreira hematoencefálica (BHE). Os antibióticos com ótima penetração na BHE são: trimetoprim, sulfonamidas, metronidazol e cloranfenicol com penetração intermediária são: oxacilinas, penicilinas, ceftriaxone, moxalactam, tetraciclina e carbenicilina; e com pequena penetração são: aminoglicosídeos, cefalosporinas de primeira geração e clindamicina. É fundamental para a escolha do antibiótico mais adequado para cada caso conhecer características da barreira hematoencefálica, além de determinar a farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos e seus principais agentes etiológicos. Percebe-se que na literatura veterinária há escassos relatos descrevendo aspectos de farmacocinética e farmacodinâmica nas espécies felina e canina, sendo necessária maior quantidade de estudos nesta área.

**Palavras-chave:** Antibiótico, infecção, sistema nervoso central, barreira hematoencefálica, neurologia veterinária.

### ABSTRACT

Although infections in the central nervous system are less common than infections in other organics systems, they can cause life-threatening consequences and are a challenge for small animal practitioners. Among the factors that make these infections difficult to treat are the fact that it is surrounded by the blood-brain barrier, that hinders penetration of many substances, and the difficulty of obtaining positive results when trying to isolate the causative agent through spinal tap. This article aims to describe the blood-brain barrier, the most common antimicrobials used to treat bacterial infections in the central nervous system and their main applications in small animal practice. In the veterinary literature, trimethoprim, sulfonamides, chloramphenicol, and metronidazole are cited as antimicrobials with excellent penetration on the blood-brain barrier; oxacillin, penicillin's, ceftriaxone, moxalactam, tetracyclines and carbenicillin with intermediate penetration; and aminoglycosides, first-generation cephalosporins, and clindamycin with little penetration. It was concluded that knowing the blood-brain barrier characteristics, pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents, along with the main etiological agents, are the key to choose the most appropriate antibiotic to be applied in each individual case. It is noticed that in the veterinary literature there are few reports describing aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics in feline and canine species, requiring more studies in this area.

**Key words:** Antibiotic therapy, CNS bacterial infection, blood-brain-barrier, veterinary neurology.

### INTRODUÇÃO

Apesar de infecções no sistema nervoso central (SNC) terem menor prevalência do que infecções em outros sistemas orgânicos, sua ocorrência frequentemente traz sérias

consequências para os pacientes e seu tratamento é difícil (GLAUS *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). A apresentação costuma ser aguda e os sinais clínicos refletem a neurolocalização da lesão, que pode ser tanto focal quanto multifocal (KENT, 2012).

A eleição do antibiótico deve estar baseada não apenas no espectro de ação desses fármacos ou no agente etiológico provável e eventuais toxicidades, mas também no fato de que, para atingir concentrações terapêuticas no sistema nervoso central, há necessidade do medicamento ser capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) (GLAUS *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017).

A capacidade de um fármaco penetrar na BHE depende de uma série de fatores, entre eles estão: o baixo peso molecular, a lipossolubilidade, a carga elétrica, a capacidade de ionização e o grau de ligação a proteínas plasmáticas (DAVSON, 1976; LIN e SÁ, 2002; FLÓRIO e SOUSA, 2011; KENT, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017).

A dificuldade de tratar essas infecções está relacionada à capacidade de penetração do antimicrobiano na BHE e à dificuldade de isolar o agente etiológico a partir de culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) (NAU *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017).

O objetivo deste trabalho é descrever a barreira hematoencefálica, os principais antibióticos utilizados para tratar infecções bacterianas no sistema nervoso central e a consequente aplicação na clínica de pequenos animais.

## DESENVOLVIMENTO

### Barreira hematoencefálica (BHE)

O conceito da existência de barreira ao nível dos microvasos cerebrais surgiu no final do século XIX, após uma série de estudos com corantes, porém, apenas no século XX foi defendida de forma mais enfática, após um experimento com ratos. Neste experimento, administrou-se o corante azul de tripano pela via endovenosa dos animais e foi constatado que todos os sistemas orgânicos eram tingidos, exceto o encéfalo e a medula espinhal, e que o contrário acontecia quando o corante era administrado no espaço intratecal dos animais (DAVSON, 1976; VRIES *et al.*, 1997).

Atualmente é aceito que esta barreira é composta por junções oclusivas entre as células endoteliais dos capilares, que penetram no sistema nervoso central. Tais junções impedem que substâncias sejam transportadas pelas vias paracelulares, impedindo que substâncias da circulação sistêmica cheguem de forma indiscriminada ao sistema nervoso central (DAVSON, 1976; MOYES e SCHULTE, 2010; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012). Astrócitos, células da microglia perivascular e lâmina basal são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção dessa seletividade da BHE (KENT, 2012). Outra característica das células do endotélio capilar da BHE é o fato de não realizarem pinocitose, sendo que as únicas formas de fármacos circulantes chegarem ao sistema nervoso central é por meio de difusão transmembrana (DAVSON, 1976; MOYES e SCHULTE, 2010; NEVES *et al.*, 2010; KENTE, 2012) ou

transporte através de proteínas carreadoras, bombas de transporte e canal (LIN e SÁ, 2002; MOYES e SCHULTE, 2010; NEVES *et al.*, 2010).

O transporte de substâncias através dessa barreira pode ser feito em mão dupla: glicose e aminoácidos são transportados para o interior do sistema nervoso central (SNC), ao passo que os neurotransmissores glutamato e glicina excedentes sofrem efluxo do parênquima cerebral. Já o líquido cefalorraquidiano (LCR) é capaz de mover-se em qualquer direção dessa barreira. Este mesmo mecanismo de transporte bidirecional permite que se mantenham concentrações adequadas de íons, como o potássio, no encéfalo, proporcionando o correto funcionamento de sinapses nervosas (DE LAHUNTA *et al.*, 2015).

No entanto, a permeabilidade não é distribuída de forma homogênea, havendo áreas mais permeáveis, como ao redor da hipófise, glândula pineal, regiões periventriculares e regiões do hipotálamo. Tal fato permite que os hormônios secretados sejam capazes de transpor a BHE e atinjam os órgãos alvo (MOYES e SCHULTE, 2010; DE LAHUNTA *et al.*, 2015).

As características da membrana lipídica restringem o número de quimioterápicos para o tratamento de infecções no sistema nervoso central. Até o presente momento, existem poucos estudos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de antibióticos agindo no sistema nervoso central de cães e gatos (LEE, 2001; KENT, 2012, MANKIN, 2017). Em humanos, a penetração de fármacos na BHE ocorre através de difusão passiva, respeitando o gradiente de concentração (LEE, 2001; MANKIN, 2017). A capacidade de uma substância penetrar na BHE depende de inúmeros fatores, dentre eles destacam-se o baixo peso molecular, a lipossolubilidade, a carga elétrica, a capacidade de ionização e o grau de ligação a proteínas plasmáticas. Dentre as características citadas, a elevada lipossolubilidade do fármaco pode ser considerada determinante para a penetração no LCR (DAVSON, 1976; LIN e SÁ, 2002; FLÓRIO e SOUSA, 2011; KENT, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). Além disso, após a administração do antibiótico capaz de atravessar a BHE, a distribuição no sistema nervoso central não é homogênea, sendo que, comparativamente, pode-se encontrar maiores concentrações no LCR na região medular lombar, concentrações intermediárias na cisterna magna e concentrações mais baixas nos ventrículos (NAU *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2010).

Somado à dificuldade de penetração na BHE, há ainda que ser considerado que o plexo coroide faz a drenagem de LCR e, com ele, dos fármacos presentes no SNC (DAVSON, 1976; KENT, 2012; MANKIN, 2017).

É igualmente importante salientar que, durante a fase aguda de inflamação no SNC, há aumento da permeabilidade da BHE e que para que determinado fármaco possa ser considerado ideal para o tratamento de infecções no SNC o mesmo deve ser capaz de atingir concentrações séricas terapêuticas, ultrapassando a BHE mesmo após o término desta fase inicial de inflamação (FENNER, 1997; KENT, 2012). Poucos fármacos antibióticos conseguem ultrapassar a BHE íntegras, porém, a maioria dos antibióticos tem efeito e meia-vida maiores no LCR quando em comparação com o soro, sendo capazes de manter concentrações adequadas no tecido neurológico por certo tempo, após o término da inflamação das meninges e aumento da permeabilidade da BHE (KENT, 2012).

### **Antibióticos utilizados no tratamento de infecções no SNC**

A terapia antimicrobiana ideal deve ser direcionada ao agente etiológico, sendo recomendada para isso a realização de cultura e antibiograma. O tratamento empírico deve ser

iniciado enquanto se aguarda o resultado deste exame ou quando a coleta de amostras não é possível (NAU *et al.*, 1998; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). Sendo assim, geralmente recomenda-se o uso de antibióticos bactericidas, já que a BHE torna a resposta imunológica no sistema nervoso limitada (KENT, 2012).

Em veterinária, os antibióticos com ótima penetração na barreira hematoencefálica são: trimetoprim, sulfonamidas, metronidazol e cloranfenicol com penetração intermediária são: fluorquinolonas (enrofloxacino e marbofloxacino), oxacilinas, amoxicilina, imipenem, ceftriaxona, moxalactam, tetraciclina e carbenicilina e com baixa penetração são: aminoglicosídeos, cefalosporinas de primeira geração (cefalexina, cefadroxil e cefazolina) e clindamicina (GLAUS *et al.*, 2010; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017).

O grupo das sulfonamidas, fármacos bacteriostáticos e tempo-dependentes, caracteriza-se por atingir concentrações terapêuticas adequadas no sistema nervoso central com integridade da BHE (LEUCOTER e CHILD, 1997; GLAUS *et al.*, 2010; GÓRNIAK, 2011; KENT, 2012; DEWEY, 2016). Este grupo possui ação em agentes Gram-positivos e negativos aeróbicos, porém, não é eficaz contra bactérias anaeróbicas (GLAUS *et al.*, 2010). A sulfadiazina, por ligar-se menos a proteínas plasmáticas, é a que melhor penetra no LCR e em tecidos nervosos, sendo eficaz, inclusive, quando administrada por via oral. Com a finalidade de obter efeito bactericida é realizada a associação de sulfonamidas com o trimetoprim. Em pacientes responsivos à terapia endovenosa com ampicilina, é comum sua indicação como terapia de manutenção por via oral, no entanto, esses devem ser monitorados para ocorrência de ceratoconjuntivite seca, cristalúria sulfonamídica e reações de hipersensibilidade (LEUCOTER e CHILD 1997; GÓRNIAK, 2011; KENT, 2012; MANKIN, 2017). São ainda efeitos adversos, associados ao seu uso, diarreia, depressão de medula óssea, febre, poliartrite asséptica e hemorragias (GÓRNIAK, 2011).

O metronidazol é o antibiótico com a maior taxa de penetração no sistema nervoso central, tem ação bactericida, age de maneira concentração-dependente e possui espectro de ação sobre bactérias anaeróbicas. É comercializado em formulas farmacêuticas injetável e oral, o que facilita a administração, e, em caso de infecção mista com micro-organismos aeróbicos, pode ser associado a doses altas de penicilina (LEUCOTER e CHILD 1997; CIZINAUSKAS *et al.*, 2001; VIANA, 2007; GLAUS *et al.*, 2010; GÓRNIAK, 2011; KENT, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). Seus efeitos adversos mais conhecidos são ataxia, convulsão e neuropatia periférica (VIANA, 2007; GÓRNIAK, 2011).

O cloranfenicol pertence ao grupo dos Anfenicóis e é um agente bacteriostático que geralmente atinge concentrações terapêuticas no SNC mais elevadas que a maioria dos fármacos, mesmo quando a BHE está íntegra. Seu espectro de ação é sobre bactérias aeróbicas Gram-positivas e negativas, porém, seu uso foi associado a recidivas e existem relatos de resistência por parte de bactérias do gênero *Staphylococcus* (LEUCOTER e CHILD 1997; GLAUS *et al.*, 2010; SPINOSA, 2011; KENT, 2012; DEWEY, 2016). Em cães, a dose preconizada para uso endovenoso é de 40mg/kg, a cada 6 horas, e para uso oral é de 50mg/kg, a cada 8 horas. Nesta espécie, os principais efeitos colaterais relatados relacionam-se ao sistema gastrointestinal. Em gatos, a dose a ser administrada por via oral é de 1-2mg/kg, a cada 12 horas, sendo o principal efeito adverso a supressão da medula óssea (LEUCOTER e CHILD 1997; GLAUS *et al.*, 2010). Esse fármaco inibe as enzimas do citocromo p450, podendo

aumentar a concentração sérica de alguns fármacos, entre eles a do fenobarbital (GLAUS *et al.*, 2010).

Antibióticos do grupo das quinolonas são concentração-dependentes, moderadamente lipofílicos, têm baixo peso molecular e ligam-se à proteínas plasmáticas de maneira baixa a moderada, sendo assim, conseguem penetrar no sistema nervoso central apenas quando em elevadas concentrações plasmáticas. Geralmente são utilizadas no tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbicas Gram-negativas. Os fármacos mais utilizados deste grupo são o enrofloxacino (5-20mg/kg/dia), marbofloxacino (2,75-5,5mg/kg/dia), ciprofloxacino e orbifloxacino (GLAUS *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; MANKIN, 2017). O principal efeito adverso relacionado à esse grupo é a toxicidade na cartilagem de animais em fase de crescimento (VIANA, 2007; GÓRNIK, 2011).

O grupo dos antibióticos beta-lactâmicos é considerado como de amplo espectro, tempo-dependente e composto por ácidos fracos que em pH fisiológico ionizam e, por isso, têm capacidade limitada de penetrar na BHE íntegra, porém, essa capacidade aumenta na presença de meningite. A ampicilina, quando administrada em altas doses, é capaz de atravessar a BHE íntegra (KENT, 2012). Cefalosporinas são fármacos bactericidas de baixa toxicidade e baixa lipossolubilidade e que, por isso, têm baixa capacidade de penetrar na BHE. Porém, algumas cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona e cefotaxima), por serem mais lipofílicas, conseguem atingir concentrações terapêuticas no sistema nervoso central se as meninges estiverem inflamadas, sendo o grupo de escolha no tratamento empírico de meningites bacterianas em humanos (LEUCOTER e CHILD 1997; KENT, 2012; MANKIN, 2017). Apesar desse grupo de antibióticos ser bem tolerado por animais, podem ocorrer os seguintes efeitos adversos relacionados ao seu uso: hipersensibilidade, anorexia, vômito, diarreia e hepatopatia (VIANA, 2007; SPINOSA, 2011).

As tetraciclina são agentes bacteriostáticos que conseguem atingir níveis séricos terapêuticos no SNC, apenas mediante inflamação. A doxiciclina e a aminociclina possuem maior capacidade de penetração no sistema nervoso central que os demais fármacos deste grupo e têm maior atividade contra organismos anaeróbios (STIRLING *et al.*, 2005; GLAUS *et al.*, 2010). Além disso, a minociclina possui efeito neuroprotetor, que vem sendo estudado para o tratamento de doenças neurodegenerativas, trauma medular e isquemia cerebral (STIRLING *et al.*, 2005). Aminoglicosídeos são fármacos bactericidas, concentração-dependentes, que têm baixa capacidade de penetrar na BHE, mesmo perante inflamação (KENT, 2012).

### **Aplicação clínica dos antibióticos no tratamento de infecções do SNC**

Meningites e meningoencefalites bacterianas têm baixa incidência em cães e gatos e é difícil realizar o isolamento do agente a partir do líquido cefalorraquidiano. Antibiógramas por método qualitativo (difusão em disco) devem ser interpretados com cautela, já que os pontos de corte são estabelecidos de acordo com a concentração plasmática e não na que ultrapassa a BHE (CIZINAUSKAS *et al.*, 2001; RADAELLI e PLATT, 2002; GLAUS *et al.*, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016). A origem da infecção pode ser hematogênica, por inoculação direta (trauma ou iatrogênica) ou por extensão de infecção de alguma estrutura craniana (olhos, orelhas, nervos e placa cribiforme) (RADAELLI e PLATT, 2002; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017).

Frequentemente o quadro clínico é agudo e de rápida progressão. Os animais acometidos podem apresentar febre e algia cervical, além de déficits neurológicos compatíveis com doença intracraniana. O diagnóstico de meningite/encefalite bacteriana deve se basear no histórico, em sinais clínicos e em exames complementares, sendo que o exame do LCR estará alterado em mais de 90% dos casos (RADAELLI e PLATT, 2002; KENT, 2012; DEWEY, 2016). Diferentemente do relatado na espécie humana, as bactérias causadoras dessa afecção em cães e gatos não têm predileção pelo sistema nervoso e promovem sinais clínicos durante o processo de disseminação pelo organismo, ao sofrer microembolização em capilares da meninge (vasculite) e inflamação secundária do parênquima (KENT, 2012).

Para eleição do tratamento, é importante reconhecer que os agentes etiológicos mais comumente envolvidos são *Staphylococcus* e *Streptococcus intermedius*, *Pasteurella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Nocardia spp* e também algumas bactérias anaeróbicas, como *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* e *Bacteroides spp.* (RADAELLI e PLATT, 2002; KENT, 2012; DEWEY, 2016). Em estudo retrospectivo com 23 casos de meningoencefalomielites em cães, confirmados por avaliação histopatológica, o cultivo bacteriano foi positivo somente em 18 animais. Destes, as bactérias isoladas de amostras post mortem foram Gram-positivas em 10 e Gram-negativas em 5. As infecções mistas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas estavam presentes em apenas 3 dos 18 pacientes. Em 16 pacientes, houve crescimento apenas de bactérias aeróbicas e em outras duas amostras o crescimento, também, de bactérias anaeróbicas (*Clostridium spp.*) (RADAELLI e PLATT, 2002; DEWEY, 2016).

Devido à dificuldade de isolamento do agente bacteriano causal *in vivo*, o clínico de pequenos animais deve utilizar antibióticos com amplo espectro de ação, capaz de penetrar na BHE e com custo acessível, já que o tratamento para meningoencefalites é longo (pelo menos 14 dias após a resolução dos sinais clínicos) (CIZINAUSKAS *et al.*, 2001; CHRISMAN *et al.*, 2005; NEVES *et al.*, 2010; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). O tratamento é baseado na coloração de Gram dos micro-organismos encontrados no LCR ou empírica, de acordo com os agentes mais comuns nesse tipo de infecção (KENT, 2012; DEWEY, 2016). Devido à origem da infecção geralmente ser em outros sistemas, indica-se hemocultura, urocultura e cultura de outros fluidos corporais na tentativa de estabelecer o agente causador (KENT, 2012).

Com a finalidade de atingir rapidamente concentrações terapêuticas no tecido nervosa, é aconselhável que nos primeiros dias a administração dos medicamentos seja por via endovenosa. Ampicilina (22mg/kg, QID) e a associação sulfonamida e trimetoprim (30-60mg/kg/dia) são antibióticos de amplo espectro considerados adequados para tratamento empírico das meningoencefalites bacterianas em cães e gatos. Em afecções decorrentes de bactérias Gram-negativas, pode-se utilizar enrofloxacino (10mg/kg, BID) ou cefalosporinas de terceira geração (cefatoxima 25-50mg/kg, TID). Em casos suspeitos de infecção por bactéria anaeróbica, deve-se administrar metronidazol (10mg/kg, TID) (CHRISMAN *et al.*, 2005; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; DEWEY, 2016; MANKIN, 2017). Enquanto espera-se pelos resultados de coloração de Gram ou cultura e antibiograma, é importante associar antibióticos com diferentes espectros de ação (DEWEY, 2016).

Apesar dos glicocorticoides serem contraindicados no tratamento da maioria das infecções, em seres humanos com meningites bacterianas são utilizados em doses anti-inflamatórias, previamente a administração de antibióticos, e estão associados à melhor

prognóstico (CHRISMAN *et al.*, 2005; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; DEWEY, 2016). Isso porque uma substancial deterioração neurológica pode ser causada pela resposta inflamatória do hospedeiro e não pelo agente infeccioso. Além disso, no momento em que é instituída terapia antimicrobiana, ocorre lise das bactérias e intensificação da resposta inflamatória (CHRISMAN *et al.*, 2005; NEVES *et al.*, 2010; KENT, 2012; DEWEY, 2016). No entanto, o uso pode reduzir a permeabilidade da BHE, sendo assim, deve-se considerar os benefícios e prejuízos na utilização de antiinflamatório. Em animais com resposta clínica satisfatória, a dose de glicocorticóides deve ser reduzida gradualmente até encontrar-se a menor dose efetiva. O prognóstico para cães e gatos com meningoencefalites bacterianas ainda não está suficientemente estabelecido (KENT, 2012)

Tratando-se de meningoencefalites riquetsiais (*Ehrlichia*, *Rickettsia* e *Anaplasma*), os principais antibióticos empregados são as tetraciclina e o cloranfenicol. Recomenda-se o uso de doxiciclina-10-20mg/kg/dia, durante 4-6 semanas, e, se não houver melhora, recomenda-se usar 5mg/kg/dia em associação ao imidocarb, durante alguns meses (LECOUTEUR e CHILD 1997; GLAUS *et al.*, 2010; SCHATZBER e NGHIEM, 2012).

A formação de abscessos cerebrais é pouco frequente em cães e gatos. Os agentes e as vias de infecção que cursam com esta alteração são semelhantes aos das meningoencefalites, porém, infecções de lesões de continuidade no crânio parecem ocorrer com mais frequência do que infecções pela via hematogênica (LECOUTEUR e CHILD 1997; NEVES, 2010; KENT, 2012; SCHATZBER e NGHIEM, 2012; DEWEY, 2016). Devido às possíveis complicações mencionadas anteriormente, cães e gatos com traumatismo crânio-encefálico penetrante devem receber tratamento com antibiótico o mais rápido possível. De forma geral, são recomendados antibióticos de amplo espectro, tais como os usados no tratamento de meningoencefalites, como sulfadiazina com trimetoprim ou cloranfenicol (SCHATZBER e NGHIEM, 2012).

Em pacientes com déficits neurológicos mais graves, recomenda-se administrar os antibióticos por via endovenosa, durante a primeira semana de tratamento. Nesses pacientes, pode ser indicada cirurgia com a finalidade de estabilização ou descompressão, conforme cada caso (DEWEY e DA COSTA, 2016).

O protocolo de antibioticoterapia deve ser ajustado de acordo com as necessidades de cada paciente, usando como fator determinante na escolha do antibiótico mais adequado os resultados de cultura e antibiograma, sinais clínicos e doenças concomitantes. Além desses fatores, é importante salientar que nem todos centros veterinários têm pronto acesso à ampla gama de antibióticos existente, sendo assim, é importante conhecer o poder de penetração, o espectro de ação, a via de administração e os principais efeitos colaterais dos antibióticos mais comumente utilizados na medicina veterinária (Tab. 01).

**Tabela 01:** Resumo das características farmacológicas dos principais antibióticos utilizados em Medicina Veterinária.

<b>Fármaco e Penetração (BHE)</b>	<b>Espectro de ação</b>	<b>Dose</b>	<b>Via</b>	<b>Efeitos Colaterais e Tóxicos</b>
<b>Sulfadiazina</b> (ótima)	aeróbicos Gram + e Gram -	15 a 30mg/kg, a cada 12h.	VO	Ceratoconjuntivite seca, cristalúria sulfonamídica. reações de hipersensibilidade, hemorragias (não recomendado uso em animais com alteração na coagulação), diarreia, depressão de medula óssea, febre, poliartrite asséptica
<b>Metronidazol</b> (ótima)	bactérias anaeróbicas	15 a 25mg/kg, a cada 12h (VO); 15mg/kg, a cada 12h (EV)	VO e EV	Ataxia, convulsão, neuropatia periférica. Hepatotoxicidade, anorexia, náuse, vômito e diarreia Cães: neutropenia e hematúria
<b>Enrofloxacino</b> (média)	aeróbicos Gram -	Cães: 5 a 10mg/kg/dia Gatos: 5mg/kg/dia	VO	Efeitos tóxicos sobre cartilagem de animais em crescimento. Gatos: degeneração de retina. Convulsões
<b>Amoxicilina</b> (média)	aeróbicos Gram + e Gram -	15 a 20mg/kg, a cada 12h	VO e IM	Raros: hipersensibilidade. anorexia, vômito, diarreia
<b>Ampicilina</b> (média)	aeróbicos Gram + e Gram -	10 a 20 mg/kg, a cada 8h	EV	Raros: hipersensibilidade. anorexia, vômito, diarreia

**Obs:** poder de penetração na Barreira Hematoencefálica (BHE); espectro de ação; dose utilizada pelo Serviço de Neurologia Veterinária da UFRGS; via de administração (VO= via oral, EV= endovenosa, IM= intramuscular) e principais efeitos colaterais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento das características da barreira hematoencefálica, da farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes antibióticos, assim como os principais agentes etiológicos envolvidos em infecções do sistema nervoso central, são fundamentais para a escolha do antibiótico mais adequado para cada caso tratado. Percebe-se que, na literatura veterinária há escassos relatos descrevendo aspectos de farmacocinética e farmacodinâmica nas espécies felina e canina, sendo necessária maior quantidade de estudos nesta área. Tal fato contrasta com o número abundante de estudos existentes na medicina e faz com que o clínico de pequenos animais tenha frequentemente que transpor esquemas terapêuticos da espécie humana para cães e gatos, o que é desaconselhável e contrário aos princípios fundamentais da farmacologia.

## REFERÊNCIAS

- CHRISMAN, C.; MARIANI, C.; PLATT, S.; CLEMMONS, R. Dor cervical. In: Neurologia para o clínico de pequenos animais. 1ª ed., São Paulo: Roca, p.161-184, 2005.
- CIZINAUSKAS, S.; TIPOLD, A.; FATZER, R.; BURNENS, A.; JAGGY, A. Streptococcal meningoencephalomyelitis in 3 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.15, p.157-161, 2001. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2001.tb01250.x/pdf>> Accessed Jan 17, 2018. doi: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01250.x.
- DAVSON, H. The blood-brain barrier. *The Journal of Physiology*, v.255, p.1-28, 1976. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1309232/pdf/jphysio100857-0017.pdf>> Accessed Jan 17, 2018. doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011267.
- DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 4ª ed., Maryland Heights: Elsevier, Cap.4, p.78-101, 2015.
- DEWEY, C.W. Encephalopathies: Disorders of the brain. In: DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. *Practical guide to canine and feline neurology*. 3ª ed., England: Blackwell publishing, Cap.7, p.141-236, 2016.
- DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. Disorders of the cauda equina In: *Practical guide to canine and feline neurology*. 3ª ed., England: Blackwell publishing, Cap.14, p.405-421, 2016.
- FENNER, W.R. Moléstias do encéfalo. In: ETTINGER, S J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de Medicina Interna*. 4ª ed., São Paulo: Manole, v.1, Cap.82, p.819-889, 1997.
- FLÓRIO, J.C.; SOUSA, A.B. Farmacocinética. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.,M. *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.4, p.27-45, 2011.
- GLAUS, T.; REUSCH, C.; AESCHBACHER, G. Neuropharmacology. In: PLATT, S. *Small animal neurology an illustrated text*. 1ª ed., Hannover: Schlütersche, Cap.9, p.183-197, 2010.
- GÓRNIK, S.L. Sulfas, quinolonas e outros quimioterápicos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.36, p.432-441, 2011.
- KENT, M. Bacterial Infections of the Central Nervous System. In: GREENE, C.E. *Infectious diseases of the dog and the cat*. 4ª ed., St. Louis: Elsevier, Cap.91, p.1045-1058, 2012.
- LECOUTEUR, R.A.; CHILD, G. Afecções da medula espinhal. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de medicina interna*. 4ª ed., São Paulo: Manole, v.1, p.890-1025, 1997.
- LEE, G.; DALLAS, S.; HONG, M.; BENDAYAN, R. Drug Transporters in the Central Nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacological Reviews*, Baltimore, v.53, n.4, p.569–596, 2001. Available from: < <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/53/4/569.full.pdf> > Accessed Jan 17, 2018.

LIN, K.; SÁ, P.N.D. Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos agentes antibacterianos no sistema nervoso central. Arquivos Catarinenses de Medicina, Florianópolis, v.31, n.1/2, p.25-30, 2002. Available from: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/30.pdf>> Accessed Jan 17, 2018.

MANKIN, J.M. Top 5 Antibiotics for Neurologic Infections in Dogs. Clinicians brief, Ontário, v.23, n.1, p.83-86, 2017. Available from: <<https://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/Top%205%20Antibiotics%20for%20Neurologic%20Infections%20in%20Dogs.pdf>> Accessed Jan 17, 2018.

MOYES, C.D.; SCHULTE, P.M. Organização funcional do sistema nervoso central. In: Princípios de fisiologia animal. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, Cap7, p.306-347, 2010.

NAU, R.; SORGEL, F.; PRANGE, H.W. Pharmacokinetic optimization of treatment of bacterial central nervous system infections. Clinical pharmacokinetics, Auckland, v.35, p.223-246, 1998. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9784935>> Accessed Jan 17, 2018. doi: 10.2165/00003088-199835030-00005.

NEVES, I.V.; TUDURY, E.A.; DA COSTA, R.C. Fármacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. Semina: Ciências agrárias, Londrina, v.31., n.3, p.745-766, 2010. Available from: <<http://www.redalyc.org/html/4457/445744097026/>>. Accessed Jan 17, 2018

RADAELLI, S.T.; PLATT, S.R. Bacterial Meningoencephalomyelitis in Dogs: A Retrospective Study of 23 Cases (1990-1999). Journal of Veterinary Internal Medicine, v.16, p.159-163, 2002. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02348.x/epdf>>. Accessed Jan 17, 2018. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02348.x

SANDERS, S.G. Disorders of Hearing and Balance: the Vestibulocochlear Nerve (CN VIII) and Associated Structures. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. Practical guide to canine and feline neurology. 3ª ed., England: Blackwell publishing, Cap.11, p.277-297, 2016.

SCHATZBER, S.; NGHIEM, P. Infectious and inflammatory diseases of the CNS. In: PLATT, S.; GAROSI, L. Small animal neurological emergencies. 1ª ed., London: Manson, Cap.19, p.341-362, 2012.

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. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 37, p.442-449, 2011.

SPINOSA, H.S. Antibióticos Bacteriostáticos que Interferem na Síntese Proteica: Macrolídeos, Lincosamidas, Pleuromutilinas, Estreptograminas, Tetraciclina, Cloranfenicol e Derivados. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 40, p.464-473, 2011.

STIRLING, D.P.; KOCHESFAHANI, J.D.S.; TETZLAFF, W. Minocycline as a neuroprotective agent. The neuroscientist, Baltimore, v.11, n.4, p.308-322, 2005.

VIANA, F.A.B. Guia Terapêutico Veterinário. 3ª ed., Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007. 553p.