

INTOXICAÇÃO POR METRONIDAZOL EM GATA – RELATO DE CASO

David Richard Miranda¹
Aline Costa da Silva¹
Rodrigo Bernardes Nogueira¹

RESUMO

O metronidazol é um antibiótico da classe dos nitroimidazóis, frequentemente utilizado na clínica médica de pequenos animais, principalmente para o tratamento de infecções protozoárias e bacterianas anaeróbicas. Por apresentar alta biodisponibilidade e atravessar a barreira hematoencefálica, este pode acumular-se no sistema nervoso central e induzir sinais de neurotoxicidade. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de intoxicação de uma gata após a administração de metronidazol para o tratamento de giardíase. Foram observadas letargia, vômitos, ataxia, hipermetria, nistagmo vertical em ambos os olhos e déficit de propriocepção em membros pélvicos. Devido à sintomatologia clínica foi suspensa imediatamente a administração do metronidazol e instituído tratamento suporte. Cinco dias após a suspensão do fármaco não foram mais observadas nenhuma alteração neurológica.

Palavras chave: felino, *Giardia*, neurotoxicidade, ataxia, hipermetria.

METRONIDAZOLE INTOXICATION IN CAT - CASE REPORT

ABSTRACT

Metronidazole is an antibiotic of the nitroimidazole class, often used in the medical practice of small animals, primarily for the treatment of protozoal and bacterial anaerobic infections. Because it is highly bioavailable and crosses the blood-brain barrier, it can accumulate in the central nervous system and induce signs of neurotoxicity. The objective of this work is to report the case of intoxication of a cat after administration of metronidazole for the treatment of giardiasis. Lethargy, vomiting, ataxia, hypermetria, vertical nystagmus in both eyes and proprioception deficit in the pelvic limbs were observed. Due to clinical symptomatology, administration of metronidazole was immediately discontinued and support treatment was instituted. Five days after discontinuation of the drug no further neurological changes were observed.

Keywords: feline, *Giardia*, neurotoxicity, ataxia, hypermetria.

INTOXICACIÓN POR METRONIDAZOL EN GATA – REPORTE DE CASO

RESUMEN

El metronidazol es un antibiótico de la clase de los nitroimidazoles, de uso frecuente en clínica de pequeños animales, especialmente para el tratamiento de infecciones bacterianas anaeróbicas e infecciones protozoarias. Por presentar una alta biodisponibilidad y cruzar la barrera hematoencefálica, se puede acumular en el sistema nervioso central e inducir señales de neurotoxicidad. El objetivo de este estudio es reportar el caso de envenenamiento de una gata después de la administración de metronidazol para el tratamiento de la giardiasis. Se observó

¹ Universidade Federal de Lavras. Contato principal para correspondência.

letargia, vômitos, ataxia, hipermetria, nistagmo vertical em ambos olhos y déficit de propiocepción en las extremidades posteriores. Debido a la sintomatología clínica se suspendió inmediatamente la administración de metronidazol y se estableció un tratamiento de soporte. Cinco días después de la discontinuación de la droga no se observaron cualquier trastorno neurológico.

Palabras clave: felino, *Giardia*, neurotoxicidad, ataxia, hipermetria.

INTRODUÇÃO

O metronidazol é um antibiótico comumente utilizado em gatos para o tratamento de infecções protozoárias e bacterianas anaeróbicas, gastrite associada à *Helicobacter*, encefalopatia hepática e como imunomodulador na doença inflamatória intestinal (1,2,3). É um composto nitroimidazólico heterocíclico, cujo mecanismo de ação não está perfeitamente elucidado, porém já foi demonstrado que induz a formação de compostos reativos que provocam danos ao DNA dos micro-organismos susceptíveis (4).

O metronidazol apresenta alta biodisponibilidade e atravessa a barreira hematoencefálica facilmente, podendo acumular-se no sistema nervoso central (5). É primariamente metabolizado no fígado por oxidação e conjugação e eliminado na urina e nas fezes, devendo ter sua dose reduzida em animais hepatopatas e/ou nefropatas. Devido ao efeito teratogênico, seu uso é contraindicado em animais gestantes (6,7).

Entre possíveis reações adversas associadas ao uso do metronidazol, as mais comuns são anorexia, letargia, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia, hematúria e alterações neurológicas. Os principais sinais de neurotoxicidade são depressão, midríase, nistagmo, ataxia, *head tilt*, hipermetria, déficits proprioceptivos, rigidez, tremores, convulsões e bradicardia (6).

O diagnóstico de intoxicação pelo metronidazol é presuntivo e baseado em sua administração em doses normais ou excessivas e na resolução dos sinais clínicos após a sua suspensão. Exames laboratoriais podem revelar leucopenia, leucocitose, hipocloremia e elevação de enzimas hepáticas (8,9,10). A descontinuação precoce da administração do metronidazol nos estágios iniciais geralmente resulta em resolução rápida e completa dos sinais clínicos, apesar de sequelas permanentes e óbitos já terem sido relatados (11,12).

RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Lavras (HV-UFLA) uma gata de aproximadamente 3 meses de idade, sem padrão racial definido, com 1kg de peso corpóreo. Segundo o responsável, o animal apresentava hiporexia e diarreia de consistência aquosa e odor fétido há 3 dias. Os protocolos de vacinação e desverminação estavam atualizados. Ao exame físico foram observadas apatia, desidratação moderada, hipotermia (36,8 °C) e inflamação da região anal. Devido à condição clínica do animal este permaneceu internado para correção da desidratação e realização de exames laboratoriais.

Não foram observadas alterações dignas de nota em hemograma e bioquímica sérica. Foi realizado exame coproparasitológico pelo método de flotação fecal a partir de fezes frescas, sendo observados trofozoítos de *Giardia* spp. Instituiu-se fluidoterapia intravenosa à base de solução de Ringer lactato acrescida de complexo multivitamínico B, ciproheptadina 1mg/kg a cada 12 horas por via oral e metronidazol 10mg/kg a cada 12 horas por via intravenosa.

No dia seguinte à internação o animal apresentava-se ativo, sem desidratação clínica evidente e com melhora no apetite, entretanto ainda apresentava episódios de diarreia consideráveis. Cerca de 48 horas após a instituição da terapia à base de metronidazol o animal

passou a apresentar letargia, vômitos, ataxia, hipermetria, nistagmo vertical em ambos os olhos e déficit de propriocepção em membros pélvicos. Baseado na sintomatologia clínica foi suspensa imediatamente a administração de metronidazol e mantido o tratamento suporte. Para o tratamento da giardíase foi prescrito febendazol 50mg/kg a cada 24 horas durante 3 dias por via oral.

O animal permaneceu internado no HV-UFLA para monitoramento das alterações neurológicas e continuação da terapia medicamentosa. No terceiro dia após a suspensão do metronidazol não foram mais observados os déficits de propriocepção em membros pélvicos, nistagmo, letargia e vômitos, porém ainda persistiam ataxia moderada e hipermetria, as quais não estavam mais presentes após o quinto dia de interrupção do metronidazol. Embora a maioria dos pacientes com intoxicação pelo metronidazol se recupere após cinco a sete dias da suspensão do medicamento, algumas vezes são necessárias semanas a meses para a completa resolução dos sinais neurológicos. Dessa forma, o tempo de recuperação é variável e multifatorial (11).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A causa específica da neurotoxicidade do metronidazol ainda não foi estabelecida. Placidi et al. (13), em um estudo com camundongos, descreveram que na forma inalterada, suas moléculas acumulam-se no cérebro. Os autores observaram que áreas celulares do córtex cerebelar, hipocampo e rinencéfalo apresentaram as maiores concentrações da droga quando comparado ao soro e órgãos abdominais. A partir deste achado, foi postulado que o metronidazol possui a capacidade de se ligar ao RNA neuronal e inibir a síntese proteica, interferindo nos processos metabólicos e subsequente degeneração axonal.

Outra teoria proposta para a neurotoxicidade do metronidazol seria a ocorrência de espasmos vasculares levando a uma leve isquemia localizada reversível após a descontinuação do fármaco. Alterações associadas ao efeito tóxico agudo do metronidazol estariam relacionadas a um edema axonal ao invés de um processo de desmielinização (14). Outra teoria seria o envolvimento do metronidazol na modulação do neurotransmissor inibitório GABA em região cerebelar e sistema vestibular (8).

Em gatos, a toxicidade neurológica devido ao metronidazol tem sido observada após o uso crônico de altas doses do fármaco, variando de 48 a 222 mg/kg (11), contrastando com o presente relato, no qual o animal apresentou sinais de intoxicação em curto período de tempo de administração de dose reduzida do metronidazol. O sistema enzimático hepático, responsável pela metabolização da maioria dos medicamentos (citocromo P-450, sistemas de hidroxilação e demetilação), não apresenta plena maturidade até os cinco primeiros meses de idade (6), fato este que pode ter contribuído para a intoxicação do animal aqui relatado.

A terapia envolve a descontinuação do fármaco e tratamento suporte, incluindo a fluidoterapia intravenosa para promover a diurese. Em cães, a administração de diazepam na dose de 0,2-0,6mg/kg a cada 8 horas por três dias pode reduzir o tempo de recuperação devido à sua ação nos receptores gabaérgicos do sistema vestibular e cerebelar (5,15). Entretanto, o uso de diazepam em gatos para esta finalidade não tem sido avaliado (9).

No presente relato, apesar do metronidazol fazer parte do protocolo terapêutico da afecção primária do animal, o paciente apresentou sinais neurotóxicos em dose recomendada. Este aspecto sugere que o uso do metronidazol, em gatos jovens, deve ser realizado de modo cauteloso. Além disso, o veterinário deve ter conhecimento sobre os possíveis efeitos colaterais do fármaco já que, se diagnosticados precocemente, o tempo de recuperação do animal é menor e o prognóstico provavelmente será mais favorável.

REFERÊNCIAS

1. Scorza AV, Lappin MR. Metronidazole for the treatment of feline giardiasis. *J Feline Med Surg.* 2004;6:157-60.
2. Patel K, Green-Hopkins I, Lu S, Tunkel AR. Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2008;12:111-4.
3. Lidbury, JA. Hepatic encephalopathy in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2016;26:471-87.
4. Sisson G, Jeong JY, Goodwin A, Bryden L, Rossler N, Lim-Morrison S, et al. Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in *Helicobacter pylori* and in *Escherichia coli* containing a cloned *H pylori* RdxA(b) (Nitroreductase) gene. *J Bacteriol.* 2000;182:5091-6.
5. Kent M, Platt SR, Schatzberg SJ. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats. *Vet J.* 2009;185:247-58.
6. Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook.* 5th ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2005.
7. Heckler MCT, Costa CCMR, Costa HR, Amorim RM. Intoxicação por metronidazol em cão: relato de caso. *Semina Cienc Agrar.* 2012;33:1531-8.
8. Dow SW, Lecouteur RA, Poss ML, Beadleston D. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984–1987). *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195:365-8.
9. Saxon B, Magne ML. Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. *Prog Vet Neurol.* 1993;4:25-7.
10. Caylor KB, Cassimatis MK. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37:258-62.
11. Olson EJ, Morales SC, Mcvey AS, Hayden DW. Putative metronidazole neurotoxicosis in a cat. *Vet Pathol.* 2005;42:665-9.
12. Penderis J. The wobbly cat. Diagnostic and therapeutic approach to generalised ataxia. *J Feline Med Surg.* 2009;11:349-59.
13. Placidi GF, Masuoka D, Alcaraz A, Taylor JAT, Earle R. Distribution and metabolism of ¹⁴C-metronidazole in mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1970;188:168-79.
14. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL. Reversible imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology.* 1995;45:588-9.
15. Evans J, Levesque D, Knowles K, Longshore R, Plummer S. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med.* 2003;17:304-10.