

1 **SÍNDROME VESTIBULAR CENTRAL EM EQUINO APÓS TRATAMENTO**
2 **COM METRONIDAZOL – RELATO DE CASO**

3 *(METRONIDAZOLE-INDUCED CENTRAL VESTIBULAR SYNDROME IN A HORSE*
4 *– CASE REPORT)*

5
6 **RESUMO**

7 Síndrome vestibular central (SVC) em equinos decorrente de intoxicação por
8 metronidazol é um distúrbio raro. Este relato descreve um caso de SVC após uso de
9 metronidazol em dose terapêutica em equino macho adulto sem raça definida. O animal foi
10 submetido à enterectomia de intestino delgado e a terapia antimicrobiana pós-cirúrgica
11 constava de metronidazol 15 mg.kg⁻¹, intravenoso (IV), associado penicilina com
12 estreptomicina 22.000UI.kg⁻¹, intramuscular (IM) e gentamicina 6,6 mg.kg⁻¹, IV. A partir do
13 12º dia de pós-operatório com administração do metronidazol, o animal iniciou com sinais
14 clínicos que caracterizavam síndrome vestibular central. No exame clínico, o animal
15 apresentava-se atáxico, com nistagmo horizontal, estrabismo e inclinação lateral da cabeça.
16 Foi suspensa a administração do metronidazol. Nos dias seguintes o quadro agravou-se sendo
17 que a partir do 10º dia após o início das manifestações clínicas os sinais passaram a regredir
18 gradativamente. Diante do quadro apresentado e sua regressão após a suspensão da
19 administração do metronidazol, foi diagnosticada síndrome vestibular central em decorrência
20 de intoxicação por metronidazol baseado no histórico e nas manifestações clínicas do animal.

21 **PALAVRAS-CHAVE:** Antimicrobianos. Ataxia. Intoxicação. Sistema Nervoso. Cavalos.

30 **SUMMARY**

31 Metronidazole-induced central vestibular syndrome (CVS) is uncommon in horses. A
32 case of CVS following treatment with metronidazole at therapeutic doses is reported. An adult
33 male mixed breed horse was submitted to antimicrobial therapy with metronidazole (15
34 mg.kg⁻¹ IV), penicillin-streptomycin (22.000UI.kg⁻¹ IM) and gentamicin (6.6 mg.kg⁻¹ IV)
35 following small intestinal resection. Clinical signs consistent with CVS (ataxia, horizontal
36 gaze nystagmus, strabismus and head tilt) developed on the 12th post-operative day.
37 Metronidazole administration was immediately discontinued. Initial disease progression
38 followed by progressive improvement of clinical signs from day 10 after recognition of CVS
39 manifestations was observed. Metronidazole-induced CVS diagnosis was based on typical
40 CVS manifestations, medical history and remission of clinical signs following discontinuation
41 of treatment.

42 **KEYWORDS:** Antimicrobials. Ataxia. Toxicosis. Nervous System. Horse.

43

44 O sistema vestibular é um sistema proprioceptivo, responsável pela manutenção do
45 equilíbrio e da orientação reflexa das forças gravitacionais. Ele funciona mantendo a posição
46 adequada dos olhos, do tronco e dos membros em referência aos movimentos e ao
47 posicionamento da cabeça (REED & BAYLY, 2000; DE LAHUNTA, 2009).

48 Segundo Reed & Bayly (2000) os sinais clínicos de disfunção vestibular central em
49 equinos incluem inclinação da cabeça, nistagmo, queda, marcha em círculos, relutância em
50 mover-se, ataxia com déficits proprioceptivos gerais, fraqueza, estrabismo e déficits de
51 múltiplos nervos cranianos em decorrência da lesão de estruturas neurológicas circundantes.
52 O diagnóstico de síndrome vestibular central é estabelecido através da história e sinais
53 clínicos do paciente, tomografia computadorizada, ressonância magnética e coleta de líquido
54 cefalorraquidiano (LCR) (FERREIRA, 2009).

55 O metronidazol é um agente antimicrobiano, bactericida, sintético, com propriedades
56 antibacterianas e antiprotozoárias (REED & BAYLY, 2000; SWEENEY et al., 1991). A
57 toxicidade e os efeitos adversos associados ao metronidazol são raros em equinos, no entanto,

58 pode ocorrer neurotoxicidade se altas doses forem utilizadas ou a dose recomendada, durante
59 período longo. Os sinais de intoxicação em equinos incluem ataxia, letargia, nistagmo e
60 apreensão (BERTONE & HORSPOOL, 2004). Em humanos, há relatos de distúrbios do
61 sistema nervoso central, incluindo convulsões e neuropatia periférica, quando tratados com
62 altas doses ou longos períodos de tratamento com metronidazol (REED & BAYLY, 2000;
63 SCULLY, 1988). Segundo Muñana (2004), o metronidazol é a principal causa tóxica
64 responsável por síndrome vestibular central em cães e gatos. O objetivo deste relato é
65 descrever o caso de síndrome vestibular central em um equino, após o uso de terapia com
66 metronidazol em doses terapêuticas.

67 Foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio
68 Grande do Sul, um equino, sem raça definida, de 16 anos de idade, apresentando sinais de
69 síndrome abdominal aguda. Ao exame clínico, o animal apresentava dor abdominal
70 moderada, timpanismo abdominal bilateral, mucosas pálidas com halo toxêmico, tempo de
71 preenchimento capilar de quatro segundos, ausência de motilidade abdominal em todos os
72 quadrantes, temperatura retal de 38,2°C. Sem resposta ao tratamento clínico, foi realizada
73 laparotomia exploratória que identificou ampla área de necrose do intestino delgado sendo
74 necessária enterectomia da porção comprometida.

75 No pós-operatório foi realizada terapia antimicrobiana com penicilina procaína (via
76 intramuscular; 22.000 UI.kg⁻¹; SID; 10 dias), gentamicina (via intravenosa; 6,6 mg.kg⁻¹; BID;
77 10 dias) e metronidazol (via intravenosa; 15 mg.kg⁻¹; BID; 12 dias). Como terapia analgésica
78 e antiinflamatória optou-se por flunixin meglumine (via intravenosa; 1,1mg.kg⁻¹; BID; cinco
79 dias).

80 No 11º dia pós-operatório o animal iniciou quadro de ataxia e nistagmo horizontal,
81 com agravamento nos dias seguintes da ataxia, nistagmo horizontal bilateral, inclinação da
82 cabeça, déficit proprioceptivo, agitação e agressividade (Figuras 1 e 2). Diante das

83 possibilidades diagnósticas suspeitou-se de intoxicação por metronidazol em decorrência da
84 apresentação súbita dos sinais clínicos sem histórico de outra intercorrência durante a
85 recuperação da cirurgia. Foi suspensa a administração do metronidazol e as manifestações
86 clínicas começaram a regredir após 10 dias da suspensão deste medicamento. Como sequela,
87 após 60 dias, o animal permaneceu com inclinação leve da cabeça, mas com perfeita
88 deambulação sem comprometimento das atividades físicas.

89 O metronidazol é recomendado no tratamento e controle de infecções intra-abdominais
90 cirúrgicas (COELHO, 2007), assim como em terapia antimicrobiana pós-cirúrgica de
91 laparotomias exploratórias nos equinos, principalmente pelos riscos eminentes de
92 desenvolvimento de peritonites nesta espécie (PAGLIOSA & ALVES, 2004). Esta
93 característica foi considerada na escolha da terapia pós-operatória, optando-se pela associação
94 do metronidazol com penicilina e gentamicina para formação do protocolo profilático no
95 equino deste relato.

96 O mecanismo de desencadeamento da intoxicação por metronidazol ainda não está
97 bem esclarecido (RAO & MASON, 1987). No entanto, Rao & Mason, 1987, sugeriram que
98 um dos possíveis mecanismos responsáveis pelo estabelecimento da intoxicação esteja
99 relacionado com as interações estabelecidas entre o metronidazol e as catecolaminas. É de
100 conhecimento geral que a excitação, a dor e o estresse, comuns em equinos com síndrome do
101 abdômen agudo, desencadeiam a liberação de catecolaminas e cortisol, assim como, os
102 mecanismos nociceptivos após extensas lesões tissulares (FETTMAN, 2004; HARDIE &
103 KYLES, 1995). O animal se enquadrava nas características e provavelmente apresentou
104 liberação de catecolaminas em função do grave quadro de abdômen agudo. Sendo assim, a
105 consequente liberação de catecolaminas pode ser fator importante no estabelecimento de
106 lesões em células nervosas (SILVA, 2007) e potencial causador da intoxicação por

107 metronidazol, através das interações das catecolaminas com este fármaco (RAO & MASON,
108 1987).

109 O diagnóstico de intoxicação por metronidazol foi estabelecido através do histórico e
110 sinais clínicos apresentados pelo paciente. A neurotoxicidade é o efeito adverso mais
111 importante a ser considerado na terapia com metronidazol (RAO & MASON, 1987).
112 Segundo Bertone & Horsepool (2004), os efeitos adversos da terapia com metronidazol em
113 equinos incluem ataxia, letargia, nistagmo e estrabismo, condizentes aos sinais clínicos
114 característicos de síndrome vestibular central em equinos relatados por Reed & Bayly (2000)
115 e este foram identificados no animal descrito neste relato.

116 Como as doenças do sistema vestibular provocam alterações em seu funcionamento
117 fisiológico, os sinais clínicos esperados em pacientes com afecções vestibulares incluem:
118 alterações na postura e marcha, assim como na posição e movimento ocular (nistagmo),
119 alterações na propriocepção, inclinação da cabeça e graus variáveis de perda de equilíbrio,
120 causando incoordenação motora (ataxia) (FERREIRA, 2009; REED & BAYLY, 2000). Todas
121 estas alterações foram identificadas no equino descrito no relato. A presença de nistagmo
122 espontâneo é indicativa de disfunção vestibular (FERREIRA, 2009), lesão vestibular central
123 pode resultar em nistagmo horizontal, rotatório ou vertical (REED & BAYLY, 2000), no
124 presente caso clínico o animal apresentava nistagmo horizontal, que regrediu após duas
125 semanas do início dos sinais clínicos, o que é esperado devido ao fato do nistagmo espontâneo
126 resolver-se frequentemente em alguns dias, por causa dos mecanismos compensatórios.

127 De acordo com as manifestações clínicas apresentadas pelo animal sugere-se que o
128 equino do relato apresentou síndrome vestibular central causada por intoxicação pelo
129 metronidazol.

130

131

REFERÊNCIAS

- 132
- 133 BERTONE J. J.; HORSPOOL L. J. In: BERTONE J. J.; HORSPOOL L. J. (Eds.). **Equine**
- 134 **Clinical Pharmacology**. Philadelphia: Saunders, 2004. pp.45-59.
- 135 COELHO J. C. U.; BARETTA G. A. P.; OKAWA L. Seleção e uso de antibióticos em
- 136 infecções intra-abdominais. *Arquivos de Gastroenterologia*. v. 4, n. 1, p.85-90, 2007.
- 137 DE LAHUNTA. Vestibular system: special proprioception. In: DE LAHUNTA A., GLASS
- 138 E. (Eds.). **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3ed. St Louis: WB Saunders,
- 139 2009, pp.290-347.
- 140 FERREIRA R. F. S. Síndrome vestibular em canídeos. Dissertação de mestrado. 115f.
- 141 Universidade técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2009. Lisboa.
- 142 HARDIE E. M.; KYLES A. E. Pharmacological management of pain and infection in the
- 143 surgical oncology patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.
- 144 25, n. 1, p.77-96, 1995.
- 145 MUÑANA K. R. Head tilt and nystagmus. In: PLATT S., OLBY N. (Eds). **Manual of canine**
- 146 **and feline neurology**. 3ª ed. Gloucesterp: British Small Animal Veterinary Association,
- 147 p.155-172, 2004.
- 148 PAGLIOSA G. M.; ALVES G. E. S. Factores predisponentes das complicações incisionais de
- 149 laparotomias medianas em equinos. *Ciência Rural*, v. 34, n. 5, p.1655-1659, 2004.
- 150 RAO D. N.; MASON, R. P. Generation of nitro radical anions of some 5-nitrofurans, 2- and
- 151 5-nitromidazoles by norepinephrine, dopamine and serotonin. A possible mechanism for
- 152 neurotoxicity caused by nitroheterocyclic drugs. **The Journal of Biological Chemistry**, v.
- 153 262, p. 11731-11736, 1987.
- 154 REED S. M.; BAYLY W. M.; SELTON D.C. Disorders of the neurologic system. In: REED
- 155 S. M.; BAYLY W. M.; SELTON D.C. (Eds). **Medicina interna equina**. 3ed. Rio de Janeiro:
- 156 Guanabara Koogan, 2000, pp.402-403.

157 SCULLY B. E. Metronidazole. The Medical Clinics of North America, v. 72, n. 3, p.613-621,
158 1988.

159 SILVA R. S. A.; O Stress oxidativo na toxicidade das catecolaminas. Seminário realizado no
160 Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Mestrado
161 em Toxicologia Analítica, Clínica e Forense Ano lectivo 2006/2007. Faculdade de Farmácia,
162 Universidade do Porto. Portugal. 2007.

163 SWEENEY R. W.; SWEENEY C. R.; WEIHER J. Clinical uses of metronidazole in horses:
164 200 cases (1984-1989). Journal of America Veterinary Medical Association, v. 198, n. 6,
165 p.1045-1048, 1991.

166



167

168

169

Figura 1 – Fotografia apresentando equino no primeiro dia do aparecimento das manifestações clínicas com inclinação da cabeça.



Figura 2 – Fotografia do equino apresentando estrabismo.