## SÍNDROME VESTIBULAR CENTRAL EM EQUINO APÓS TRATAMENTO COM METRONIDAZOL – RELATO DE CASO

METRONIDAZOLE-INDUCED CENTRAL VESTIBULAR SYNDROME IN A HORSE CASE REPORT

F. S. NÓBREGA<sup>1</sup>, M. P. FERREIRA<sup>2</sup>, J. VOLL, M. SPERB<sup>2</sup>, P. GARBADE<sup>2</sup>

## **RESUMO**

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

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobianos. Ataxia. Cavalo. Intoxicação. Sistema Nervoso.

## **SUMMARY**

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

KEY-WORDS: Antimicrobials. Ataxia. Horse. Nervous System. Toxicosis.

<sup>2</sup> Faculdade de Veterinária - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade de São Paulo. Email.: fernandanobrega.vet@gmail.com

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

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

O metronidazol é um agente antimicrobiano, bactericida, sintético, com propriedades antibacterianas e antiprotozoárias (REED & BAYLY, 2000; SWEENEY et al., 1991). A toxicidade e os efeitos adversos associados ao metronidazol são raros em equinos, no entanto, pode ocorrer neurotoxicidade se altas doses forem utilizadas ou a dose recomendada, durante período longo. Os sinais de intoxicação em equinos incluem ataxia, letargia, nistagmo e apreensão (BERTONE & HORSPOOL, 2004). Em humanos, há relatos de distúrbios do sistema nervoso central, incluindo convulsões e neuropatia periférica, quando tratados com altas doses ou longos períodos de tratamento com metronidazol (REED & BAYLY, 2000; SCULLY, 1988). Segundo Muñana (2004), o metronidazol é a principal causa tóxica responsável por síndrome vestibular central em cães e gatos. O objetivo deste relato é descrever o caso de síndrome vestibular central em um equino, após o uso de terapia com metronidazol em doses terapêuticas.

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

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

No 11° dia pós-operatório o animal iniciou quadro de ataxia e nistagmo horizontal, com agravamento nos dias seguintes da ataxia, nistagmo horizontal bilateral, inclinação da cabeça, déficit proprioceptivo, agitação e agressividade (Figuras 1 e 2). Diante das possibilidades diagnósticas suspeitou-se de intoxicação por metronidazol em decorrência da apresentação súbita dos sinais clínicos sem histórico de outra intercorrência durante a recuperação da cirurgia. Foi suspensa a administração do metronidazol e as manifestações clínicas começaram a regredir após 10 dias da suspensão deste medicamento. Como sequela, após 60 dias, o animal permaneceu com inclinação leve da cabeça, mas com perfeita deambulação sem comprometimento das atividades físicas.



**Figura 1** – Equino no primeiro dia do aparecimento das manifestações clínicas com inclinação da cabeça.



Figura 2 – Equino apresentando estrabismo.

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

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

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

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

frequentemente em alguns dias, por causa dos mecanismos compensatórios.

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

Diante do caso apresentado conclui-se que há possibilidade de reação adversa como a ocorrência de SVC quando o uso do metronidazol estiver associado a afecções circulatórias sistêmicas como cólica mesmo que administrado na dose e frequência preconizada para a espécie.

## REFERÊNCIAS

BERTONE, J. J.; HORSPOOL, L. J. In: BERTONE, J. J.; HORSPOOL L. J. (Eds.). **Equine Clinical Pharmacology**. Philadelphia: Saunders, 2004. p.45-59.

COELHO, J. C. U.; BARETTA, G. A. P.; OKAWA, L. Seleção e uso de antibióticos em infecções intraabdominais. Arquivos de Gastroenterologia. v.4, n.1, p.85-90, 2007.

DE LAHUNTA. Vestibular system: special proprioception. In: DE LAHUNTA, A., GLASS, E. (Eds.). **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3ed. St Louis: WB Saunders, 2009, p.290-347.

FERREIRA, R. F. S. Síndrome vestibular em canídeos. Dissertação de mestrado. 115f. Universidade técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2009. Lisboa.

HARDIE, E. M.; KYLES, A. E. Pharmacological management of pain and infection in the surgical oncology patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.25, n.1, p.77-96, 1995

MUÑANA, K. R. Head tilt and nystagmus. In: PLATT, S., OLBY N. (Eds). **Manual of canine and feline neurology**. 3ed. Glowcesterp: British Small Animal Veterinary Association, p.155-172, 2004.

PAGLIOSA, G. M.; ALVES, G. E. S. Factores predisponentes das complicações incisionais de laparotomias medianas em equinos. Ciência Rural, v.34, n.5, p.1655-1659, 2004.

RAO, D. N.; MASON, R. P. Generation of nitro radical anions of some 5-nitrofurans, 2- and 5-nitromidazoles by norepinephrine, dopamine and serotonin. A possible mechanism for neurotoxicity caused by nitroheterocyclic drugs. **The Journal of Biological Chemistry**, v.262, p.11731-11736, 1987.

REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. Disorders of the neurologic system. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. (Eds). **Medicina interna equina**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.402-403.

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

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

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