

## RETINOPATIA EM FELINOS ASSOCIADA AO USO DE ENROFLOXACINA

KENNEDY JOSÉ DO PRADO DIAS<sup>1</sup>, BRENNIA MARIA CYRINO NOGUEIRA GONÇALVES<sup>2</sup>

1 Médico Veterinário Aprimorando em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais - UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP.  
2 Docente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP.

**RESUMO:** A enrofloxacinina é um medicamento com efeitos antibacterianos de amplo espectro em animais. Em felinos a degeneração da retina pode ocorrer devido ao aumento da dosagem, frequência de administração ou infusão rápida, combinada com a falta de compreensão dos efeitos colaterais. Esta degeneração causada pelo tratamento com enrofloxacinina manifesta-se como cegueira aguda e geralmente é irreversível. Embora a fisiopatologia desse processo permaneça obscura, existem algumas hipóteses possíveis, como a falta da proteína ABCG2 na barreira hemato-retiniana do gato, permitindo o acúmulo do fármaco na retina e alterações subsequentes. Os sintomas clínicos mais comuns incluem midríase com ausência de reflexos pupilares, relutância em andar ou pular, hiperreflexia tapetal e atenuação vascular retiniana. O diagnóstico pode ser feito por exame oftalmológico, como oftalmoscopia direta com a análise de padrões de alterações de fundo de olho e eletrorretinografia, que fornece dados captados de fotorreceptores, confirmando a cegueira do animal. Como não há cura, a prevenção é a melhor opção para evitar a degeneração da retina em gatos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo aprofundar o entendimento e investigar a relação entre o uso de enrofloxacinina e a degeneração retiniana em gatos.

**PALAVRAS-CHAVE:** degeneração, enrofloxacinina, felinos, retina.

### INTRODUÇÃO

De acordo com Anjos e Brito (2009), o enrofloxacinina é uma fluorquinolona frequentemente utilizada na medicina veterinária. No entanto, foi observado que a degeneração retiniana pode ser um efeito adverso em gatos tratados com essa substância. Embora o mecanismo exato pelo qual o enrofloxacinina cause essa degeneração retiniana não esteja totalmente elucidado, alguns fatores podem predispor a essa condição, como doses elevadas do medicamento, exposição à luz solar durante o tratamento, infusão intravenosa rápida, uso prolongado, interações medicamentosas, idade e acúmulo do fármaco devido a metabolismo alterado ou eliminação reduzida (CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009).

É fundamental lembrar que os felinos possuem diferenças fisiológicas no metabolismo, como a deficiência da enzima glicuronil transferase, essencial para a biotransformação de diversos fármacos. Além disso, a hemoglobina dos gatos tende a se oxidar mais facilmente, o que pode resultar em metahemoglobinemia e na formação de corpúsculos de Heinz (TREPANIER, 2016).

Dada a falta de clareza sobre o assunto, essa revisão bibliográfica tem o objetivo de aprofundar o conhecimento e investigar a relação entre o uso de enrofloxacinina e a degeneração retiniana em gatos, afim de evitar que nossos casos como esse possam acontecer.

### REVISÃO DE LITERATURA

Uma das características farmacocinéticas mais notáveis das fluorquinolonas é seu amplo volume de distribuição, que inclui tecidos como o sistema nervoso central, ossos, próstata, rins, fígado, trato genital feminino e fluidos inflamatórios. Além disso, elas apresentam baixa ligação às proteínas plasmáticas. As fluorquinolonas são parcialmente metabolizadas e excretadas na urina e bile em altas concentrações como substância ativa (VANCUTSEM; BABISH; SCHWARK, 1990; ANDRADE, 2002; GÓRNIK, 2006).

O transporte intestinal pode desempenhar um papel importante na eliminação do medicamento, resultando na secreção ativa do fármaco do sangue de volta para o intestino, com concentrações intestinais também influenciadas pela secreção biliar. A enrofloxacinina é intensivamente metabolizada no fígado, transformando-se em ciprofloxacina e em alguns outros metabólitos menores, mas níveis baixos de ciprofloxacina são observados em gatos (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2005).

Diversas hipóteses foram propostas sobre os efeitos das fluorquinolonas nos olhos dos gatos. Estudos indicam que a retinopatia causada pelo uso de enrofloxacinina pode estar relacionada à afinidade do fármaco pelos tecidos retinianos. Foi observado que as fluorquinolonas, em geral, possuem uma estrutura química semelhante a compostos associados à toxicidade do nervo óptico,

como a cloroquina, cuja toxicidade é dose-dependente e irreversível (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2011; CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009).

Além disso, a incidência de degeneração retiniana aumenta quando o enrofloxacino é combinado com medicamentos como furosemida e cimetidina, que elevam as concentrações plasmáticas das fluorquinolonas ao reduzir sua excreção renal. As infecções do trato urinário ou hepático associadas a danos renais podem impactar significativamente a disposição do fármaco, mesmo em gatos jovens, facilitando seu acúmulo no organismo (WIEBE; PHARM; HAMILTON, 2002; CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009).

A etiologia da degeneração retiniana associada ao enrofloxacino ainda é desconhecida. Alguns autores sugerem que a barreira hematoencefálica dos felinos tem afinidade pela porção lipofílica do fármaco, levando ao acúmulo de altas concentrações no sistema nervoso (Spinosa et al., 2017). Outras pesquisas indicam que a alteração retiniana pode ter uma base genética, pois os gatos possuem uma deficiência na proteína ABCG2, que atua como parte da barreira hemato-retiniana, impedindo a entrada de substâncias estranhas (LITTLE, 2016).

A barreira hemato-retiniana é composta por duas camadas: a mais interna, formada por células endoteliais capilares da retina, e a mais externa, por células epiteliais pigmentadas da retina. Ela regula a troca de compostos como nutrientes, fármacos e toxinas entre o sangue sistêmico e a retina, sendo a proteína ABCG2 um transportador de efluxo sensível à luz. O mecanismo de eliminação das fototoxinas da retina ainda é desconhecido (ASASHIMA et al., 2006; CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009).

Os sinais clínicos da retinopatia induzida por enrofloxacino incluem diminuição da visão e início agudo de miócia, frequentemente o primeiro sinal notado pelos tutores. O reflexo pupilar à luz pode estar presente, mas normalmente se apresenta com resposta lenta ou ausente. As alterações oftálmicas associadas a essa toxicidade estão relacionadas à hiperreflexia, alteração do diâmetro do nervo óptico e perda dos vasos sanguíneos. O fundo do olho pode inicialmente parecer normal, embora sinais de degeneração retiniana possam se desenvolver dentro de alguns dias após o início do tratamento com enrofloxacino (GELATT et al., 2001).

A degeneração retiniana geralmente é difusa e bilateral, podendo também apresentar atrofia do nervo óptico e alterações no eletrorretinograma. Na maioria dos casos, a cegueira é permanente, embora alguns gatos possam manter alguma visão. Uma descoberta importante sobre essa toxicidade é a rapidez com que a retina se degenera (GELATT; GILGER; KERN, 2013).

As fluorquinolonas possuem estrutura química similar a compostos associados à toxicidade do nervo óptico, incluindo o alcaloide cinchona, a cloroquina e as hidroquinolonas halogenadas, apresentando uma toxicidade dose-dependente e geralmente irreversível. Quando o difosfato de cloroquina é administrado em gatos, a retinopatia pode se desenvolver em 4 a 7 semanas, com o dano retiniano caracterizado por alargamento do epitélio pigmentar. A cloroquina tem alta afinidade pela melanina, acumulando-se nos lisossomos das células do epitélio pigmentar da retina, levando à inibição das enzimas lisossomais e possível morte celular (WIEBE; PHARM; HAMILTON, 2002).

O diagnóstico é realizado com base no histórico de uso de medicamentos, sinais clínicos, exame oftalmoscópico do fundo do olho e eletrorretinografia. Esses exames frequentemente revelam degeneração da retina, aumento da refletividade da zona tapetal e atenuação dos vasos retinianos, entre outras alterações associadas ao uso de fluorquinolonas. Na histopatologia, observam-se degeneração retiniana, perda difusa das camadas de células fotorreceptoras, e hipertrofia e proliferação do epitélio da retina (FORD et al., 2007; CAVALCANTE et al., 2009).

De acordo com Carneiro Filho (2004), o exame de fundoscopia ou oftalmoscopia é utilizado para visualizar o fundo do olho após a dilatação da pupila. Existem duas formas de realizar o exame: direta e indireta. A forma direta é a mais comum na prática clínica devido à sua facilidade de uso e ao custo mais acessível do oftalmoscópio direto. Gellat (2003) observa que, durante o exame, são analisadas estruturas como o disco óptico, a vascularização retiniana e a porção tapetal. Alterações descritas incluem refletividade tapetal, atenuação dos vasos retinianos, manchas de ferrugem no fundo tapetal e alterações de pigmentação (GELLAT et al., 2001).

Não há um tratamento específico para a degeneração retiniana causada por enrofloxacino. A recomendação é interromper imediatamente o uso do medicamento assim que o diagnóstico for confirmado. Alguns gatos podem recuperar parcialmente a visão se a administração do fármaco for cessada rapidamente, enquanto outros podem permanecer cegos. Em alguns casos, um diagnóstico precoce pode permitir um certo grau de recuperação da visão (ANJOS; BRITO, 2009; CAVALCANTE et al., 2009).

Para evitar e minimizar a toxicidade retiniana em gatos, recomenda-se utilizar fármacos alternativos ao enrofloxacino, como marbofloxacino ou pradofloxacino, quando necessário. Além disso, a dose de qualquer fluorquinolona não deve ultrapassar a recomendada pelo fabricante, e é importante

evitar o uso parenteral e tratamentos prolongados, especialmente em animais que apresentam fatores predisponentes (LITTLE, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o exato mecanismo da degeneração retiniana em gatos induzida pelas fluoroquinolonas continuar não elucidado, as avaliações da literatura sugerem alguns fatores de risco que podem predispor os gatos à degeneração retiniana como altas doses ou altas concentrações plasmáticas do fármaco, injeção intravenosa rápida do antibiótico e longos tratamentos. Teoricamente, outros fatores de risco podem estar envolvidos como exposição prolongada à luz solar enquanto o antibiótico está sendo administrado interações medicamentosas e acúmulo do fármaco ou dos metabólitos devido à metabolismo alterado ou eliminação reduzida.

## REFERÊNCIAS

- ANJOS, T. M.; BRITO, H. F. V. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas. **Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais de Estimação**, v. 7, n. 23, p. 554-567, 2009.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2002. 697 p.
- ASASHIMA, T.; HORI, S.; OHTSUKI, S.; TACHIKAWA, M.; WATANABE, M.; ATP – Binding cassette transporter G2 mediates the efflux of phototoxins on the luminal membrane of retinal capillary endothelial cells. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 6, p. 1235-1242, 2006.
- CAVALCANTE, L. F. H.; GOUVÊA, A. S.; MARQUES, J. M. V. Degeneração retiniana em gatos associada ao uso de enrofloxacin – artigo de revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 3, n. 2, p. 6268, 2009.
- FORD, M. M.; DUBIELZIG, R. R.; GIULIANO, E. A.; MOORE, C. P.; NARFSTROM, K. L. Ocular and systemic manifestations after oral administration of high dose of enrofloxacin in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.68, n.2, p.190- 202, 2007. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/6534574>>.doi: 10.2460/ajvr.68.2.190
- GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2013.
- GELATT, N.; WOERT, A.; KETRING, K. I.; ANDREW, S. E.; BROOKS, D. E.; Enrofloxacin-associated retinal degenerations in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 4, n. 2, p. 99-106, 2001.
- GÓRNIK, S. L. Quimioterápicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 453-465.
- LITTLE, S. E. Toxicologia. In: LITTLE, S. E. **O Gato: Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 31, p. 880-899.
- MARTINEZ, M.; MCDERMOTT, P.; WALKER, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. **The Veterinary Journal**, v. 172, p. 10-28, 2006.
- SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- TREPANIER, L. A. **Diretrizes e precauções para Terapia Medicamentosa em Gatos**. In: LITTLE, S. E. **O Gato: Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 4, p. 38-49.
- VANCUTSEM, P. M.; BABISH, J. G.; SCHWARK, W. S. The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. **Cornell Veterinarian**, v. 80, p. 173-186, 1990.

WIEBE, V.; PHARM, D.; HAMILTON, P. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats.  
**Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 11, p. 1568-1571, 2002.