

DEGENERAÇÃO RETINIANA EM GATOS ASSOCIADA AO USO DE ENROFLOXACINA – ARTIGO DE REVISÃO

[*Enrofloxacin associated retinal degeneration in cats – Review article*]

Liziane Ferraresi Holanda Cavalcante^{1,*}, Aline Silva Gouvêa², Janete Maria Volpato Marques³

¹Médica Veterinária autônoma, Porto Alegre, RS. E-mail: lferraresi@terra.com.br.

²Médica Veterinária, Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

³Médica Veterinária, Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

RESUMO - A enrofloxacina é um antimicrobiano de amplo espectro do grupo das fluorquinolonas, de grande uso em medicina veterinária, sendo ela, droga de escolha no tratamento de diversas doenças. Devido a sua intensa utilização nos gatos e, associada à mudança no esquema de administração e dose, têm-se descrito reações adversas as quais antes não eram observadas. A degeneração retiniana associada ao uso da enrofloxacina em gatos é descrita como sendo aguda, geralmente irreversível. É caracterizada por midríase e posterior cegueira. O exame oftalmoscópico revela degeneração difusa da retina, evidenciado pelo aumento da refletividade da zona tapetal e atenuação dos vasos sanguíneos da retina. Apesar do exato mecanismo da degeneração retiniana induzida pela enrofloxacina não estar bem esclarecida ainda, sugere-se que existam alguns fatores predisponentes como: altas doses da droga ou altas concentrações no plasma; infusão intravenosa rápida de enrofloxacina; longos períodos de tratamento; idade; exposição prolongada à luz solar durante o tratamento; interações medicamentosas e acúmulo da droga devido ao seu metabolismo alterado ou eliminação reduzida. Assim, controlando-se esses fatores, seria possível diminuir as chances da ocorrência de danos à retina felina.

Palavras-Chave: Fluorquinolonas, retina, gato.

ABSTRACT - Enrofloxacin is an antimicrobial of broad-spectrum of the group of fluorquinolones, with great use in medicine veterinary, and it is the the drug of choice in the treatment of diverse illnesses. Because its intense use in the cats and, associated to the change in the project of administration and dose, adverse reactions have been described for the first time. The retinal degeneration associate to the use of the enrofloxacin in cats is described as being acute effect, generally irreversible. It is characterized as mydriasis and posterior blindness. Ophthalmoscopic examination discloses diffuse degeneration of retina, evidenced by increase of reflectivity of the tapetal zone and retinal vascular attenuation. Although the exact mechanism of retinal degeneration induced by enrofloxacin is not yet clarified, it is suggested that there are some predisposing factors such as high dosages or high concentrations of the drug in plasma, rapid intravenous infusion of enrofloxacin, long periods of treatment, age, prolonged exposure to sunlight during treatment, drug interactions and accumulation of drugs due to changed or reduced metabolism. Thus, it is possible to reduce the chances of occurrence of damage to the retina feline by controlling these factors.

Keywords: Fluorquinolones, retina, cat.

INTRODUÇÃO

A enrofloxacina foi a primeira fluorquinolona introduzida na Medicina Veterinária (Vancutsem et al., 1989). O grande espectro de ação da droga, a distribuição tecidual favorável e a baixa toxicidade têm feito dela, a droga de escolha no tratamento de

vários processos infecciosos e tem sido administrada com sucesso em milhões de cães e gatos desde 1990 (Wiebe & Hamilton, 2002).

Em gatos, o uso terapêutico da enrofloxacina tem sido associado à degeneração retiniana irreversível e cegueira (Woodward, 2005; Ford et al., 2007).

* Autor para correspondência. E-mail: lferraresi@terra.com.br.

Administrada na dose original e recomendada de 2,5 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, a droga se mostrou eficaz e bem tolerada em cães e gatos, mas a tendência popular de se administrar antibióticos bactericidas em apenas uma dose diária, influenciou o fabricante da enrofloxacina a alterar sua dose. Assim, uma dose variável de 5 a 20 mg/kg, uma ou duas vezes ao dia foi adicionada na bula da enrofloxacina. Subseqüentemente, uma reação adversa não documentada da enrofloxacina começou a crescer nos gatos (Wiebe & Hamilton, 2002).

O objetivo desse trabalho é fazer um breve resumo das fluorquinolonas, antibióticos de uso constante na medicina veterinária e relatar a possível correlação entre a administração de enrofloxacina e a degeneração retiniana aguda em gatos.

AS FLUORQUINOLONAS

As fluorquinolonas são baseadas no anel 4-quinolona e a estrutura do anel tem sido largamente modificada para se aumentar a atividade antibacteriana e o volume de distribuição da molécula (Vancutsem et al., 1989). Os ácidos nalidíxico e oxililínico foram os primeiro antimicrobianos baseados no anel 4-quinolona (Vancutsem et al., 1989). O ácido nalidíxico foi descoberto em 1962, sendo uma modificação de um composto isolado durante a produção de uma droga antimalária, a cloroquina. Entretanto, o espectro antibacteriano de ação era restrito as *Enterobactericea* e, devido às limitações na absorção e distribuição, as drogas foram efetivas somente para o tratamento de infecções urinárias (Martinez et al., 2005).

Na década de 80, intensas pesquisas realizadas a partir dessas primeiras quinolonas originaram as denominadas quinolonas de segunda geração ou fluorquinolonas (Górniak, 2006). A adição de ambos, uma molécula de flúor na posição 6 da estrutura básica da quinolona e a substituição do anel de piperazina na posição 7, aumentaram a atividade antibacteriana da quinolona, ganhando efetividade tanto contra *Pseudomonas aeruginosa* como cocos gram positivos e, aumentando a extensão da absorção oral da droga e distribuição tecidual (Martinez et al., 2005). A enrofloxacina é o primeiro antibacteriano dessa família a estar disponível para a Medicina Veterinária (Vancutsem et al., 1989).

As quinolonas de terceira geração (levofloxacina e esparfloxacina) possuem espectro de ação similar às de segunda geração, além de serem efetivas contra *Streptococcus pneumoniae* (Andrade, 2002).

MECANISMO DE AÇÃO DAS FLUORQUINOLONAS

Todas as fluorquinolonas são bactericidas e agem no mesmo sítio bacteriano; a DNA girase bacteriana (topoisomerase tipo II) (Vancutsem et al., 1990). As topoisomerasas catalisam a direção e a extensão do espiralamento das cadeias de DNA (Górniak, 2006). Essa enzima tem um papel crucial em separar, cortar e consecutivamente desenrolar o DNA. A inibição do enrolamento da hélice de DNA fornece fragmentos que subseqüentemente são destruídos pelas exonucleases bacterianas (Vancutsem et al., 1990).

As fluorquinolonas possuem um efeito paradoxal (Martinez et al., 2005). Numa primeira fase, a porcentagem de bactérias mortas aumenta de acordo com a concentração da droga; numa segunda fase, um aumento na concentração da droga causa um decréscimo temporário na porcentagem de bactérias mortas (Vancutsem et al., 1990). Inicialmente, essa diferença entre concentrações, no efeito da droga pode ser associada à diferença entre as concentrações necessárias para inibir o super-espiralamento do DNA versus aquelas necessárias para inibir o crescimento bacteriano. Isso implica que, a síntese de proteína pode ser requerida para causar a morte celular mediada pela quinolona (Martinez et al., 2005). A inibição da síntese protéica causada pela administração concomitante de cloranfenicol (inibidor da síntese protéica) e fluorquinolonas diminui a porcentagem de bactérias mortas pelas fluorquinolonas (Vancutsem et al., 1990).

BIODISPONIBILIDADE

Após a administração por via oral (principal via de administração), as fluorquinolonas são rapidamente absorvidas por animais monogástricos e pré-ruminantes (Górniak, 2006). Por exemplo, a biodisponibilidade da enrofloxacina é apenas de 10% em ruminantes adultos enquanto comparada a mais de 80% de biodisponibilidade em espécies monogástricas (Martinez et al., 2005). O pico máximo de concentração sérica das fluorquinolonas varia conforme a espécie animal (Górniak, 2006).

A constante administração de magnésio e alumínio contido nos antiácidos diminui a biodisponibilidade oral das fluorquinolonas. Essa ação é atribuída a queelação de grupos carboxílicos pelos cátions bivalentes (Vancutsem et al., 1990). Entretanto, para compostos lipofílicos, o alimento pode aumentar

significativamente a biodisponibilidade oral e ainda aumentar a concentração sistêmica da droga (Martinez et al., 2005).

FARMACOCINÉTICA

Uma das mais atrativas características farmacocinéticas das fluorquinolonas é o seu grande volume de distribuição (isso inclui o SNC, ossos, próstata, rins, fígado, trato genital feminino, e fluidos inflamatórios); além da sua baixa ligação com as proteínas plasmáticas (Vancutsem et al., 1990; Andrade, 2002). Assim, a concentração das fluorquinolonas livres no soro geralmente reflete as concentrações nos fluidos extracelulares, onde a maioria das infecções ocorre (Martinez et al., 2005). Essa característica, associada ao amplo espectro de ação faz das fluorquinolonas a primeira opção para o tratamento de infecções profundas da derme e pioderma e altas concentrações são alcançadas no fígado e trato urinário (Vancutsem et al., 1990).

As fluorquinolonas são parcialmente biotransformadas, sendo excretadas na urina e na bile, em altas concentrações como substância ativa (Górniak, 2006). Elas são eliminadas em grande parte na urina e alcança níveis de 100 a 300 vezes mais concentrados na urina do que no soro (Vancutsem et al., 1990). O transporte intestinal pode ser um importante mecanismo de eliminação da droga, resultando em secreção ativa da droga a partir do sangue de volta para o intestino. As concentrações intestinais podem ser também em função da secreção biliar. A enrofloxacin é intensivamente metabolizada pelo fígado sendo transformada em ciprofloxacina e em alguns outros metabólitos menores. De alguma forma, baixos níveis de ciprofloxacina são observados nos gatos (Martinez et al., 2005).

A excreção das fluorquinolonas é diminuída em indivíduos que sofrem de falência renal e precauções devem ser tomadas quanto ao uso das fluorquinolonas nesses pacientes (Vancutsem et al., 1990).

REAÇÕES ADVERSAS

As fluorquinolonas são bem toleradas em animais e humanos (Woodward, 2005). Em algumas exceções, os efeitos adversos não são tão severos quando comparados aos efeitos benéficos que elas produzem. Os tecidos alvos são a cartilagem juvenil, o sistema nervoso central, o trato urinário e o trato digestivo (Vancutsem et al., 1990).

As altas concentrações alcançadas por esses antimicrobianos na urina e sua baixa solubilidade em água em pH ácido tem resultado na formação de cristais no trato urinário e podem ser responsáveis por lesões renais. Esse problema deve ser mantido em mente quando se tratar um carnívoro (baixo pH urinário) (Vancutsem et al., 1990).

A toxicidade relacionada às fluorquinolonas é na maior parte dose e animal dependente. A maioria das reações são consideradas pequenas e reversíveis quando o tratamento é descontinuado (Martinez et al., 2005).

Em humanos e em animais têm sido descrito casos de fotossensibilidade relacionado ao uso de fluorquinolonas (Martinez et al., 2005). É reconhecido que fluorquinolonas multiplamente fluorinadas e 8-halogenadas são potencialmente e severamente fototóxicos (Ball, 2003).

ENROFLOXACINA E A RETINA DO GATO

As reações adversas a drogas são infrequentes na oftalmologia de pequenos animais e ocorrem mais comumente em cães do que em gatos. Pesquisas sobre as reações adversas no olho do gato e estruturas associadas são raras (Gelatt, 2001).

Em 1997, a tendência em se administrar os antibióticos em uma única dose diária, baseada em se alcançar um pico maior de concentração no plasma, influenciou o fabricante da enrofloxacin em alterar seu regime de dose. A administração diária estava associada a eficácia melhorada e menor desenvolvimento de resistência bacteriana. Devido à fácil administração de uma única dose diária e o aumento da resistência de bactérias isoladas a outros antimicrobianos, os veterinários começaram a administrar uma alta dose diária de enrofloxacin. Assim, os oftalmologistas observaram que uma pequena proporção de gatos desenvolveu cegueira após receberem enrofloxacin (Wiebe & Hamilton, 2002).

Em gatos, o uso terapêutico da enrofloxacin tem sido associado à degeneração retiniana, irreversível e cegueira (Woodward, 2005; Ford et al., 2007). Essa associação foi primeiro notada em um estudo retrospectivo de 26 gatos com degeneração retiniana difusa atribuída a várias causas. Cinco dos 26 gatos recebiam enrofloxacin oral, 4 recebiam amoxicilina, e 2 gatos recebiam prednisolona (Gelatt, 2001).

A associação entre a administração de enrofloxacin

e degeneração aguda da retina foi primeiramente documentada por Gellatt et al., 2001 em um estudo retrospectivo de 17 gatos (Wiebe & Hamilton, 2002). Nesse estudo, 17 gatos que recebiam enrofloxacina sistemicamente desenvolveram degeneração retiniana subseqüentemente. Todos os gatos eram pêlo curto americano, 7 fêmeas e 10 machos. As condições de administração da enrofloxacina foi bastante variável, de 4,6 mg/kg, via oral ao dia a 27mg/kg, via oral, administrada duas vezes ao dia. As anormalidades oftálmicas mais comumente apresentadas foram midríase, ausência do reflexo de ameaça e reflexos pupilares lentos ou incompletos. Cegueira aguda foi freqüentemente notada pelo proprietário e em alguns animais foi observado comportamento anormal (confusão e colisão com objetos). As anormalidades oftalmoscópicas ficaram geralmente limitadas ao fundo do olho, e incluía aumento da refletividade tapetal, atenuação do diâmetro e perda dos vasos sanguíneos da retina. A eletroretinografia realizada em 5 gatos não demonstrou respostas. A possibilidade de retorno da visão pareceu ser maior nos gatos que pararam a administração do fármaco assim que a midríase e a cegueira apareceu. Ambos os olhos de um gato que havia recebido enrofloxacina oral, 4,4 mg/kg duas vezes ao dia por 6 dias foi examinado histologicamente. As maiores lesões eram limitadas a retina e incluía degeneração difusa da retina, com áreas focais de hipertrofia e proliferação do epitélio pigmentar da retina (Gelatt et al., 2001).

Em um relato de caso, um felino macho sem raça definida, apresentado com histórico de cegueira súbita, estava recebendo a dose de 10 mg/kg a cada 12 horas devido a uma cistite. O animal foi examinado e constatou-se ausência dos reflexos pupilares e as pupilas eram fixas e dilatadas, mas os reflexos oculopalpebral e oculocefálico estavam presentes. A oftalmoscopia indireta revelou hiperreflexidade difusa tapetal bilateral e atenuação dos vasos da retina, caracterizando a degeneração retiniana (Grahm et al., 2002).

Em outro relato, um felino com acromegalia tratado pela ablação criocirúrgica da pituitária, apresentou infecção do trato urinário aproximadamente 6 semanas após a cirurgia. Tratado com uma dose inicial de enrofloxacina de 40 mg/kg ao dia. A dose foi depois reduzida para 27mg/kg/dia durante 4 dias e depois reduzida para 9 mg/kg/dia durante 2 dias. A dose de 23 mg, via oral a cada 12 horas foi continuada por mais 34 dias. O exame histopatológico dos olhos revelou lesões restritas à retina. Havia completa atrofia dos fotorreceptores. O quiasma óptico e os tratos ópticos apresentavam

vacuolação difundida e necrose axonal, indicando que a lesão desses tecidos aconteceu no momento da criocirurgia, entretanto o nervo óptico, a fibra nervosa e as células ganglionares estavam normais, indicando que a degeneração da camada mais externa da retina não foi resultado do processo de morte dos tratos ópticos causados pela criocirurgia (Abrams-Ogg et al., 2002).

Segundo Ford et al., 2007, a enrofloxacina em doses elevadas interrompe a transmissão dos impulsos nervosos para a retina e possui efeitos adversos nas funções neurológicas e da retina felina, levando a sinais sistêmicos e oftalmológicos.. Baseados na eletrofisiologia e nas amostras histológicas, os efeitos adversos estão relacionados à dose e ao tempo de administração da enrofloxacina. Nesse estudo, 24 gatos foram divididos em 2 grupos (grupo controle e grupo tratamento, 12 animais em cada grupo, sendo 6 machos e 6 fêmeas subdivididos em 3 outros grupos baseados na duração do tratamento - 3, 5 e 7 dias recebendo 50mg/kg/dia de enrofloxacina). A administração da enrofloxacina alterou o consumo de alimento e o peso corpóreo dos animais resultando em anormalidades músculo-esqueléticas, de comportamento e cegueira. De acordo com o autor, os problemas visuais observados foram provavelmente resultado da administração da droga nos tecidos cortical ou da retina ou de ambos. Ainda, nenhuma anormalidade no segmento anterior do olho foi detectada. As anormalidades do fundo do olho foram observadas tão logo se iniciou o tratamento com enrofloxacina. Observou-se um aumento focal de granulação central com subseqüente atenuação vascular e hiperreflexidade tapetal generalizada. Os achados clínicos e de eletroretinografia associados aos resultados de microscopia de luz e eletrônica da retina revelaram profunda e precoce perda dos bastonetes com relativa escassez dos cones, seguido também de perda generalizada dos cones. As mudanças morfológicas nas camadas fotorreceptoras estavam correlacionadas à duração da administração da enrofloxacina, com degeneração generalizada ficando evidente após 3 doses.

Mais recentemente, Şaroğlu & Olgun Erdikmen, 2008 relataram cegueira súbita em um felino de 15 anos após receber a dose de 50mg/dia de enrofloxacina por 10 dias, devido à uma infecção respiratória. Ao exame clínico observou-se dilatação pupilar bilateral, hiperreflexidade tapetal e atenuação dos vasos da retina. Como não havia qualquer sinal de doença sistêmica, como falência renal ou hepática, ou doença ocular que pudesse explicar o quadro, o animal teve como diagnóstico a degeneração retiniana por intoxicação por

fluorquinolonas.

ESTUDOS DE SEGURANÇA REALIZADOS PELO FABRICANTE

Em resposta a esses relatos, a Bayer (fabricante da enrofloxacin) encaminhou uma carta intitulada "Querido Doutor" para o JAVMA (Journal of the American Veterinary Medical Association) em julho de 2000 recomendando que a dose do Baytril® em gatos não deveria exceder 5mg/kg/dia, modificando as instruções da bula e instituindo novos testes de toxicidade em animais experimentais (Wilson, 2000).

Num estudo realizado com 32 gatos, divididos em 4 grupos de acordo com a dose de enrofloxacin administrada por 21 dias (controle, 5mg/kg, 20mg/kg e 50mg/kg). Os gatos dos grupos de 20mg/kg e 50mg/kg tiveram evidências de mudanças súbitas no exame de fundoscopia, sendo que no grupo de 50mg/kg as mudanças eram mais evidentes. Dois animais do grupo de 20mg/kg e 6 animais do grupo de 50mg/kg tiveram evidências de degeneração retiniana através da fundoscopia. Histologicamente, as retinas dos gatos dos grupos de altas doses de enrofloxacin mostraram atrofia dos fotorreceptores e das camadas plexiformes externas. A atrofia era mais severa na região não-tapetal da retina. Nenhuma anormalidade foi encontrada no grupo de 5mg/kg, demonstrando que a dose de 50mg/kg tem efeitos tóxicos na retina felina (Davidson & Dubielzig, 2002).

Já em outro estudo, a avaliação foi feita em 24 gatos saudáveis, divididos em 2 grupos (experimental e controle) e posteriormente em 3 grupos de acordo com a duração da administração de enrofloxacin (3, 5 ou 7 dias). O grupo experimental recebeu enrofloxacin na dose de 50mg/kg/dia e posteriormente exames de fundoscopia e eletroretinografia computadorizada foram realizados. O grupo controle recebeu placebo. Anormalidades clínicas, fundoscópicas e na eletroretinografia foram identificadas e incluíam: ausência do reflexo de ameaça, tonturas, ptialismo e sinais vestibulares. Mudança na refletividade tapetal e atenuação generalizada dos vasos sanguíneos foi detectada em 72 horas. As mudanças morfológicas incluíam dilatação e vacuolização citoplasmática dos fotorreceptores, diminuição dos fotorreceptores e núcleo picnótico no dia 5 e no dia 7 alguns bastonetes ainda existiam, e os núcleos dos cones ainda eram detectáveis. Isso também mostra a toxicidade da enrofloxacin administrada na dose de 50 mg/kg/dia, levando a atrofia da retina, sendo que

os bastonetes são mais sensíveis a enrofloxacin que os cones (Ford et al., 2004).

POSSÍVEIS MECANISMOS CAUSADORES DA DEGENERAÇÃO RETINIANA INDUZIDA PELAS FLUORQUINOLONAS

As fluorquinolonas possuem estrutura química similar a compostos que foram associados a toxicose do nervo óptico, incluindo o alcalóide cinchona, a cloroquina e as hidroquinolonas halogenadas; e parece ser dose dependente e é normalmente irreversível. Quando o difosfato de cloroquina é administrado em gatos, a retinopatia pode se desenvolver em 4 a 7 semanas. Histologicamente, o dano retiniano é caracterizado pelo alargamento do epitélio pigmentar. A cloroquina tem alta afinidade pela melanina e se acumula nos lisossomos das células do epitélio pigmentar da retina. Isso leva a inibição das enzimas lisossomais e possivelmente morte da célula (Wiebe & Hamilton, 2002).

As fluorquinolonas também possuem alta afinidade pela melanina. Acredita-se que a estrutura química na posição 8 do anel de quinolona determine o potencial fototóxico das quinolonas. Em camundongos albinos, mesmo uma única dose de quinolona em combinação com luz ultravioleta A (UVA) induziu degeneração retiniana. A absorção energia da luz UVA na estrutura da fluorquinolona seguida de degradação da molécula e formação de produtos citotóxicos de fotodegradação parece ser responsável pelo dano; o grau de dano é dose e tempo dependente. Altas doses da droga, longos tratamentos e exposição excessiva a luz solar estão associados ao aumento da severidade da degeneração. Além disto, a injeção de fluorquinolonas diretamente em olhos de coelhos mostrou estar associada toxicidade retiniana, indicando que a droga é diretamente retinotóxica (Wiebe & Hamilton, 2002).

A incidência aumentada de efeitos adversos das fluorquinolonas é também notada quando a droga é co-administrada a drogas que aumentam as concentrações plasmáticas das fluorquinolonas devido a diminuição da excreção renal (probenecid, furosemida e cimetidina) (Wiebe & Hamilton, 2002).

Parece que a idade pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento da degeneração retiniana. No geral, gatos idosos (> 12 anos), parecem desenvolver cegueira em doses mais baixas que em gatos novos. Em gatos geriátricos, a disposição alterada da droga devido a deterioração renal ou hepática pode resultar em acúmulo da droga, picos

altos de concentração ou metabolismo alterado da droga. Infecções do trato urinário concomitantemente ao dano renal pode ter um efeito substancial da disposição da droga, mesmo em gatos jovens, causando acúmulo da droga no organismo (Wiebe & Hamilton, 2002).

A administração IV da enrofloxacin pode ser um fator de indução de degeneração retiniana. Sete de 17 gatos em um estudo desenvolveram toxicose após terem recebido enrofloxacin IV. Isso acontece devido ao pico de concentração plasmática ser alcançado rapidamente, o que resultaria em grandes concentrações da droga penetrando na retina e levando à degeneração. Isso pode indicar que a degeneração retiniana causada pela enrofloxacin pode não ser de fato uma reação idiossincrática mas poderia ser um efeito adverso, concentração-dependente (Gellat et al., 2001).

As mudanças de comportamento foram evidentes nos gatos tratados com enrofloxacin no estudo conduzido por Ford et al., 2007. Nesse estudo, as anormalidades neurológicas pioraram com o aumento da duração de administração da enrofloxacin. Essas alterações não são exclusivas dos felinos. Em humanos, pacientes que estão recebendo quinolonas podem apresentar sintomas leves de tontura, cefaléia e insônia. Tem sido sugerido que essas drogas inibem competitivamente a ligação do receptor do ácido γ -aminobutírico, um transmissor inibitório da retina e do SNC. A similaridade estrutural de substituintes de algumas quinolonas na posição C7 com a ligação da região da molécula do ácido γ -aminobutírico pode ser a razão desse fenômeno (Brown, 1996).

CONCLUSÕES

Apesar do exato mecanismo da degeneração retiniana em gatos induzida pelas fluorquinolonas continuar não elucidado, as avaliações da literatura sugerem alguns fatores de risco que podem predispor os gatos à degeneração retiniana: 1) altas doses ou altas concentrações plasmáticas da droga; 2) injeção IV rápida do antibiótico; 3) longos tratamentos e 4) idade. Teoricamente, outros fatores de risco podem estar envolvidos: 1) exposição longa a luz solar enquanto o antibiótico está sendo administrado; 2) interações medicamentosas e 3) acúmulo da droga ou dos metabólitos devido ao metabolismo alterado ou eliminação reduzida (Wiebe & Hamilton, 2002).

Não existe tratamento específico para a degeneração retiniana causada pelas fluorquinolonas, mais

especificamente a enrofloxacin, mas pode haver um grau de recuperação da visão se a associação da cegueira à administração do fármaco é reconhecida o quanto antes e a administração da droga e interrompida rapidamente (Crispin et al., 2002)

Assim, quando indicada, a enrofloxacin pode ser utilizada com mínimo risco de causar degeneração retiniana nos gatos se ficarmos atentos aos seguintes pontos: 1) utilizar a dose exata para o peso do animal, 2,5 mg/kg a cada 12 horas; 2) evitar a infusão rápida IV do medicamento; 3) evitar a exposição excessiva à luz solar durante o tratamento; 4) evitar interações medicamentosas e 5) considerar a redução da dose em gatos geriátricos ou com declínio da função renal. Dessa forma estaremos diminuindo o risco de degeneração retiniana em alguns casos.

REFERÊNCIAS

- Abrams-Ogg A., Holmberg D.L., Quinn R.F., Keller C., Wilcock B. & Claffey F.P. 2002. Blindness now attributed to enrofloxacin therapy in a previously reported case of a cat with acromegaly treated by cryohypophysectomy. *Can. Vet. J.* 43:53-54.
- Andrade S.F. 2002. Manual de Terapêutica Veterinária. São Paulo: Roca, 697p.
- Ball P. 2003. Adverse drug reactions: implications for the development of fluorquinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 51(S1):21-27.
- Brown, S.A. Fluoroquinolones in animal health. 1996. *J Vet Pharmacol Ther.* 19:1-14.
- Crispin S.M., Gould D.J., Carter W.J. & Lowe R.C. 2002. Idiosyncratic reaction to enrofloxacin in cats. *Vet. Res.* 150:555-556.
- Davidson H. & Dubielzig R.R. 2002. An experimental model for retinal degeneration in the cat. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 43(12):3485.
- Ford M.M., Dubielzig, R.R., Giuliano, E.A., Moore, C.P. & Narfström, K.L. 2007. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. *AJVR.* 68 (2): 190-202.
- Ford M.M., Narfstrom K., Dubielzig R.R., Giuliano E.A. & Moore C.P. 2004. Enrofloxacin and the feline retina. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 45(5):5072.
- Gelatt K.N., Woert A., Ketring K.L., Andrew S.E., Brooks D.E., Biros D.J., Denis H.M. & Cutler T.J. 2001. Enrofloxacin – associates retinal degeneration in cats. *Vet. Ophthalmol.* 4:99-106.
- Górnaiak, S.L. Quimioterápicos, p.453-465. In: Spinosa H.S., Górnaiak S.L. & Bernardi M.M. 2006. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4ªed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 920p.
- Grahn B.H., Storey E.S. & Cullen C.L. 2002. History and clinical signs. *Can. Vet. J.* 43:137-138.

Martinez M., Mcdermott P. & Walker R. 2006. Pharmacology of the Fluorquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet. J.* 172:10-28.

Şaroğlu M. & Olgun Erdikmen D. 2008. Retinal Degeneration due to Enrofloxacin Intoxication in a Cat. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 32(5): 403-406.

Vancutsem P.M., Babish J.G. & Schwark W.S. 1990. The fluorquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.* 80:173-186.

Wiebe V. & Hamilton P. 2002. Fluorquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221:1568-1571.

Wilson D. 2002. Feline visual changes associated with enrofloxacin. *Can. Vet. J.* 43:163.

Woodward K.N. 2005. Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. *J Vet. Pharm. Ther.* 28:213-231.