DEGENERAÇÃO DE RETINA EM FELINOS CAUSADA PELO USO DE ENROFLOXACINO – REVISÃO DE LITERATURA

ANDRADE, Débora de Fátima Barbosa

Faculdade de Jaguariúna

DEL NERY, Marina Pereira

Faculdade de Jaguariúna

FRANÇA, Sônia Rumiko Suzuki

Professora da Faculdade de Jaguariúna

Resumo: Para a maioria dos animais um dos órgãos de maior importância é o olho. Por ser uma extensão do cérebro, sua função é captar o estímulo de luz do ambiente, transmitindo informação ao cérebro para que seja interpretada e se torne visão. A retina se origina a partir da evaginação do tecido cerebral sendo o principal meio de consciência do ambiente externo. Na medicina veterinária o enrofloxacino é um antibiótico da classe das fluorquinolonas muito utilizado para tratamentos que incluem infecções de pele e tecidos moles, infecções do trato urinário inferior em cães e gatos, infecções por *Chlamydophila felis* em gatos e colite ulcerativa causada por *Escherichia coli* em cães. Há restrições nas doses utilizadas em gatos, uma vez que gatos que receberam doses de 20mg/Kg desenvolveram degeneração de retina. A utilização do enrofloxacino tem causado degeneração retiniana aguda com consequente cegueira na espécie felina. Os animais acometidos pela degeneração aguda de retina podem apresentar midríase e cegueira. Não existe tratamento para a degeneração retiniana sendo assim, o prognóstico se torna ruim e o diagnóstico é obtido através dos sinais clínicos, ocorrência de cegueira de forma aguda e histórico de uso de enrofloxacino recente. Sendo a eletroretinografia o exame definitivo.

Palavras-chave: Fluorquinolonas, gatos, cegueira.

Abstract: For the majority of the animals, one of the most important organs in the body is the eye. Because it is an extension of the brain, its role is to capture the light stimulation from the environment, pass on this information to the brain so it can be interpreted and then it becomes vision. The retina has its origin from the outpouching from the cerebral tissue and it is the main consciousness way from the external environment. In veterinary medicine, enrofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic commonly used and it is administered on treatments that include skin infections and soft tissue, lower urinary tract infection in dogs and cats, *Chlamydophila felis* infections in cats and ulcerative colitis in dogs

caused by *Escherichia coli*. There are restrictions in the dosage use for cats, since these animals have received doses as 20mg/Kg and they have developed retinal degeneration. Using enrofloxacin has been causing acute retinal degeneration followed by blindness of feline. The animals which developed acute retinal degeneration can present mydriasis and blindness. There is no treatment for retinal degeneration and for this reason, the prognosis becomes bad and the diagnosis is obtained from the clinical signs, acute blindness occurrence and recent use of enrofloxacin. Electroretinography is the definitive examination.

Key-words: Fluoroquinolone, cats, blindness.

Introdução

A degeneração aguda de retina em felinos está relacionada ao uso de antibacterianos quinolonas, dentre eles o enrofloxacino (MILLICHAMP; DZIEZYC, 2008). Na medicina veterinária o enrofloxacino é um antibiótico da classe das fluorquinolonas muito utilizado (SANDMEYER; GRAHN, 2008). Outros antibióticos da classe das quinolonas, de amplo espectro e bactericidas, são: ciprofloxacino e norfloxacino (SAKATE; CAMPLESI; MOTTA, 2015).

Em um estudo realizado por Gelatt et al (2001) foi observado degeneração de retina em 17 gatos logo após o uso sistêmico de enrofloxacino. O autor cita que frequentemente o uso deste medicamento, parenteral ou oral, resulta em cegueira por ser potencialmente retinotóxico, porém afirma que alguns gatos recuperaram a visão. Gellat et al, conclui que os profissionais devem seguir de forma correta e minuciosa a dosagem de enrofloxacino indicada pelo fabricante, de 5 mg/kg a cada 24 horas juntamente com a observação do animal.

Para a maioria dos animais um dos órgãos de maior importância é o olho. De maneira adequada ele tem a capacidade de perceber a luz por possuir tecidos agrupados nos quais tem a capacidade em transmitir e refratar a luz para fotorreceptores, que na presença de células especializadas pode converter a luz em estimulo elétrico (SAMUELSON, 2007). O olho possui várias estruturas às quais dão ao olho a capacidade de se proteger, nutrir, acomodar e realizar a percepção da luz (MILLER, 2008).

Segundo Millichamp e Dziezyc (2008) os animais acometidos pela degeneração aguda de retina, podem apresentar midríase e cegueira. Os

autores citam a oftalmoscopia e a eletroretinografia (ERG) como exames diagnósticos.

Este trabalho tem como objetivo realizar a revisão de literatura da ação que o enrofloxacino exerce na retina dos felinos, podendo levar à degeneração desta após a administração do fármaco citado.

Aspectos anatômicos do olho

Nos animais domésticos a formação da órbita é influenciada pela forma do crânio, sendo este formado pelos ossos frontal, lacrimal, esferoide, zigomático, palatino e maxilar. No cão e no gato o ligamento orbitário fibroso completa a parede orbitária lateral, pois os ossos que formam a órbita dos ossos frontal, zigomático e temporal não se fundem (SOUZA, 2008).

O olho é um órgão de grande importância para a maior parte dos animais, sendo o principal meio de consciência do ambiente externo (SAMUELSON, 2007). Possui três diferentes camadas, sendo estas: túnica fibrosa (esclera e córnea), túnica vascular (coroide, corpo ciliar e íris) e túnica interna (retina) (KONIG; LIEBICH, 2011). É um órgão com capacidade de perceber a luz de maneira adequada, devido à presença de agrupamentos de tecidos no interior de componentes os quais são capazes de transmitir e refratar a luz para os fotorreceptores, células especializadas, que convertem a luz em estímulo elétrico (SAMUELSON, 2007).

As diversas estruturas dos olhos tem a capacidade de proteger, nutrir, acomodar e realizar a percepção da luz (MILLER, 2008). Quanto à percepção da luz, o olho possui uma camada de receptores, um sistema de lente capaz de focar uma imagem sobre estes receptores e um sistema de axônio que transmite potenciais de ação para o cérebro (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008).

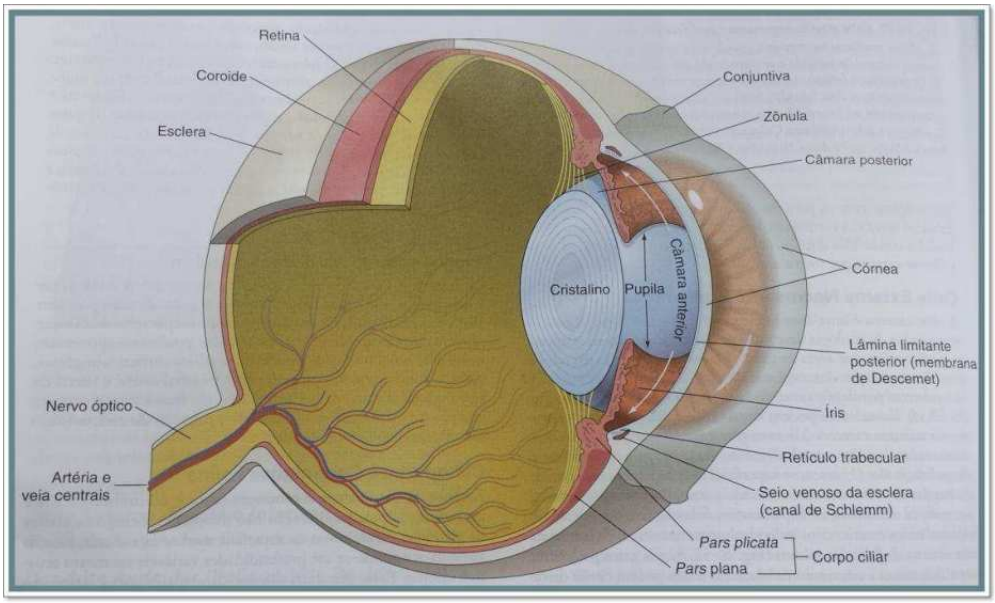


Figura 1 - Diagrama esquemático da anatomia do olho.

Fonte: NJAA, WILCOCK, 2013.

Aspectos anatômicos e fisiológicos da retina

A retina se origina a partir da evaginação do tecido cerebral (NJAA, WILCOCK 2013). Por ser uma extensão do cérebro, sua função é captar o estímulo de luz do ambiente, transmitir esta informação ao cérebro para que seja interpretada e se torne visão (SAMUELSON, 2007).

> *A retina é a razão da existência do bulbo do olho por inteiro. A córnea, o cristalino, o trato uveal e a esclera são simplesmente um "elenco coadjuvante" que permite à retina exercer sua função de converter fótons de luz visíveis em impulsos elétricos, que serão transmitidos para o córtex visual cerebral* (NJAA, WILCOCK, 2013, p. 1198).

Nos vertebrados a retina é formada principalmente por cinco tipos de células: fotorreceptoras (bastonetes e cones; localizadas na retina mais externa), bipolares (conecta receptor à célula ganglionar), horizontais (auxiliam nas interações entre fotorreceptores e células bipolares), amácrinas (auxiliam nas interações entre células bipolares e ganglionares) e ganglionares (localizadas na camada mais interna, próximas ao humor vítreo) (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008).

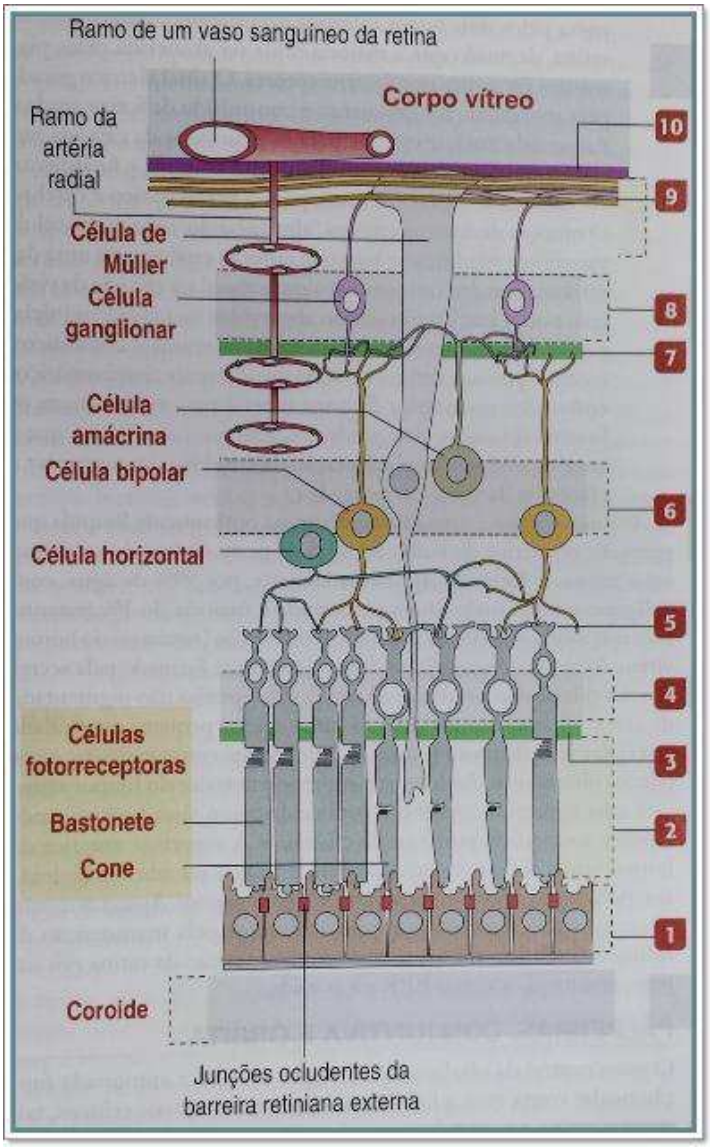


Figura 2 – Ilustração das camadas da retina

1) Epitélio pigmentado; 2) Segmentos internos e externos de bastonetes e cones; 3) Membrana limitante externa; 4) Camada nuclear externa; 5) Camada plexiforme externa; 6) Camada nuclear interna; 7) Camada plexiforme interna; 8) Camada de células ganglionares; 9) Camada de fibras nervosas (axônios das células ganglionares; 10) Membrana limitante interna.

Fonte: NJAA, WILCOCK, 2013.

Farmacologia das fluorquinolonas

Tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária, as quinolonas são substâncias químicas antibacterianas muito utilizadas. Inicialmente

surgiram as quinolonas de primeira geração, grupo composto por ácido nalidíxico, flumequina e ácido oxonílico; as quinolonas de segunda geração foram chamadas de fluorquinolonas sendo representadas pelo enrofloxacino, orbifloxacino, difloxacino, marbofloxacino (uso exclusivo para veterinária) e norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, lomefloxacino e pefloxacino; as quinolonas de terceira geração são representadas pelo moxifloxacino e antigamente pelo levofloxacino e esparfloxacino, os quais não são mais utilizados por seus efeitos cardiotóxicos e fototóxicos; as quinolonas de quarta geração são representadas por trovafloxacino (SPINOSA; GÓRNIAK; BERNARDI, 2011).

As fluorquinolonas possuem rápida absorção quando administradas por via oral nos animais monogástricos. Quando administradas com alimentação o pico de concentração plasmática pode ser retardado, porém não há alteração na concentração alcançada. Quanto à eliminação irá depender do fármaco, podendo ser renal, hepático ou ambos (MADDISON; WATSON; ELLIOTT, 2010).

O enrofloxacino é uma fluorquinolona antibacteriana que age nas bactérias gram-negativas inibindo a DNA girase (topoisomerase II), uma enzima que catalisa o enovelamento do DNA bacteriano, o que consequentemente, inibe a síntese de DNA e RNA, resultando em morte rápida da célula (PAPICH, 2012 e MADDISON; WATSON; ELLIOTT, 2010). Nas bactérias gram-positivas, apesar do mecanismo de ação não ser bem compreendido, sabe-se que as fluorquinolonas se ligam à enzima topoisomerase IV levando a alterações no enovelamento do DNA (MADDISON; WATSON; ELLIOTT, 2010).

Bactericida de amplo espectro e, na grande parte dos animais, ele é biotransformado em ciprofloxacino. O enrofloxacino é usado para tratamentos que incluem infecções de pele e tecidos moles, infecções do trato urinário inferior em cães e gatos, infecções por *Chlamydophila felis* em gatos e colite ulcerativa causada por *Escherichia coli* em cães. Há restrições nas doses utilizadas em gatos, uma vez que gatos que receberam doses de 20mg/Kg desenvolveram degeneração de retina (PAPICH, 2012).

Fisiopatologia da degeneração retiniana causada pelo uso do enrofloxacino

A utilização do enrofloxacino tem causado a degeneração retiniana aguda com consequente cegueira na espécie felina (SOUZA, 2008) e a toxicidade da retina tem incidência de 1 entre 122.414 casos (RIBEIRO, 2015). O mecanismo específico causado pela toxicidade ainda não é esclarecido. Mas fatores como, altas concentrações plasmáticas do fármaco, rápida infusão intravenosa, tratamentos prolongados, gatos acima de 12 anos, exposição prolongada à luz ultravioleta A (UVA) durante a administração do antibiótico, alterações medicamentosas e acúmulo do fármaco por eliminação deficiente, podem estar envolvidos (SOUZA, 2008).

Ford et al. (2007) estabelece a ligação entre a administração de enrofloxacino e alterações de visão em gatos, mas afirma que os mecanismos pelos quais a enrofloxacino causa o comprometimento visual ainda são poucos conhecidos.

Segundo Maddison, Watson e Elliott, (2010) acredita-se que os gatos são predispostos a acumular altas concentrações do enrofloxacino no SNC, devido a combinação da barreira hematoencefálica relativamente aberta com as propriedades lipofílicas do enrofloxacino.

Mecanismos prováveis para a atrofia retiniana por enrofloxacino são a afinidade por melanócitos retinianos e peroxidação lipídica da membrana celular de fotorreceptores (RIBEIRO, 2015).

Sinais clínicos

Os sinais clínicos são diminuição da visão e midríase, os quais possuem início agudo e que normalmente é relatado pelos proprietários como primeiro sinal. Mesmo lento e incompleto o reflexo pupilar à luz ainda pode estar presente. Inicialmente o exame de fundo de olho pode parecer normal, mesmo os sinais de degeneração da retina podendo se desenvolver em alguns dias de administração de enrofloxacino (YAMAMOTO, 2015 apud GELATT, 2001; MARTIN, 2010).

Segundo Turner (2010), na degeneração retiniana súbita adquirida a perda de fotorreceptores ocorre de forma intensa, bilateral e de forma repentina.

Os sinais clínicos de degeneração de retina por enrofloxacino são idênticos aos de atrofia de retina hereditária. Observa-se cegueira noturna (nictalopia), uma vez que a atrofia tem início nos bastonetes, porém tem caráter evolutivo e o animal pode apresentar cegueira diurna (hemeralopia), o paciente não apresenta sinais de dor e a cegueira ocorre bilateralmente (RIBEIRO, 2015).



Figura 3 – Imagem de felino com midríase ocular.
Fonte: SAMPAIO, SEABRA e FERREIRA, 2015.



Figura 4 – Imagem de felino com perda súbita da visão.
Fonte: DANIEL, 2015.

Diagnóstico

Anteriormente ao diagnóstico de degeneração de retina por intoxicação por fluorquinolonas há necessidade de descartar qualquer sinal de doenças sistêmicas, como falência renal, falência hepática ou doença ocular (SAROGLU; ERDIKMEN, 2008 apud CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009). Segundo Daniel (2015) os exames complementares a ser realizados para descartar alguma doença sistêmica são: hemograma, ureia, creatinina,

GGT, FA, AST, ALT, T4 total, proteína total e frações, glicemia, colesterol, triglicérides. É importante realizar sorologia para FIV/FELV e avaliar Pressão arterial Sistólica.

O diagnóstico é obtido através dos sinais clínicos, ocorrência de cegueira de forma aguda e histórico de uso de enrofloxacino recente (RIBEIRO, 2015). O diagnóstico diferencial é direcionado pelo histórico do paciente, levando-se em consideração o início dos sintomas e evolução da doença e tem grande importância para excluir outras patologias que envolvem alterações na visão (SLATTER, 2005).

Exames complementares como eletrorretinografia e ultrassom ocular, somados ao exame clínico oftalmológico, permitem identificar se a diminuição da visão está relacionada com alteração anatômica, como descolamento de retina ou alteração funcional, como nas degenerações retinianas (SLATTER, 2005). O exame de fundo de olho pode identificar alterações retinianas causadas pelo uso de fluorquinolonas, no qual se relata a presença de degeneração de retina, aumento da refletividade da zona tapetal, atenuação dos vasos retinianos e outras alterações (FORD et al, 2007).

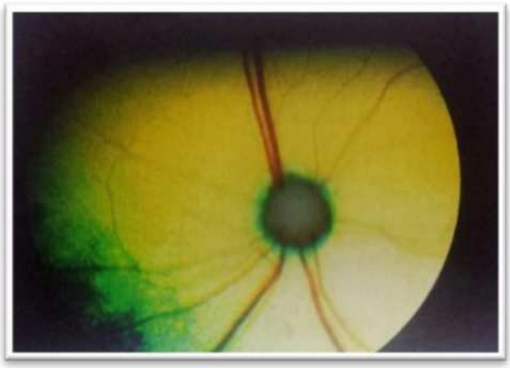


Figura 5 - Imagem de fundo de olho normal de um felino.

Fonte: TURNER, 2010.

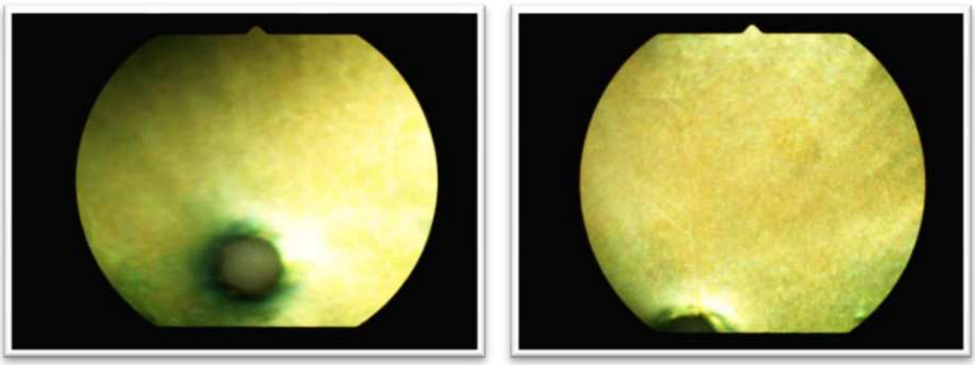


Figura 6 - Imagem de fundo de olho alterada em felino. Ausência de vasos da retina e pupila pálida. Animal apresentava hiperreflexia difusa e cegueira.
Fonte: SAFATLE, 2016.

Define-se como eletrorretinograma (ERG) a resposta elétrica que é registrada quando se estimula a retina através da luz. Este exame mensura a integridade das camadas externas da retina, não sendo capaz de mensurar a visão e gerando um ERG normal com cegueira central. O ERG pode ser utilizado na investigação de casos de cegueira súbita em que o olho tem aparência normal, na diferenciação de degeneração súbita adquirida de retina de neurite óptica ou cegueira central (TURNER, 2010).

A ERG é um exame indolor (RIBEIRO, 2015) e os pacientes que passam pelo exame devem ser anestesiados, pois, apesar de ser um procedimento não invasivo, deve-se evitar interferências elétricas e artefatos de movimentos. Para a realização do exame coloca-se a luz próxima ao olho do animal estimulando-o e três eletrodos são utilizados para a gravação dos flashes. O eletrodo ativo que é utilizado para a gravação é acoplado geralmente a uma lente de contato colocada na córnea. E outros dois eletrodos são colocados na pele para reduzir a interferência elétrica (OFRI, 2006), usualmente no subcutâneo em crista da nuca e canto lateral, sendo este tipo de eletrodo acoplado em agulha terra (TURNER, 2010).



Figura 7 - Felinos com eletrodos acoplados a uma lente de contato para a realização da ERG.

Fonte: SAFATLE, 2016.

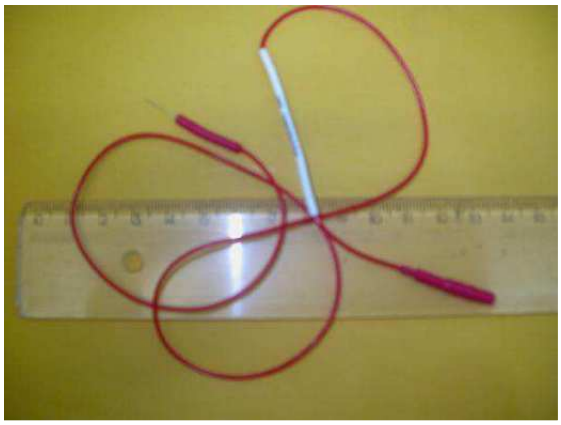


Figura 8 - Eletrodo com agulha terra.

Fonte: SAFATLE, 2016.

Os eletrodos utilizados no exame são ligados a um computador e a uma fonte de luz. Deixa-se o animal durante 20 minutos em um sala escura antes do início da ERG, para que a retina seja estimulada ao máximo quando houver o estímulo de luz. Para o estímulo luminoso existem dois diferentes protocolos, sendo o primeiro em flashes únicos com intensidades luminosas diferentes, iluminação rápida. Os outros protocolos incluem estímulo de cones e bastonetes separadamente (TURNER, 2010).



Figura 9 - Estímulo luminoso em retina de felino

Fonte: SAFATLE, 2016.

A resposta da retina é registrada graficamente durante o exame e várias mensurações podem ser analisadas, como por exemplo, a amplitude da resposta. A ausência de retina funcional será indicada pela ausência de resposta registrada (TURNER, 2010). A diminuição ou até extinção das ondas A e B podem ocorrer em casos superagudos ou com alguns dias de duração, ao exame de Eletroretinografia em *flash* (RIBEIRO, 2015).

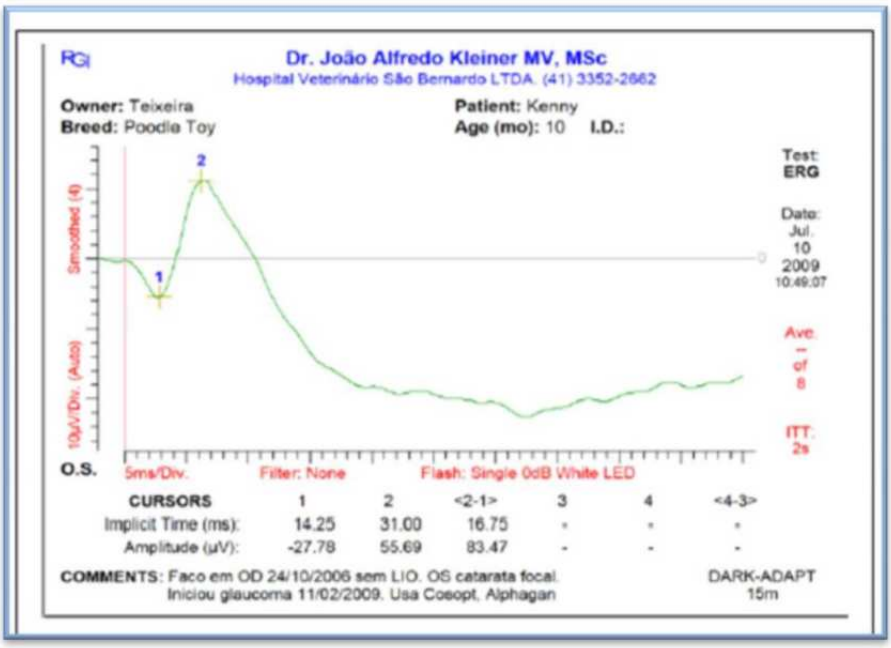


Figura 10 - Exame de eletrorretinografia normal, com presença de ondas A (1) e B (2)

Fonte: OFRI, 2006.

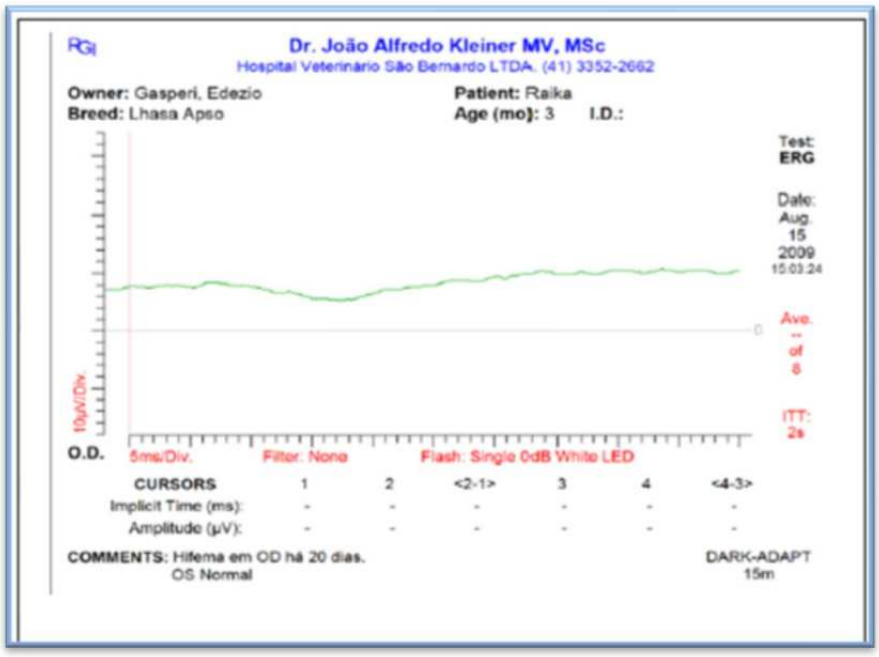


Figura 11 - Exame de eletrorretinografia com ausência de ondas A e B

Fonte: OFRI, 2006.

Tratamento

Segundo Ribeiro (2015); Cavalcante, Gouvêa, Marques, (2009); Turner (2010) não há tratamento possível para a degeneração de retina.

Prognóstico

O quadro de cegueira é irreversível não existindo sinais de melhora mesmo após a interrupção da terapia com enrofloxacino e, desta forma, o prognóstico se torna ruim quanto à visão (RIBEIRO, 2015).

O prognóstico da degeneração retiniana é ruim, uma vez que cães afetados se tornam cegos e assim permanecem (TURNER, 2010).

Considerações finais

O enrofloxacino é um medicamento antibacteriano que pode causar degeneração de retina nos felinos quando administrado em altas doses. Os animais acometidos sofrem alterações nos olhos podendo até, sofrerem perda da visão permanente.

Este medicamento deve ser utilizado de forma extremamente cautelosa nos felinos, necessitando haver atenção às doses utilizadas, assim como o período de tratamento.

Quando suspeita-se e diagnostica-se a degeneração retiniana, o tratamento com base no enrofloxacino deve ser imediatamente interrompido tentando evitar que o animal perca a visão de forma permanente.

Referências bibliográficas

ANDRADE, A. L. **Semiologia do Sistema Visual dos Animais Domésticos**. In: FEITOSA, F. L. F.. **Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico**. 2ª ed. São Paulo: Rocca, p. 623, 2008.

CAVALCANTE, L. F. H., GOUVÊA, A. S., MARQUES, J. M. V.. Degeneração Retiniana em Gatos Associada ao Uso de Enrofloxacina – Artigo De Revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.3, n.2, p.62-68, 2009. Disponível em: <http://periodicos.ufersa.edu.br/revistas/index.php/acta/article/view/1198/715> Acesso em: Outubro 2016.

CUNNINGHAM, J. G., KLEIN, B. G.. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

DANIEL, A. G. T.. **Casos em medicina felina.** São Paulo: MedVet, 2015.

FORD, M. M., DUBIELZIG, R. R., GIULIANO E. A., MOORE, C. P., NARFSTRÖM, K. L.. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 68, n. 2, Februrary, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17269886> Acesso em: Outubro 2016.

GELATT, K. N. et al.. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. **Vet Ophthalmol**, 4(3):231., 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422990> Acesso em: Julho 2016.

KONIG, H. E., LIEBICH, H.. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido.** 4ª ed. Porto Alegre: artmed, 2011.

MADDISON, J. E., WATSON, A. D. J., ELLIOTT, J.. **Medicamentos Antibacterianos.** In: MADDISON, J. E., PAGE, S. W., CHURCH, D, B.. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 179 a 181, 2010.

MILLER, P. E. **Strusture and Fuction of the Eye.** In: SLATTER, D. H. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 4ªed. Philadelphia: Saunders Company, p. 1-7, 2008.

MILLICHAMP, N. J., DZIEZYC, J.. **Doenças de Retina, Coróide e Nervo Ópitco.** In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G.. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais.** 3ª ed. São Paulo: Roca, p. 1410, 2008.

NJAA, B. L., WILCOCK, B. P. **Orelha e Olhos.** In: ZACHARY, J. F., MCGAVIN, M. D.. **Bases da Patologia em Veterinária.** Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1196 a 1200, 2013.

OFRI, R.. **Electroretinography.** 2006. Work presented in 31. WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PROCEEDINGS, Prague, 2006.

PAPICH, M. G.. **Manual Saunders Terapia Veterinária Pequenos e Grandes Animais.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIBEIRO, A. P. **Oftalmologia.** In: CRIVELLENTI, L. Z., CRIVELLENTI, S. B.. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais.** São Paulo: MedVet, p. 684, 721 – 722, 2015.

SAFATLE, A. M. V.. [Degeneração Retiniana Secundária a Enrofloxacina] Palestra proferida no Curso de Atualização em Oftalmologia em Felinos VetMaster. São Paulo - SP, em 27 e 28 de Agosto de 2016.

SAKATE, M., CAMPLESI, A. C., MOTTA, Y. P.. **Intoxicação Medicamentosa em Pequenos Animais.** In: JERICÓ, M. M., NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M.. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de Janeiro: Roca, p. 606, 2015.

SAMPAIO, M. O. B., SEABRA N. M., FERREIRA, F. M.. Atrofia Progressiva de Retina em um Gato Sem Raça Definida, Tendo como Principal Diagnóstico Diferencial a Retinopatia Tóxica – Relato De Caso. **Archives of Veterinary Science**, v.20, n.3, p.100-109, 2015. Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/40058> Acesso em: Outubro 2016.

SAMUELSON, D. A.. **Tratado de Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SANDMEYER, L. S., GRAHN, B. H.. Diagnostic Ophthalmology. **The Canadian Veterinary Journal**, v.49, n.11, p. 1141–1142, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2572105/> Acesso em: Outubro 2016.

SLATTER, D. H. **Fundamentos de oftalmologia veterinária.** 3ªed. São Paulo: Roca, p. 686, 2005.

SOUZA, H. J. M., AMORIM, F. V.. **Terapêutica Felina: Cuidados com o Uso de Fármacos em Gatos.** In: ANDRADE, S. F.. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ª ed. São Paulo: Roca, p. 657, 2008.

SPINOSA, H. de S., GÓRNIAK, S. L., BERNARDI, M. M.. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TURNER, S. M.. **Oftalmologia em Pequenos Animais.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.