

## Intoxicação por metronidazol em cão – relato de caso

### Metronidazole-induced toxicosis in dog – case report

Marta Cristina Thomas Heckler<sup>1\*</sup>; Carla Cristina Machado Riani Costa<sup>1</sup>;  
Hugo Riani Costa<sup>2</sup>; Rogério Martins Amorim<sup>3</sup>

#### Resumo

O metronidazol é um antibiótico nitronidazólico usado na medicina veterinária para o tratamento de uma variedade de doenças. A causa da neurotoxicidade pelo metronidazol ainda não foi determinada. Relata-se o caso de um cão, fêmea, da raça Teckel, de cinco anos de idade, com histórico de dorsoflexão da cauda, ataxia, rigidez de musculatura, decúbito, nistagmo vertical, apatia e anorexia, que estava sendo medicada há sete dias com metronidazol em dose maior que a máxima recomendada, sendo que os sinais neurológicos iniciaram-se após esse período. As alterações neurológicas foram compatíveis com disfunção vestibular central causada pelo metronidazol, tais como ataxia e nistagmo vertical. Além das alterações neurológicas, o quadro de anorexia e apatia é condizente com a administração de doses excessivas do fármaco. O diagnóstico da intoxicação por metronidazol é baseado na história de administração de doses normais a aumentadas, nos sinais clínicos e na resolução destes após a suspensão da droga. Geralmente, o prognóstico é favorável após a suspensão do medicamento e com o diagnóstico precoce. Alguns cães podem morrer e outros podem se recuperar completamente. O cão apresentou resolução completa do quadro de neurotoxicose após a suspensão da terapia e o tratamento de suporte. Os médicos veterinários devem estar alertas sobre as complicações potenciais associadas ao uso deste medicamento, bem como limitar seu uso crônico ou em altas doses para os casos mais graves, e diagnosticar o problema o mais rápido possível para instituir o tratamento precocemente.

**Palavras-chave:** Cães, neurologia, sistema nervoso, toxicidade de drogas

#### Abstract

Metronidazole is a nitronidazolic antibiotic used in veterinary medicine to the treatment of a variety of diseases. The cause of metronidazole neurotoxicity has not been determined. We report the case of a dog, female, Teckel, five-year-old, with a history of dorsiflexion of the tail, ataxia, muscle stiffness, recumbency, vertical nystagmus, apathy and anorexia, which was being medicated for seven days with metronidazole in a dose higher than the maximum recommended, and the neurological signs began after this period. Neurological signs were consistent with central vestibular dysfunction caused by metronidazole, such as ataxia and vertical nystagmus. In addition to the neurological changes, the clinical signs of anorexia and apathy are consistent with the administration of excessive doses of the medicine. The diagnosis of metronidazole-induced toxicosis is based on the history of normal to increased doses, clinical signs and resolution after discontinuation of the drug. In general, the prognosis is good after drug withdrawal and early diagnosis. Some dogs may die and others may recover completely. The neurotoxicosis has disappeared after the suspension of the medicine and supportive treatment. Veterinarians must be aware of potential complications associated with the use of this medicine, as well as limit their chronic use or high doses for the most severe cases, and diagnose the problem as quickly as possible to institute an early treatment.

**Key words:** Dogs, neurology, nervous system, drug toxicity

<sup>1</sup> Discente(s) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP. E-mail: m\_cth@yahoo.com.br; cacrimac@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Pesquisador Médico Veterinário Autônomo, UNESP, Botucatu, SP. E-mail: hugoriani@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Prof. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, SP. E-mail: rmamorim@fmvz.unesp.br

\* Autor para correspondência

## Introdução

O metronidazol é um antibiótico nitronidazólico com atividade bactericida contra a maioria das bactérias anaeróbicas e anaeróbicas facultativas (PATEL et al., 2008; FENNER, 2004). O metronidazol é usado na medicina veterinária para o tratamento de uma grande variedade de doenças, incluindo infecções protozoárias, infecções anaeróbicas, gastrite por *Helicobacter*, doença intestinal inflamatória e encefalopatia hepática (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001).

O fármaco tem alta biodisponibilidade e ultrapassa a barreira hematoencefálica com facilidade, acumulando-se no sistema nervoso central (SNC) (FENNER, 2004; KENT; PLATT; SCHATZBERG, 2009). Sua dose deve ser diminuída em pacientes com doença hepática e renal, já que a droga é metabolizada e excretada por esses órgãos, respectivamente (PLATT, 2008). A falência renal tem sido citada como um fator de risco para o desenvolvimento de neuropatia periférica induzida pelo metronidazol (CHOW et al., 2004).

A causa específica da neurotoxicidade após a administração de metronidazol ainda não foi determinada. Sabe-se que o metronidazol, em sua forma inalterada, se concentra no cérebro, enquanto que os órgãos abdominais contêm proporções variadas dos seus metabólitos. Um estudo com camundongos demonstrou que as maiores concentrações da droga se localizavam nas áreas celulares do córtex cerebelar, hipocampo e rinencéfalo. Neste estudo, postulou-se que o metronidazol liga-se ao RNA neuronal e inibe a síntese protéica, causando posteriormente a degeneração axonal. Foi proposto que essa especificidade pode ser responsável por uma possível interferência do metronidazol com processos metabólicos (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001). Outros autores propuseram que o mecanismo incluiria a ligação do metronidazol com o RNA, DNA e neurotransmissores inibitórios, como nos receptores GABAérgicos nos sistemas vestibular e cerebelar (OLSON et al., 2005; SARNA; BROWNELL; FURTADO, 2009).

Como um possível mecanismo da intoxicação, tem sido sugerido o edema axonal resultante de um edema vasogênico localizado, em oposição à isquemia ou desmielinização (PATEL et al., 2008), devido à reversibilidade verificada nas imagens de RM (HEANEY; CAMPEAU; LINDELL, 2003). A degeneração axonal é normalmente acompanhada pela evidência de desmielinização secundária quando axônios mielinizados estão envolvidos (GREAVES, 2000).

A estrutura do metronidazol é semelhante ao precursor tiazólico da tiamina e poderia, assim, levar à redução da absorção da mesma, atuando com o um análogo da tiamina (SARNA; BROWNELL; FURTADO, 2009).

O estudo da influência da atividade neuronal sobre os efeitos locais das drogas no SNC pode esclarecer melhor a natureza da intoxicação induzida pelo metronidazol. Um estudo experimental mostrou que os efeitos neurotóxicos do metronidazol foram reduzidos com a diminuição da atividade funcional dos neurônios. Da mesma forma, o aumento da atividade funcional de áreas específicas do cérebro sensibilizou aquelas áreas à ação neurotóxica do metronidazol. Este padrão também foi observado nas células da glia que, por sua vez, causa prejuízo fisiológico da função neuronal. Foi proposto que, na presença de agentes tóxicos, os períodos de maior demanda metabólica podem resultar na interrupção do fornecimento de energia local e causar alterações no balanço energético, levando à disfunção. Essa teoria também pode explicar a presença variável de lesões histopatológicas, bem como a rápida recuperação observada nos casos de intoxicação por metronidazol (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001).

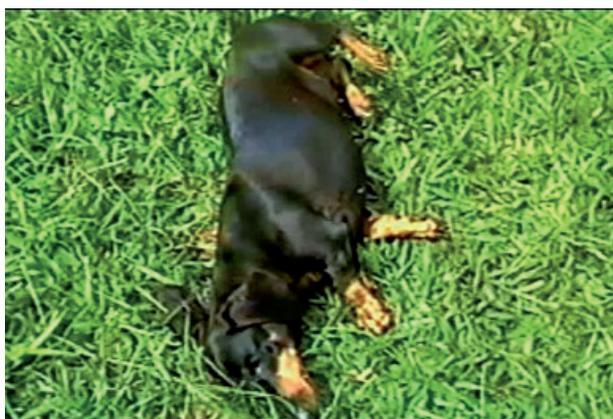
O presente relato tem como objetivo descrever o caso de um cão que apresentou alterações neurológicas após a administração de altas doses de metronidazol. Na literatura veterinária consultada existem poucos trabalhos referentes à intoxicação induzida por metronidazol. Como este é um medicamento muito utilizado no tratamento de diversas doenças, é importante demonstrar a

necessidade do conhecimento dos possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao seu uso em doses inadequadas.

### Relato de Caso

Relata-se o caso de um cão, fêmea, da raça Teckel, de cinco anos de idade, com histórico de dorsoflexão da cauda, ataxia, rigidez de musculatura, decúbito, nistagmo vertical, apatia, anorexia (Figura 1). O animal estava sendo medicado há sete dias com metronidazol e, no entanto, os sinais neurológicos iniciaram-se após esse período de administração. A dose utilizada era de 62,5 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral.

**Figura 1.** Animal em decúbito devido à dificuldade em se levantar e manter o equilíbrio.



Fonte: Elaboração dos autores.

Aos exames físico e neurológico, o animal apresentava-se alerta, com movimentos incoordenados da cabeça, desequilíbrio, ataxia e nistagmo vertical. Não apresentava alterações em outros sistemas. Os exames laboratoriais solicitados foram hemograma com contagem de plaquetas, análise bioquímica hepática e renal e análise do líquido. Foram encontradas elevações nas dosagens das enzimas hepáticas, sendo os valores obtidos para alanina-aminotransferase (ALT) 120UI/L, fosfatase alcalina (FA) 500UI/L e gama glutamil transferase (GGT) 16UI/L. O hemograma e o exame do líquido

não apresentaram alterações. Os valores de ureia (56,73 mg/dL) e de creatinina (1,30 mg/dL) também se apresentaram dentro dos padrões de normalidade para a espécie.

Devido ao histórico de uso do metronidazol em alta dose, foi solicitada a suspensão do mesmo e prescrito tratamento de suporte. Após quatro dias, no retorno, o cão encontrava-se em bom estado geral e sem alterações ao exame neurológico. A análise bioquímica hepática também se encontrava dentro dos parâmetros normais.

Desta forma, é possível caracterizar que as manifestações neurológicas foram decorrentes do uso do metronidazol em dose inadequada.

Em animais de companhia, os relatos de complicações atribuídas ao uso do metronidazol são incomuns (CAYLOR ; CASSIMATIS, 2001).

Os efeitos adversos da intoxicação por metronidazol incluem anorexia, vômito, náusea, diarreia, letargia, fraqueza, hepatotoxicidade, hematúria e neutropenia (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001). Tanto cães quanto gatos podem desenvolver sinais de comprometimento do SNC em decorrência da intoxicação (FENNER, 2004). Esses sinais incluem desorientação, ataxia, cegueira, diminuição da propriocepção consciente, alteração do nível de consciência, hipermetria, tremores, hiperestesia (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001), nistagmo, tetraparesia (MARCH, 2003), desvio de cabeça, convulsões, neuropatia periférica sensorial (MENSCHING; VOLMER, 2007) e/ou autonômica (SARNA; BROWNELL; FURTADO, 2009), opistótono (PLATT, 2008), hiperatividade, espasmos musculares, dorsoflexão da cauda e coma (OLSON et al., 2005).

Os animais acometidos podem exibir uma postura agachada nos membros pélvicos, que fica acentuada durante a ambulação. Muitos animais ficam desorientados, apresentam decúbito e anorexia (MARCH, 2003).

Alterações cerebelares e encefalopatia são

manifestações raras em humanos (GROOTHOFF et al., 2010; PATEL et al., 2008), enquanto que a neuropatia periférica é o efeito adverso mais comum (SARNA; BROWNELL; FURTADO, 2009). As fibras mielinizadas e de grosso calibre são as mais comumente afetadas (MENSCHING; VOLMER, 2007; REIS; OLIVEIRA, 1999). Por meio de estudos eletrofisiológicos, demonstrou-se que tanto as fibras motoras quanto as sensitivas podem ser afetadas (ARGOV; MASTAGLIA, 1979). Em

seres humanos, uma polineuropatia de predomínio sensitivo se manifesta por meio de parestesias (REIS; OLIVEIRA, 1999).

Neste relato, as alterações neurológicas apresentadas foram compatíveis com disfunção vestibular central causada pela intoxicação por metronidazol, tais como ataxia e nistagmo vertical (Figuras 2 e 3). Além das alterações neurológicas, o quadro de anorexia e apatia é condizente com a administração de doses excessivas do fármaco.

**Figuras 2 e 3.** Animal apresentando ataxia vestibular.



**Fonte:** Elaboração dos autores.

Doses maiores que 60 mg/kg por dia têm sido associadas com o surgimento agudo de sinais cerebelares e vestibulares centrais em cães, embora doses baixas como 30 mg/kg também possam causar sinais de intoxicação (OLBY, 2009). Já foi demonstrado que altas doses de metronidazol induzem lesões das células de Purkinje em cães (WIENBREN et al., 1985). Em relatos de intoxicações em gatos, as doses utilizadas variaram de 48 a 222 mg/kg (OLSON et al., 2005).

Sugere-se que a neurotoxicidade do metronidazol é devida à dose total consumida, e não necessariamente a sua concentração sérica (GROOTHOFF et al., 2010). A toxicidade neurológica pode-se desenvolver após terapia aguda ou crônica em altas doses. O tempo requerido para

ocorrer alterações neurológicas é incerto e pode ser variável (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001). A intoxicação pelo metronidazol pode se desenvolver no início ou durante o curso da terapia, em altas ou baixas doses (CHRISMAN et al., 2005).

A dose administrada (62,5 mg/kg a cada 12 horas) foi maior que a dose máxima recomendada, sendo que a dose terapêutica preconizada varia de 25 a 50 mg/kg a cada 12 horas (VIANA, 2007), o que contribuiu para o surgimento dos sinais clínicos após sete dias de uso.

Baseado na literatura, não há uma relação clara entre a dose diária fornecida ou a duração do tratamento com o aparecimento dos sinais neurológicos, já que o tempo para surgimento dos primeiros sinais após o início do tratamento, em

humanos, variou de alguns dias até 13 semanas (GROOTHOFF et al., 2010). Em cães e gatos, o metronidazol foi administrado por períodos que variaram de 5 dias a 10 meses antes do início dos sinais. Em todos os casos, os sinais tiveram início agudo (FENNER, 2004).

O diagnóstico da intoxicação por metronidazol é baseado na história de administração crônica de doses normais a aumentadas, nos sinais clínicos e na resolução destes após a suspensão da droga (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001; LeCOUTEUR, 2006). Os resultados dos testes clinicopatológicos geralmente se encontram dentro dos parâmetros de normalidade, mas já foram relatados a presença de leucopenia, leucocitose, hipocloremia e discreto aumento das enzimas hepáticas (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001). O aumento das enzimas hepáticas neste caso pode ser relacionado ao quadro de intoxicação, já que o fármaco possui metabolização hepática (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001; PLATT, 2008).

Portanto, a intensa melhora clínica do animal após suspensão do medicamento, associada aos sinais clínicos e ao aumento da atividade das enzimas hepáticas fornecem subsídios para estabelecer o diagnóstico de intoxicação por metronidazol.

Após a suspensão do medicamento, as enzimas retornaram aos níveis normais. O tratamento da intoxicação envolve a suspensão do uso do fármaco e terapia de suporte (CAYLOR; CASSIMATIS, 2001), incluindo o controle das crises convulsivas (CHRISMAN et al., 2005) e a diurese induzida por fluidos intravenosos. A administração de diazepam na dose de 0,2 a 0,6 mg/kg a cada 8 horas, durante três dias, pode diminuir o tempo de recuperação (KENT; PLATT; SCHATZBERG, 2009; OLBY, 2009) por atuar nos receptores GABA dos sistemas vestibular e cerebelar (OLBY, 2009). Deve-se avaliar a função hepática com determinações de ácidos biliares em jejum e duas horas pós-prandiais, pois um problema hepático subjacente pode causar intoxicação mesmo em doses baixas (CHRISMAN et al., 2005).

A avaliação da função hepática foi realizada somente com as enzimas ALT, FA e GGT. A mensuração dos ácidos biliares não foi realizada, pois este exame não se encontrava disponível.

Os achados histopatológicos incluem degeneração e desmielinização axonal (GREAVES, 2000), perda de células de Purkinje cerebelares (MARCH, 2003), edema de axônios da substância branca dos tratos vestibular-cerebelar e leucomalácia próximo à raiz do nervo vestibular (OLSON et al., 2005).

Em um relato de caso em felino foram verificadas áreas assimétricas de necrose e aumento de celularidade em região central do tronco encefálico, afetando principalmente a formação reticular. Os focos necróticos acometeram os tratos rubroespinal, reticuloespinal pontino e medular. Dentro dos focos necróticos, não foram preservados neurônios, astrócitos ou oligodendrócitos. O tecido normal foi substituído por coloração pálida e neurópilo necrótico com granulação basofílica. Estas áreas continham marcante aumento do número de macrófagos e células da micróglia, principalmente células gitter, muitos contendo material granular fagocitado. Alguns eosinófilos foram verificados, pequenos glóbulos arredondados de mielina degenerada de coloração escura e eosinofílica e aumento de capilares, frequentemente com células endoteliais discretamente edemaciadas (OLSON et al., 2005).

Número moderado de vacúolos, de tamanhos variáveis, foi encontrado principalmente na interface entre o tecido normal e áreas com aumento das células gitter. Muitas células fagocíticas grandes continham mielina fagocitada nas margens das lesões. A coloração de prata de Bielschowsky detectou escassa preservação axonal no foco necrótico, sugerindo um componente desmielinizante em adição à natureza mais destrutiva do processo patológico geral (OLSON et al., 2005).

Por meio de estudos toxicológicos em ratos, alguns autores demonstraram lesões simétricas, bem demarcadas, nos núcleos cerebelar, olivar, vestibular e coclear e colículo rostral após administração

de altas doses de metronidazol. As lesões se caracterizaram por alterações espongiiformes (vacuolização do citoplasma) dentro dos neurônios (OLSON et al., 2005).

Em humanos, as imagens de ressonância magnética (RM) do crânio mostram hiperintensidade ao redor do quarto ventrículo, especialmente no aspecto medial dos hemisférios e pedúnculos cerebelares (PATEL et al., 2008), nos núcleos cerebelares profundos, além de intensidade de sinal simétrico anormal dentro da matéria branca supratentorial, incluindo o corpo caloso (HEANEY; CAMPEAU; LINDELL, 2003). Esta intoxicação está associada com uma hiperintensidade bilateral reversível dos núcleos denteados cerebelares nas imagens de RM em T2 (SARNA; BROWNELL; FURTADO, 2009). É provável que os núcleos cerebelares profundos sejam mais sensíveis aos efeitos da toxicidade do metronidazol, já que é a manifestação de imagem mais específica observada. A rapidez com que as alterações na intensidade de sinal se resolvem ainda está para ser elucidada. O envolvimento adicional das estruturas supratentoriais pode se correlacionar com a severidade da intoxicação (HEANEY; CAMPEAU; LINDELL, 2003).

Infelizmente, no momento do atendimento o exame de RM não estava disponível e, portanto, não foi possível a realização das imagens para detecção de alterações intracranianas que pudessem auxiliar no diagnóstico da intoxicação.

Geralmente, o prognóstico para a intoxicação por metronidazol é favorável após a suspensão do medicamento (GROOTHOFF et al., 2010) e com o diagnóstico precoce (LeCOUTEUR, 2006). Alguns cães podem morrer, enquanto que outros podem se recuperar completamente (BAGLEY; WHEELER, 2001). Ocasionalmente, alguns déficits podem ser permanentes (PLATT, 2008). Em humanos, a melhora clínica geralmente é percebida dentro de três a sete dias após a suspensão do fármaco (PATEL et al., 2008). Em cães e gatos, o paciente pode melhorar em 48 horas (FENNER, 2004). Embora a maioria dos pacientes veterinários com intoxicação pelo metronidazol se recupere após cinco a sete

dias da suspensão da droga, algumas vezes são necessários semanas a meses para a completa resolução dos sinais neurológicos. Portanto, o tempo de recuperação é variável e provavelmente multifatorial (OLSON et al., 2005).

O cão apresentou boa evolução do quadro, com remissão total dos sinais após suspensão da terapia e tratamento de suporte, ocorrendo resolução completa da neurotoxicose sem qualquer posterior alteração clínica permanente (Figuras 4, 5 e 6).

**Figura 4.** Animal apresentando marcha normal após tratamento.



**Fonte:** Elaboração dos autores.

O metronidazol, um antibiótico amplamente utilizado na medicina veterinária, pode desencadear sinais neurológicos quando utilizado em altas doses. Ressalta-se que os médicos veterinários devem estar alertas sobre as complicações potenciais associadas ao uso deste medicamento, bem como limitar seu uso crônico ou em altas doses para os casos graves, e diagnosticar o problema o mais rápido possível para instituir o tratamento precocemente, já que a intoxicação normalmente é revertida com a suspensão precoce da administração do fármaco. Poucos são os relatos de intoxicação por metronidazol em pacientes caninos, o que torna importante a publicação destes.

**Figuras 5 e 6.** Animal em estação sem sintomatologia neurológica após tratamento da intoxicação por metronidazol.



**Fonte:** Elaboração dos autores.

## Referências

- ARGOV, Z.; MASTAGLIA, F. L. Drug-induced peripheral neuropathies. *British Medical Journal*, London, v. 1, n. 6164, p. 663-666, 1979.
- BAGLEY, R. S.; WHEELER, S. J. Doenças do sistema nervoso. In: DUNN, J. K. *Tratado de medicina de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2001. cap. 42, p. 676.
- CAYLOR, K. B.; CASSIMATIS, M. K. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, Lakewood, v. 37, n. 3, p. 258-262, 2001.
- CHOW, K. M.; SZETO, C. C.; HUI, A. C. F.; LI, P. K. T. Mechanisms of antibiotic neurotoxicity in renal failure. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 23, n. 3, p. 213-217, 2004.
- CHRISMAN, C.; MARIANI, C.; PLATT, S.; CLEMMONS, R. *Neurologia para o clínico de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2005. 336 p.
- FENNER, W. R. Doenças do cérebro. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. v. 1, cap. 104, p. 622.
- GREAVES, P. *Histopathology of preclinical toxicity studies*. 2. ed. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2000. 900 p.
- GROOTHOFF, M. V. R.; HOFMEIJER, J.; SIKMA, M. A.; MEULENBELT, J. Irreversible encephalopathy after treatment with high-dose intravenous metronidazole. *Clinical Therapeutics*, Princeton, v. 32, n. 1, p. 60-64, 2010.
- HEANEY, C. J.; CAMPEAU, N. G.; LINDELL, E. P. MR imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity. *American Journal of Neuroradiology*, Baltimore, v. 24, n. 8, p. 1615-1617, 2003.
- KENT, M.; PLATT, S. R.; SCHATZBERG, S. J. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, London, v. 185, n. 3, p. 247-258, 2009.
- LeCOUTEUR, R. A. Vestibular diseases of cats and dogs. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 20., 2006, Orlando. *Proceedings...* Orlando: International Veterinary Information Service, p. 713-716, 2006.
- MARCH, P. A. Cerebropatias. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. *Manual saunders: clínica de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. cap. 145, p. 1387.
- MENSCHING, D.; VOLMER, P. A. Neurotoxicity. In: GUPTA, R. C. *Veterinary toxicology*. Oxford: Elsevier Science B.V., 2007. cap. 9, p.131.
- OLBY, N. Adverse CNS reactions caused by drugs. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF THE ITALIAN ASSOCIATION OF COMPANION ANIMAL VETERINARIANS, 63., 2009, Rimini. *Proceedings...* Rimini: International Veterinary Information Service, 2009. p. 412-413.

- OLSON, E. J.; MORALES, S. C.; McVEY, A. S.; HAYDEN, D. W. Putative metronidazole neurotoxicosis in a cat. *Veterinary Pathology*, USA, v. 42, n. 5, p. 665-669, 2005.
- PATEL, K.; GREEN-HOPKINS, I.; LU, S.; TUNKEL, A. R. Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review. *International Journal of Infectious Diseases*, Hamilton, v. 12, n. 6, p. 111-114, 2008.
- PLATT, S. R. Vestibular diseases in dogs and cats. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 33., 2008, Dublin. *Proceedings...* Dublin: International Veterinary Information Service, p. 495-497, 2008.
- REIS, R. G.; OLIVEIRA, A. S. B. Drogas e sistema nervoso periférico – I-neuropatias tóxicas induzidas por drogas. *Revista Neurociências*, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 108-114, 1999.
- SARNA, J. R.; BROWNELL, A. K. W.; FURTADO, S. Reversible cerebellar syndrome caused by metronidazole. *Canadian Medical Association Journal*, Ottawa, v. 181, n. 9, p. 611-613, 2009.
- VIANA, F. A. B. *Guia terapêutico veterinário*. 2. ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007. 444 p.
- WIENBREN, M.; PERINPANAYAGAN, R. M.; CAMBA, L.; LEE, C. A. Convulsions and encephalopathy in a patient with leukaemia after treatment with metronidazole. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 38, n. 9, p. 1076, 1985.