

## METRONIDAZOL

ANTIBACTERIANO E ANTIPROTOZOÁRIO

### FÓRMULA MOLECULAR

$C_6H_9N_3O_3$

### PESO MOLECULAR

171,156 g/mol

### CAS

443-48-1

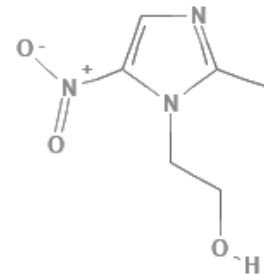
### DCB

05902

### CLASSE

Antibacteriano da classe dos nitroimidazólicos

### ESTRUTURA QUÍMICA



### INDICAÇÃO

O nitroimidazol é um grupo de fármacos com atividade antibacteriana e antiprotozoária. O composto mais conhecido desse grupo e mais utilizado é o metronidazol. Em cães e gatos, o metronidazol é indicado para o tratamento da diarreia e outros problemas intestinais causados por protozoários, como *Giardia*, *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica* e *Balantidium coli*. Também apresenta atividade in vitro contra bactérias anaeróbicas (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium* spp., *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*) e *Helicobacter*. Pode ser usado em pequenos animais e equinos no tratamento de diversas infecções provocadas por anaeróbicos. O metronidazol apresenta atividade imunomoduladora no intestino de animais e é usado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. O benzoato de metronidazol é empregado em gatos por ser mais palatável e em cavalos, o metronidazol tem sido usado clinicamente para o tratamento de infecções anaeróbicas.

### MECANISMO DE AÇÃO

O metronidazol é um nitroimidazólico de segunda geração cuja atividade envolve a geração de radicais livres nitrogenados através do metabolismo bacteriano ou protozoótico. O metronidazol destrói o DNA dos patógenos através de reações com metabólitos intracelulares, após entrar na célula-alvo, interage com o DNA do protozoário, ocasionando perda da sua estrutura helicoidal e quebra das alças dessa estrutura. Sua ação é específica a bactérias anaeróbicas e protozoárias e sua resistência é rara. A absorção oral do metronidazol é quase completa em animais (75-85% em equinos e 60-100% em cães). Em equinos, sua absorção oral é de 30%. Sua meia-vida é de 3-4 horas em equinos e de 4-5 horas em cães. O benzoato de metronidazol é formulado para gatos para melhorar a palatabilidade. Nesta forma, sua absorção oral (12,4 mg/kg de base) é de 64%, com meia-vida de 5 horas.

### FARMACOCINÉTICA

O metronidazol é relativamente bem absorvido após a administração oral. Possui baixa solubilidade em água e etanol. É amplamente lipofílico e rapidamente absorvido. É distribuído para a maioria dos tecidos e fluidos corporais, incluindo ossos, abscessos, SNC, fluido seminal e atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. O metronidazol é metabolizado principalmente no fígado. Tanto os metabólitos como a droga inalterada são eliminadas na urina e nas fezes. A biodisponibilidade oral em cães é alta, havendo variação entre pacientes. Se administrado com alimentos, a absorção em cachorros é melhorada, os níveis máximos ocorrem cerca de uma hora após a administração oral. Em um estudo de dose única em gatos, a biodisponibilidade oral do benzoato de metronidazol é variável, mas a média é de 65%. Os níveis séricos máximos após administração oral parecem ser altamente variáveis em gatos (variando de 1-8 horas) e os picos de concentrações séricas são um pouco menores nos gatos do que nos cães. A depuração sistêmica média é

## METRONIDAZOL

mais lenta em gatos do que em cães (2,49 mL/kg/min x 1,53 mL/kg/min). A biodisponibilidade oral do fármaco em equinos é em média de 80% (intervalo 57-100%). Se administrada por via retal a cavalos, a biodisponibilidade é diminuída cerca de 50%. A meia-vida de eliminação no cavalo é de cerca de 2,9 a 4,3 horas.

### EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos colaterais observados na administração oral são raros. Alterações neurológicas, depressão do SNC, tremores, letargia, fraqueza, neutropenia, hepatotoxicidade, hematúria, anorexia, náusea, vômito e diarreia podem ser observados. Doses elevadas ou tratamentos prolongados podem provocar midríase, nistagmo, bradicardia, convulsões, ataxia, neurotoxicidade, tremores, espasmos da musculatura lombar e dos membros posteriores e cauda caída. Não deve ser utilizado em animais gestantes, pois provoca teratogenicidade. O animal pode produzir urina de coloração castanho-clara após a ingestão de metronidazol. Como outros medicamentos desta classe, apresenta gosto amargo e pode provocar vômitos e anorexia. Colocar em cápsulas ou usar suspensões orais combinadas pode aliviar o problema da prevenção de dosagem.

### CONTRAINDICAÇÕES

O metronidazol é contraindicado em animais hipersensíveis à droga ou derivados de nitroimidazol. Foi recomendado não usar o medicamento em animais debilitados, gestantes e lactantes. O metronidazol deve ser utilizado com precaução em animais com disfunção hepática. Se o medicamento tiver que ser usado em animais com insuficiência hepática significativa, considerar a utilização de apenas 25-50% da dose habitual. Devido ao risco de neurotoxicidade em cães, doses diárias totais de metronidazol não deve exceder 65 mg/kg por dia.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metronidazol pode potencializar a ação da varfarina e a ciclosporina por inibição do metabolismo do fármaco. Cimetidina pode diminuir o metabolismo do metronidazol e aumentar a probabilidade de efeitos colaterais relacionados à dose. Fenobarbital ou Fenitoina podem aumentar o metabolismo de metronidazol, diminuindo assim os níveis sanguíneos.

### DOSES

**CÃES:** Para tratamento de *Giardia*:

- 15 - 25 mg/kg, via oral, a cada 12-24 horas, por 5 a 7 dias.
- 22 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, por 5 dias. Pode ser combinado com fenbendazol (50 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, por 3 ou 5 dias) para aliviar sinais e eliminar parasitas.

Para outras infecções por protozoários (*Entamoeba histolytica* ou *Pentatrichomas hominis*): 25 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, por 8 dias.

Para infecções anaeróbicas: 15 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, ou 12mg/kg, a cada 8 horas.

Para doença inflamatória intestinal em casos de diarreia predominantemente no intestino grosso (colite com apresentação clínica): 20-25 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, durante 5-10 dias com a adição de fibra à dieta, por exemplo, psílio a 1 colher de sopa para cães pequenos, 2 colheres de sopa para cães médios e 3 colheres de sopa para cães grandes. No entanto, a amostragem de biópsias da mucosa antes de tratamento adicional pode ser a melhor opção.

**GATOS:** Para tratamento de *Giardia*:

- 15 - 25 mg/kg, via oral, a cada 12-24 horas, por 5 a 7 dias.
- 22 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, por 5 dias. Pode ser combinado com fenbendazol (50 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, por 3 ou 5 dias) para aliviar sinais e eliminar parasitas.

## METRONIDAZOL

Para outras infecções por protozoários (*Entamoeba histolytica* ou *Pentatrichomas hominis*): 25 mg/kg, via oral, a cada 12 horas, por 8 dias.

Para infecções anaeróbicas: 10 - 25 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, por 5 dias.

Para terapia adjuvante das condições gastrointestinal:

- 10 - 20 mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas.
- Para doença inflamatória intestinal, com uma mudança de dieta para "Hipoalergênico": 62,5 mg (dose total)/animal, via oral, a cada 24 horas, durante 10-20 dias. Gatos resistentes ou com doença grave recebem doses imunossupressoras de prednisolona (1-2 mg/kg inicialmente, a cada 12-24 horas).
- 10 - 15 mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas; combinar com prednisona para gerenciar casos moderados a graves.
- Para encefalopatia hepática: 7,5 mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas.

**Nota:** as doses são para metronidazol base, salvo indicação em contrário. O benzoato de metronidazol contém 62% de metronidazol; portanto, 20 mg/kg de benzoato de metronidazol equivalem a 12,4 mg/kg de metronidazol.

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsulas:** Lauril sulfato de sódio 1%, aerosil 0,2%, amido 50%, celulose microcristalina 40,8%, glicolato de amido sódico 8%.

**Suspensão:** Agente suspensor 40%, flavorizante 0,4%, xarope simples qsp.

**Biscoitos:** Biscovet®

**Pasta:** Pastavet® (Utilizar o benzoato de metronidazol)

#### Conservação do produto manipulado:

Conservar em local seco e fresco, preferencialmente entre 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta. A suspensão pode ser armazenada preferencialmente sob refrigeração ou em temperatura ambiente controlada.

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### FARACO; MOTTIM; STEFANELLO, 2013

O metronidazol é um composto nitroimidazólico heterocíclico, que possui atividade antimicrobiana contra bactérias anaeróbicas e protozoários. Seu mecanismo de ação ainda não está perfeitamente esclarecido, sabe-se que provoca danos ao DNA bacteriano.

#### BARROS et al., 2013

Na medicina veterinária, o metronidazol é utilizado isoladamente no tratamento da gastroenterite eosinofílica (GEE). A eficácia do metronidazol pode não só estar relacionado com a sua atividade antibacteriana, mas também aos seus efeitos imunomoduladores sobre a imunidade mediada por células e em casos de colite ulcerativa.

## METRONIDAZOL

### REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária: Consulta Rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
- BARROS, P. A. B. et al. Gastroenterite eosinofílica canina–revisão de literatura. **Pubvet**, v. 7, p. 1571-1652, 2013.
- FARACO, M. F. S.; MOTTIM, T.; STEFANELLO, C. R. Intoxicação por metronidazol em um cão. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, p. 27-28, 2013.
- GABARDO, C. M.; PIAZERA, R. D. A.; CAVALCANTE, L. **Manual da Farmácia Magistral Veterinária**. 1 ed. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019. 509 p.
- PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
- PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
- PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
- SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1420 p.
- VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019, 528 p.