

REAÇÃO FARMACODÉRMICA EM UM YORKSHIRE TERRIER APÓS ADMINISTRAÇÃO DE METRONIDAZOL COM AMOXICILINA CLAVULANATO DE POTÁSSIO

(Pharmacodermic reaction in a Yorkshire Terrier after administration of metronidazole with amoxicillin-clavulanate potassium)

Stefany de Sá MEDEIROS*¹; Isabela KUSS²; Mayron Tobias DA LUZ²

¹Curso de Medicina Veterinária da Universidade Positivo, R. Prof. Pedro Parigot de Souza, s/n, Curitiba/PR. CEP: 81.280-330; ²Médico(a) Veterinário(a) Autônomo(a).

*E-mail: stefanymedeiros1977@hotmail.com

RESUMO

A administração de fármacos para tratamento, prevenção e diagnóstico de doenças é amplamente utilizada na medicina veterinária; porém, esta prática pode provocar reações indesejadas em alguns casos, mesmo quando empregados nas doses, vias de administração e intervalos recomendados. Com relação às manifestações clínicas, essas podem envolver qualquer órgão ou sistema, mas a pele é o órgão mais frequentemente acometido, classificando-se então como uma farmacodermia. Uma farmacodermia, embora seja considerada uma afecção de rara ocorrência em cães, é extremamente importante na rotina veterinária, dada a sua gravidade e difícil diagnóstico decorrente da inespecificidade de sinais clínicos. O presente relato de caso teve como objetivo descrever o caso de uma cadela de onze anos de idade, da raça Yorkshire Terrier. O animal foi tratado com amoxicilina + clavulanato de potássio via subcutânea na dose de 20mg/mL, a cada 8 horas e metronidazol via intravenosa na dose de 15mg/mL, a cada 12 horas. Após o tratamento, este apresentou lesões cutâneas necróticas no dorso, demonstrando melhora clínica e regressão das lesões, após a suspensão imediata dos medicamentos. Assim, foi definido como diagnóstico presuntivo a farmacodermia do tipo necrólise epidermal tóxica. Desta forma, o presente trabalho visa difundir informações sobre a farmacodermia, buscando orientar na conduta terapêutica de pacientes com essa afecção, pelo fato de se tratar de uma doença pouco relatada na medicina veterinária.

Palavras-chave: Farmacodermia, cão, necrose, dermatologia veterinária.

ABSTRACT

The administration of drugs for the treatment, prevention, and diagnosis of diseases is widely used in veterinary medicine; however, this practice may cause unwanted reactions in some cases, even when used at the recommended doses, routes of administration, and intervals. Regarding the clinical manifestations, these can involve any organ or system, but the skin is the most frequently affected organ, classifying it as a pharmacoderma. Pharmacoderma, although considered a rare condition in dogs, is extremely important in the veterinary routine, given its severity and difficult diagnosis due to the non-specificity of clinical signs. The present case report aimed to describe the case of an eleven-year-old female Yorkshire Terrier. The animal was treated with amoxicillin + potassium clavulanate subcutaneously at a dose of 20mg/mL every 8 hours and intravenous metronidazole at a dose of 15mg/mL, every 12 hours. After the treatment, it presented necrotic skin lesions on the back, showing clinical improvement and regression of lesions after immediate suspension of medication. Thus, the pharmacoderma of toxic epidermal necrolysis type was defined as the presumptive diagnosis. In this way, Therefore, the present work aims to disseminate information about pharmacodermia, seeking to guide the therapeutic conduct of patients with this condition since it is a disease that is rarely reported in veterinary medicine.

Keywords: Pharmacodermia, dog, necrosis, veterinary dermatology.

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

INTRODUÇÃO

A farmacodermia é uma afecção de rara ocorrência em cães, caracterizada como uma reação cutânea adversa a fármacos, capaz de se manifestar na pele, mucosas e anexos, que pode, ainda, estar associada a alterações em outros órgãos e sistemas (CABALLERO *et al.*, 2004). A partir das doenças alérgicas cutâneas de cães, a literatura estima que a prevalência da farmacodermia seja de, aproximadamente, 2% dos casos (SCOTT *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2005). Em humanos, há evidências de que fatores como idade, sexo e algumas doenças influenciam no desenvolvimento da afecção; porém, na medicina veterinária, não há estudos que comprovem predisposição por esses fatores. No entanto, sabe-se que animais atópicos são mais frequentemente acometidos (SANTOS *et al.*, 2015; SCOTT *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2005). Apesar da baixa prevalência e incidência, a doença pode ser recorrente, quando se tem sucessivas exposições do animal com o mesmo fármaco (LECRU *et al.*, 2021). Infelizmente, são escassos os trabalhos publicados sobre a epidemiologia da farmacodermia na Medicina Veterinária. No entanto, acredita-se que raças de pelos longos como Poodle, Bichon Frisé, Yorkshire, Silky, Pequinês, Maltês e, ainda, Dobermann, Schnauzer, Dálmata, Pastor Australiano, Pastor Inglês, Scottish Terrier, Fox Terrier e Galgo, são mais frequentemente acometidas (LARSSON e LARSSON JR., 2017).

A farmacodermia é considerada uma condição grave, já que ocorre uma alteração na estrutura e função da pele, que normalmente age como importante barreira protetora (ALEIXO *et al.*, 2009; SOUZA *et al.*, 2005). Dentre os sinais dermatológicos que os animais podem apresentar, estão a dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, dermatite vesiculobolhosa, angioedema, urticária, eczema e penfigóide bolhoso (ALEIXO *et al.*, 2009). No caso a ser relatado, o animal apresentava como sinal dermatológico uma necrólise epidérmica tóxica, que é caracterizada por uma extensa morte celular de queratinócitos, levando a lesões agudas que, geralmente, se desenvolvem no dorso do animal, possuindo uma aparência semelhante à de queimaduras, devido ao descolamento da epiderme (LECRU *et al.*, 2021; HNİLICA e PATTERSON, 2018). O diagnóstico da farmacodermia é baseado, na maioria das vezes, nos sinais clínicos e no histórico de lesão progressiva, a partir do início da administração do fármaco e regressão das lesões, ao cessar a administração. Para o tratamento, o mais importante é a suspensão da administração do fármaco, realizando-se o tratamento suporte em conjunto (SOUZA *et al.* 2005).

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Foi atendido em uma Clínica Veterinária particular, localizada na cidade de Curitiba, no estado do Paraná, um cão da raça Yorkshire Terrier, fêmea, onze anos de idade, pesando 2,800 quilos, com queixa principal de surgimento de lesões ulceradas no dorso do animal (Fig. 01), evolução de aproximadamente 5 dias. De acordo com seu histórico, a paciente esteve internada em outro serviço clínico veterinário, devido a uma pancreatite, que foi diagnosticada, a partir de exame ultrassonográfico e hemograma.

O protocolo optado pela clínica foi a administração de metronizadol, na dose de 15mg/mL (administração intravenosa, a cada 12 horas) e amoxicilina + clavulanato de potássio, na dose de 20mg/mL (via subcutânea, a cada 8 horas). Após cinco dias da

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

administração desses fármacos a paciente começou a apresentar lesões ulceradas, com evolução para áreas necrosadas e secreções purulentas (Fig. 02). No exame clínico, constatou-se que o animal apresentava hipertermia, apatia, lesões ulceradas, secreções purulentas, presença de crostas enegrecidas, com presença de necrose tecidual ao redor, na região dorsal.



Figura 01: Lesões ulceradas na região do dorso do animal. (Fonte: arquivo pessoal, 2022)



Figura 02: Lesões ulceradas, áreas necróticas com presença de secreção purulenta na região do dorso do animal. (Fonte: arquivo pessoal, 2022)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do histórico de administração destes medicamentos, na característica das lesões e ao súbito aparecimento destas, instituiu-se como diagnóstico presuntivo uma farmacodermia do tipo necrólise epidermal tóxica. Como medida terapêutica, estabeleceu-se a suspensão da administração do medicamento, o uso de pomada dermatológica à base de

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01g/g (Kollagenase com cloranfenicol[®]) duas a três vezes ao dia e aplicação de cefovecina sódica (Convenia[®]) na dose de 8mg/kg, pela via subcutânea, dose única para o tratamento de infecção bacteriana secundária. Como cuidados diários da ferida, foi realizada a lavagem da região com solução fisiológica, posterior aplicação da pomada à base de colagenase e proteção com gaze e atadura, duas a três vezes ao dia. Foi orientado ainda que a tutora levasse, 2 vezes na semana, o animal à clínica, para que pudesse limpar a região e realizar o debridamento com bisturi, em regiões em que o paciente não reagia à palpação, para retirar todo o material necrosado (Fig. 03).



Figura 03: Pele do animal após debridamento das áreas necrosadas. (Fonte: arquivo pessoal, 2022)

Mesmo a farmacodermia sendo considerada uma doença severa, a paciente recuperou-se e, em aproximadamente um mês e meio, toda a área afetada foi preenchida por nova epiderme (Fig. 04).



Figura 04: Pele do animal após aproximadamente um mês e meio de tratamento, demonstrando cicatrização do ferimento. (Fonte: arquivo pessoal, 2022)

As farmacodermias podem ser classificadas como previsíveis, quando ocorrem por mecanismo não alérgico, ou imprevisíveis, quando ocorrem por mecanismo alérgico (ENSINA *et al.*, 2009). As reações previsíveis, são dose-dependentes e ocorrem por fatores como superdosagem, fatores individuais como patologias renais e/ou hepáticas, teratogênese e efeitos colaterais, apresentando relação com a ação farmacológica do medicamento (LARSSON *et al.*, 2017). Já as reações imprevisíveis, são dose-independentes, na maioria das vezes associadas a resposta imune individual, ou herança genética, responsável por anomalias enzimáticas ou metabólicas (PALLARDY e BECHARA, 2017).

Os metabólitos de medicamentos provêm da ação enzimática do citocromo P-450 (fase enzimática I) e de outras enzimas oxidativas, presentes no tegumento; esses precisam ser detoxificados (fase enzimática II) por enzimas, como a epóxi-hidrolase ou glutathione-S-transferase (LARSSON e LARSSON JR., 2017). Portanto, se houver anomalias enzimáticas constitucionais, possivelmente ocorrerá a geração anômala de metabólitos e/ou acúmulo daqueles mais toxigênicos do que o próprio medicamento. Este acúmulo nos queratinócitos, por sua vez, propicia a ligação hapteno-proteína, causando uma resposta imunomediada (SCHNYDER e BROCKOW, 2015).

É importante citar que, aparentemente, não há uma predisposição etária ou sexual, para o desenvolvimento da farmacodermia; porém, há estudos que indicam que cães das raças Poodle, Pastor de Shetland, Dálmata, Yorkshire, Schnauzer, Pastor Australiano, Scottish Terrier, Fox Terrier, Galgo, Bichon Frisé e Maltês podem ser predispostos (FARIAS e WERNER, 2007). A realização de novos estudos sobre a epidemiologia e prevalência da doença é imprescindível, já que os poucos estudos existentes não são recentes e podem estar desatualizados (LARSSON e LARSSON JR., 2017).

O desenvolvimento da farmacodermia pode surgir, a partir da administração de qualquer fármaco e através de qualquer via; porém, na medicina veterinária são poucos os relatos sobre o tema, sendo em sua maioria relacionados à antibioticoterapia (GUIMARÃES *et al.*, 2018; CAMARGO e SOUZA, 2021; MORAES *et al.*, 2022; ALEIXO *et al.*, 2009). Devido a isso, não se pode afirmar qual dos dois fármacos utilizados resultou na reação adversa, já que foram administrados e cessados simultaneamente. Dessa forma, fica evidente que o diagnóstico da farmacodermia pode não ser tão simples, tanto devido à similaridade dos sinais clínicos com outras afecções cutâneas, quanto pela administração de mais de um fármaco simultaneamente (SOUZA *et al.*, 2005; ALEIXO *et al.*, 2009; NAYAK e ACHARJYA, 2008). Porém, devido a características das lesões, associadas ao histórico clínico da paciente e parada e regressão das lesões, após o cessar da administração dos fármacos, definiu-se como diagnóstico presuntivo a farmacodermia. Uma possibilidade de auxílio diagnóstico que poderia ter sido usada é a readministração de cada um dos fármacos, em períodos diferentes, para descobrir qual deles o animal apresentou reação; porém, isso não foi realizado, já que apresentaria um risco a saúde do animal (ALEIXO *et al.*, 2009).

A solicitação de exames laboratoriais como marcadores bioquímicos, podem não ser suficientes, nos casos em que são os metabólitos dos fármacos os responsáveis pelo quadro alérgico, pois estes não são detectados pelo exame. Em alguns casos, pode ser solicitado o

exame histopatológico de fragmentos de pele biopsiada; pois, apesar de não identificar o agente causal, possibilita a exclusão de diagnósticos diferenciais, por exemplo, a observação de eosinófilos, edema e inflamação sugerem hipersensibilidade, já a presença de vasculite e alterações necróticas podem sugerir eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. No entanto, essas biópsias não permitem a identificação do fármaco causador (NAYAK e ACHARJYA, 2008; ALEIXO *et al.*, 2009; LARSSON e LARSSON JR., 2017).

Como relatado anteriormente, são vários os sinais dermatológicos que o animal pode manifestar; mas, no presente relato, a cadela apresentou uma necrólise epidérmica tóxica, que não é totalmente conhecida, mas sabe-se que representa uma reação de hipersensibilidade específica, mediada por células que são induzidas por diversos antígenos, quase sempre relacionada a medicamentos que alteram queratinócitos, tornando-os alvos de uma resposta imune aberrante, levando a uma extensa morte celular de queratinócitos. Consequentemente, com a perda da barreira cutânea, há uma predisposição a uma contaminação bacteriana secundária, o que pode levar ao óbito do animal (BOLOGNIA *et al.*, 2015; HNILICA e PATTERSON, 2018). O prognóstico da farmacodermia varia, conforme a severidade do quadro, sendo considerado reservado a desfavorável, em casos onde haja o envolvimento sistêmico ou extensa necrólise epidérmica, que foi o que ocorreu no caso relatado (FARIAS e WERNER, 2007).

CONCLUSÕES

A farmacodermia é uma afecção incomum na rotina veterinária e pouco relatada. Os sinais clínicos podem ser inespecíficos, sendo a principal maneira de obter um diagnóstico preciso uma anamnese detalhada. Em decorrência das alterações causadas na pele, uma barreira protetora importante, o paciente pode apresentar grande perda de eletrólitos e líquidos, além de maior predisposição para a contaminação bacteriana secundária, o que pode tornar essa doença grave; sendo extremamente necessário o diagnóstico precoce e um tratamento adequado, para obtenção de um bom prognóstico.

Sendo assim, apesar de se tratar de uma afecção rara em cães, é importante que o médico veterinário tenha aptidão para identificar os sinais dermatológicos e realizar uma anamnese detalhada; para que, dessa forma, consiga realizar um diagnóstico precoce e iniciando rapidamente o tratamento, a fim de evitar complicações e até mesmo o óbito do paciente. Portanto, novos estudos sobre as farmacodermias são necessários para maiores esclarecimentos sobre a patogênese, diagnóstico e conduta terapêutica a serem tomados.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, G.A.S; COELHO, M.C.O.C; SILVESTRE, L.S.A; MOTA, A.K.R. Farmacodermia em cães. Revista científica Medicina Veterinária (UFRPE), v.3, n.3, p.31-35, 2009.
- BOLOGNIA, J; JORIZZO, J; SCHAFFER. J. Dermatologia. Tradução: Adriana Carvalho Corrêa. 3ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, v.2, 2015. 2520p.

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

CABALLERO, A.B.A.; RIVELLI, V.B.; GOROSTIAGA, G. Farmacodermias en niños. *Pediatría*, v.31, p.112-116, 2004.

CAMARGO, D.D.S.; SOUZA, M.S.D.B. Farmacodermia em um felino após administração de antibióticos do grupo betalactâmico: relato de caso. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v.2, n.3, p.76-76, 2021.

ENSINA, L.F; FERNANDES, F.R; GESU, G.D; MALAM, M.F; CHAVARRIA, M.L; BERND, L.A.G; Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, v.32, n.2, p.42-47, 2009.

FARIAS, M. R.; WERNER, J. Dermatose Pustular Superficial Farmacodérmica em um Cão: Relato de Caso. In: XXVII Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2007, Florianópolis/SC. *Acta Scientiae Veterinariae*, UFRGS, Porto Alegre/RS, v.35, p.440-441, 2007.

GUIMARÃES, C.D.O.; CARALHO, C.V.C.; AIRES, E.M.O.; CARNEIRO, M.J.C.; DAVID, M.B.M.; MOREIRA, L.F.M. Farmacodermia em cão da raça Dálmata: Relato de caso. *Pubvet*, v.12, n.3, p.1-5, 2018.

HNILICA, K.H.; PATTERSON, A.P. Dermatologia de pequenos animais: Atlas colorido e guia terapêutico. 4ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 633p.

LARSSON, C.E.; LARSSON JUNIOR, C.E. Farmacodermias - Cap.56. In: Spinoza, H.S.; Górnjak, S.L.; Bernardi, M.M. (Org.). *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*. 6ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, 2017. 1420p.

LECRU, L.A.; COMBARROS, D., CASTILLA-CASTAÑO, E.; DELVERDIER, M.; CADIERGUES, M.C.; PRESSANTI, C. Case report: Positive outcome of a suspected drug-associated (immune mediated) reaction in a 4-year-old male French Bulldog. *Frontiers in Veterinary Science*, v.8, p.1-7, 2021.

MORAES, P.V.S.; BEZERRA, A.S.; GUEDES, R.F.M.; PINHEIRO, B.Q.; PINHEIRO, D.C.S.N.; FERREIRA, T.C. Farmacodermia após uso de cefalexina em cão: Relato de caso. *Pubvet*, v.16, n.5, p.1-5, 2022.

NAYAK, S.; ACHARJYA, B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian Journal of dermatology*, v.53, n.1, p.2-8, 2008.

PALLARDY, M.; BECHARA, R. Chemical or Drug Hypersensitivity: Is the Immune System Clearing the Danger? *Toxicological Sciences*, v.158, n.1, p.14-22, 2017.

SCHNYDER, B.; BROCKOW, K. Pathogenesis of drug allergy - current concepts and recent insights. *Clinical and Experimental Allergy*, Munchen, v.45, p.1376-1383, 2015.

SANTOS, F.P.; QUITÉRIO, L.M.; PINTO, V.B.; GOMES, L.B. Farmacodermia: identificação dos tipos, medicamentos envolvidos e classes farmacológicas que acometem pacientes internados na clínica dermatológica. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.6, n.2, p.12-17, 2015.

SCOTT, D.W.; MILLER Jr. W.H.; GRIFFIN, C.E.; *Immune-Mediated Disorders*. 6ª ed., Philadelphia: Saunders, v.1, 2001. 1552p.

Ciência Animal, v.32, n.4, p.165-172, out./dez., 2022.

SOUSA, M.G; TALIERI, I.C; JORGE, A.T.B; COSTA, M.T. Reação farmacodérmica decorrente do uso do levamisol: relato de caso. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.57, n.2, p.154-157, 2005.

Recebido: ago./2022.
Publicado: dez./2022.