

Farmacodermia Associada a Reações Sistêmicas em um Cão Pinscher Miniatura Medicado com a Associação de Trimetoprim e Sulfadiazina

Silvia Manducca Trapp; Jamile Haddad Neta; Werner Okano; Luiz Carlos Juliani; Domingos José Sturion

TRAPP¹, S.M.; HADDAD NETA², J.; OKANO³, W.; JULIANI⁴, L.C.; STURION⁵, D.J. Farmacodermia associada a reações sistêmicas em um cão Pinscher Miniatura medicado com a associação de trimetoprim e sulfadiazina. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(1): p.79-85, 2005

RESUMO: Este artigo visa relatar um caso de farmacodermia em um cão da raça Pinscher Miniatura, fêmea de cinco meses de idade. O animal apresentou apatia, anorexia, ceratoconjuntivite seca, hipertermia, desidratação e uma extensa e dolorosa dermatite ulcerativa desde a região cervical até a região lombar. Verificou-se que o animal havia sido medicado com a associação de trimetoprim e sulfadiazina. A dose utilizada do antibiótico era maior que a dose recomendada. Dentre as alterações laboratoriais encontradas observou-se necrose em toda a espessura da epiderme e derme. Apesar da terapia preconizada houve uma rápida deterioração do estado geral do animal, evoluindo para óbito. Para optar-se por uma antibioticoterapia mais segura, deve-se considerar os relatos prévios de reações a fármacos associadas a algumas raças e, além disso, estar atentos à dose terapêutica e à pesagem correta do animal.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacodermia, sulfadiazina, trimetoprim, dermatite ulcerativa, necrose, cão

Pharmacodermia Associated with Systemic Reactions in a Pinscher Dog Treated with Sulfadiazine-trimethoprim

TRAPP¹, S.M.; HADDAD NETA², J.; OKANO³, W.; JULIANI⁴, L.C.; STURION⁵, D.J. Pharmacodermia associated with systemic reactions in a pinscher dog treated with sulfadiazine-trimethoprim. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(1): p.79-85, 2005

ABSTRACT: This article aims in presenting a pharmacodermia case in a five-month-old female Pinscher dog. The animal has shown apathy, anorexia, dry keratoconjunctivitis, and dehydration, extensive and very painful ulcerating dermatitis since the cervical region until the lumbar region. It has been verified that the animal had been treated with trimethoprim-sulfadiazine association. The antibiotic dose used was bigger than the recommended one. Histopathology analysis showed epidermis and dermis necrosis. Despite of the previous therapy, there was a fast deterioration of the general state of the animal ending up to death. To determine a safer antibiotic therapy the veterinarians might consider the previous resumes of the reactions of drugs associated to some races, besides, they have to be aware of the correct dose and the animal's correct weight.

KEY WORDS: Pharmacodermia, trimethoprim-sulfadiazine, ulcerating dermatitis, necrosis

Farmacodermia Asociada a Reacciones Sistémicas en un Perro Pinscher Miniatura Medicado con Asociación de Trimetoprim y Sulfadiazina

TRAPP¹, S.M.; HADDAD NETA², J.; OKANO³, W.; JULIANI⁴, L.C.; STURION⁵, D.J. Farmacodermia asociada a reacciones sistémicas en un perro Pinscher Miniatura medicado con asociación de trimetoprim y sulfadiazina. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(1): p.79-85, 2005

RESUMEN: Este artículo visa relatar un caso de farmacodermia en un perro de la raza Pinscher miniatura, hembra de cinco meses de edad. El animal presentó apatía, anorexia, queratoconjuntivitis seca, hipertermia, desidratación y una extensa y dolorosa dermatitis ulcerativa desde la región cervical hasta la región del espinazo. Se verificó que el animal había sido medicado con la asociación de trimetoprim y sulfadiazina. La dosis utilizada del antibiótico era mayor que la dosis recomendada. Dentre las alteraciones laboratoriales encontradas se observó necrosis en todo el espesor de la epiderme y derme. A pesar de la terapia preconizada hubo una rápida deterioración de la condición general del animal progresando para óbito. Para optarse por terapia antibiótica con más seguridad, se debe considerar relatos previos de reacciones a fármacos

¹ Médica Veterinária, Doutoranda da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Campus de Botucatu e Professora Assistente, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Norte do Paraná, Campus Araçongas: PR, 218 - Km 1 - CEP 86702-000, Araçongas, PR, Brasil;

² Médica Veterinária, MS, Professora Assistente, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Paranaense, Praça Mascarenhas de Moraes, s/n-CEP: 87502-210 - Cx: 224, Umuarama, PR;

³ Médico Veterinário, Doutorando da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Campus de Botucatu, Professor Assistente, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Norte do Paraná, Araçongas, PR;

⁴ Médico Veterinário, MS, Departamento de Histologia, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445 Km 380, Campus Universitário, Cx. Postal 6001, CEP 86051-990, Londrina, PR;

⁵ Médico Veterinário, Doutor, Professor Assistente, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Norte do Paraná, Araçongas, PR.

Autor para correspondência

Silvia Manduca Trapp, Rua Acre nº18, Jd Primavera, Cep 86610000, Jaguapitã-PR, Brasil. Fone: (43) 99610604 / e-mail: smtrapp.sat@uol.com.br

associados em algumas razas y además, estar atentos a las dosis terapéuticas y al pesaje correcta del animal.

PALABRAS-CLAVE: farmacodermia, trimetoprim, sulfadiazina, dermatitis ulcerativa, necrosis, perro

Introdução

A farmacodermia ou erupção medicamentosa é uma doença mucocutânea, pleomórfica, de natureza recidivante, variavelmente pruriginosa e algumas vezes acompanhada por sinais sistêmicos, cujas lesões cutâneas são de tipos e configurações variáveis (LARSSON, 1996).

Apesar desta condição ser considerada rara, a gravidade de alguns casos torna preocupante a hipótese de sua ocorrência (LARSSON, 2002). Estima-se que a incidência da farmacodermia seja de aproximadamente 1,6% e 2,0% em

gatos e cães com distúrbios dermatológicos, respectivamente (SCOTT & MILLER, 1998; SCOTT & MILLER, 1999).

De acordo com a etiopatogenia, a farmacodermia pode ser classificada como alérgica ou não alérgica (SAMPAIO & RIVITTI, 1999) ou como previsível (geralmente dependente da dose) e relacionada com ações farmacológicas das drogas ou imprevisível (independente da dose) e relacionada com a resposta imunológica do indivíduo ou com diferenças genéticas na suscetibilidade dos pacientes associada freqüentemente com deficiências metabólicas ou enzimáticas (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

As reações imunológicas envolvidas nas reações cutâneas a fármacos incluem reações de hipersensibilidade dos tipos I, II, III e IV. As sulfonamidas, especialmente aquelas potencializadas pelo trimetoprim, são mais comumente identificadas por produzirem reações hipersensíveis em cães e gatos (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Suspeita-se também de predisposição genética a reações cutâneas (hipersensibilidade tipo III) com o uso de sulfadiazinas em cães da raça Dobermann Pinscher (GIGER *et al.*, 1985).

Embora não esteja claro o motivo pelo qual algumas pessoas, assim como alguns animais, são intolerantes à terapia com sulfonamidas (REILLY & JU, 2002), metabólitos reativos parecem ter um papel importante. Ligações covalentes entre as proteínas do indivíduo e os metabólitos da sulfonamida como a hidroxilamina e os compostos nitrosos podem induzir respostas imunes específicas adversas (CRIBB, 1989; CHOQUET, VIAL & DESCOTES, 2002). Outra hipótese pesquisada é a ativação dos linfócitos T durante a bioativação do fármaco, resultando na estimulação da resposta imune (NAISBITT, 2004; TREPANIER, 2004).

Em uma avaliação retrospectiva (1985-1994) de uma população hospitalar, NOLI, KOEMAN & WILLESENSE (1995), observaram que as reações adversas relacionadas ao uso de trimetoprim-sulfonamidas em cães e gatos foram de somente 0,25%.

Muitos efeitos colaterais estão associados à terapia com sulfonamidas, isoladamente ou em associação. Em seres humanos, febre e erupção medicamentosa são as reações mais comumente encontradas (CHOQUET, VIAL & DESCOTES, 2002). Já em cães, tem-se observado com maior freqüência, febre, trombocitopenia e hepatopatias (TREPANIER *et al.*, 2003; TREPANIER, 2004).

A reação cutânea a drogas produz uma grande variação nos sinais tegumentares, o que torna o diagnóstico diferencial ainda mais complexo. Não há nenhum teste disponível que confirme a hipersensibilidade às sulfonamidas (TILLES, 2001). Assim, a descontinuidade na administração do fármaco e o aguardo do desaparecimento dos sinais é o único teste confiável (SCOTT, MILLER & GRIFFIN,

2001).

O tratamento consiste na interrupção da administração do medicamento suspeito associado à terapia sintomática. Em algumas situações pode ser necessária a utilização de glicocorticóides. É importante evitar o uso de drogas quimicamente relacionadas (WILLEMSE, 1998; LARSSON, 2002; MORRIS, 2003). Recentemente, demonstrou-se sucesso na administração intravenosa de imunoglobulina humana em um cão com erupção medicamentosa secundária ao uso da associação de trimetoprim e sulfadiazina (NUTTALL & MALHAM, 2004).

O prognóstico para cães com reações a sulfonamidas potencializadas é dependente da gravidade das lesões e do envolvimento sistêmico (TREPANIER *et al.*, 2003).

Relato de Caso

Um cão da raça Pinscher Miniatura, 1,0 Kg de peso vivo, fêmea de cinco meses de idade foi atendido pelo Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UNOPAR em Araçatuba-PR, com o histórico de apatia, anorexia e lesões em pele com evolução de cinco dias. Segundo o proprietário, o animal estava sendo medicado há nove dias com uma associação de trimetoprim e sulfadiazina injetável (Tribrissen®) por via subcutânea, em decorrência de um quadro agudo de vômito. Constatou-se que a dose do antibiótico utilizada era 50% maior do que a dose diária recomendada. Segundo PAPICH (2000), a dose diária máxima do medicamento em questão é de 30mg/Kg a cada 12 horas. Assim, em um intervalo de 24 horas, o paciente poderá receber até 60 mg/kg. No entanto, este recebeu 90 mg/Kg a cada 24 horas.

No exame físico, o animal apresentava uma extensa e dolorosa dermatite ulcerativa na superfície corpórea da região dorsal e dorso-lateral do pescoço, tórax e abdome. A Figura 1 demonstra o aspecto necrótico das lesões com grande área de desprendimento da pele. Também observou-se blefaroespasmos, secreção ocular mucóide bilateral, discreta opacificação corneana bilateral, pigmentação no centro da córnea esquerda, diminuição bilateral da produção de lágrima (teste de Schirmer: inferior a 8 mm/min), hipertermia (39,9°C) e desidratação de 8%.

Nos exames laboratoriais, encontrou-se anemia normocítica arregenerativa e leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo. A Tabela 1 evidencia os valores dos exames laboratoriais realizados no primeiro dia de atendimento do paciente.

Amostras teciduais foram colhidas por meio de biópsia cutânea incisional e enviadas ao laboratório

de anatomia patológica da mesma instituição. O exame histopatológico revelou necrose em toda a espessura da

epiderme e derme, incluindo glândulas sebáceas e folículos pilosos, com ausência de células inflamatórias. Degeneração



Figuras 1 - Extensas lesões ulcerativas e necróticas com desprendimento da pele em cão Pinscher Miniatura medicado com a associação de trimetoprim e sulfadiazina. Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UNOPAR, Arapongas – PR, 2003

também foi encontrada no septo do tecido conjuntivo frouxo localizado na hipoderme.

Em virtude do histórico, do quadro clínico e das alterações histopatológicas, observadas suspeitou-se de farmacodermia associada à diminuição na produção de lágrimas e possível ceratoconjuntivite seca, induzidas por trimetoprim-sulfadiazina. A terapia preconizada consistiu-se de fluidoterapia intravenosa (solução de Ringer com Lactato acrescida de cloreto de potássio e glicose), antibioticoterapia intravenosa (cefalotina, 30 mg/kg, a cada oito horas), analgésico intravenoso (butorfanol, 0,1mg/kg, a cada quatro horas), colírios (Dextrano 70 - hipromelose - Lacrima® Plus e ciprofloxacina - Biamotil®) e curativos tópicos (limpeza com solução salina 0,9% seguida da administração tópica de extrato de *aloe vera* recém-extraída da planta, a cada 12 horas). Após três dias do início da terapia, houve uma rápida deterioração do estado geral do animal, evoluindo para óbito. A necropsia não foi autorizada pelo proprietário.

Discussão e Conclusões

Vários fármacos são relatados como responsáveis por efeitos colaterais tegumentares e sistêmicos. Distúrbios como lesões cutâneas ulcerativas, anemia hemolítica ou aplástica, febre, hepatite colestática, hepatite fulminante, ceratoconjuntivite seca e glomerulonefropatia são descritos em cães e pessoas hipersensíveis a sulfonamidas isoladas ou em associação (MORGAN & BACHRACH, 1982; ANDERSON *et al.*, 1984; ROWLAND, CENTER & DOUGHERTY, 1992; BERGER, SCAGLIOTTI & LUND, 1995; TILLES, 2001; CHOQUET, VIAL & DESCOTES, 2002; TREPANIER *et al.*, 2003).

Cães da raça Dobermann pinscher parecem ser predispostos à hipersensibilidade por sulfonamidas (GIGER *et al.*, 1985). Descrevem-se aqui reações cutâneas (dermatite ulcerativa e necrótica) e sistêmicas (anemia, leucocitose e ceratoconjuntivite seca) induzidas pelo uso de trimetoprim-sulfadiazina em um cão Pinscher Miniatura, as quais são muito semelhantes aos relatos referentes à hipersensibilidade associada à administração de sulfonamidas potencializadas com diaminopirimidinas.

Baixa produção de lágrima, blefaroespasma, opacidade da córnea e presença de secreção mucóide bilateral são indícios de que o animal estava iniciando um quadro de ceratoconjuntivite seca. A utilização de sulfonamidas isoladas ou potencializadas (trimetoprim-sulfadiazina) tem sido associadas ao desenvolvimento desta enfermidade em cães (MORGAN & BACHRACH, 1982; SUTTON & ROACH, 1988; WILKIE & WOLF, 1990; BERGER, SCAGLIOTTI & LUND, 1995) e provavelmente também é a responsável neste relato. Mecanismos imunomediados são incriminados na origem desta condição ocular (GIGER *et al.*, 1985; BERGER, SCAGLIOTTI & LUND, 1995).

Segundo a literatura consultada há diferentes possibilidades para o desenvolvimento da anemia: a) Secção ao uso de medicação medicada de Pequenos Animais do Hospital Geralmente, é decorrente da inibição da síntese do ácido fólico, o fármaco aderido à membrana das hemácias. Este tipo de anemia já foi observado em cães e cavalos tratados com sulfonamidas (GIGER, 2000; COUTO, 2001; TREPANIER *et al.*, 2003). No entanto, frente à ausência de esferócitos, auto-aglutinação ou mesmo hemólise, provavelmente não se trata desta anemia.

O uso de trimetoprim-sulfadiazina também foi associado ao antagonismo do folato (TREPANIER, 2003). Mais especificamente, o trimetoprim apresenta uma inibição competitiva com a tetraidrofolato redutase, impedindo assim a redução do folato a suas formas ativas, diidrofolato e tetraidrofolato.

Sabe-se que a deficiência de folato é uma das causas que culmina em anemia macrocítica crônica ou neutrofílica segmentada (WATSON & GANFIELD, 2000).

A indisponibilidade de ferro, liberação de citocinas, diminuição da vida média dos eritrócitos e ausência de resposta da medula óssea à anemia acompanham as doenças inflamatórias (WANER & HARRUS, 2000) e também poderiam estar envolvidas na patogênese da anemia observada.

Além das condições citadas anteriormente, as sulfonamidas potencializadas são capazes de suprimir todas as células da linha heme na medula óssea (SMITH, 2000) levando à anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia e leucopenia (GIGER *et al.*, 1985; TREPANIER, 2004). Infelizmente, não foi realizada a contagem de reticulócitos para determinar se a anemia era ou não regenerativa. A falta de observação de eritrócitos policromáticos sugere que a anemia era arregenerativa. Entretanto, a resposta de leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda, geralmente encontrada nas infecções bacterianas secundárias importantes, demonstra que havia atividade medular.

Neutrofilia com desvio à esquerda é uma resposta clássica para a inflamação. Quando a demanda por neutrófilos ultrapassa o *pool* de reserva de segmentados, bastonetes ou outras células precoces são liberadas. O desvio à esquerda foi considerado regenerativo por haver um predomínio de células maduras dentre a contagem neutrofílica (SMITH, 2000). Infecção bacteriana secundária nas lesões no tecido tegumentar justifica essa resposta neutrofílica.

Como já comentado previamente, as sulfonamidas podem comprometer a granulopoiese. Entretanto, a medula óssea apresenta grande capacidade de reserva e somente em lesões graves e difusas da medula óssea e precursores

neutrofílicos resultará em neutropenia.

A neutropenia aqui associada à ação da sulfonamida também pode ser resultante de infecção bacteriana, na qual a taxa de migração dos neutrófilos para os tecidos suplanta o liberado pela medula óssea, a despeito da alta produção e liberação. Nestas situações, anormalidades morfológicas conhecidas como alterações tóxicas (basofilia e vacuolização citoplasmática, presença de grânulos tóxicos no citoplasma e alterações na segmentação nuclear) são visualizadas nos neutrófilos (SMITH, 2000).

Diversas vezes a hepatite foi relacionada à administração de trimetoprim-sulfadiazina em pessoas (HORAK, MERTEL & HRABAL, 1984; THIES & DULL, 1984; ZAMAN *et al.*, 2003) e algumas vezes em cães (CRIBB, 1989; ROWLAND, CENTER & DOUGHERTY, 1992). Esses pacientes geralmente apresentam apatia, anorexia, vômito e aumentos consideráveis na concentração sérica das enzimas alanina-aminotransferase (ALT), γ -glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e também da bilirrubina total (BUNCH, 1990). Exames histopatológicos demonstram alterações compatíveis com hepatite e colestase (ROWLAND, CENTER & DOUGHERTY, 1992). O mecanismo exato da lesão hepática provocada por este fármaco não está claro, pois alguns autores acreditam que esta lesão é decorrente da hipersensibilidade, enquanto outros sugerem uma lesão tóxica direta (THIES & DULL, 1984).

Alguns fatores relacionados ao paciente como sexo, fluxo sanguíneo hepático, estado nutricional, maturidade do metabolismo hepático ou mesmo composição genética podem contribuir para o desenvolvimento de lesão no fígado. Assim, fêmeas, animais idosos ou então com idade inferior a cinco meses, animais desnutridos ou com defeitos enzimáticos hereditários são mais susceptíveis ao comprometimento hepático induzido por algum medicamento (BUNCH, 1990; MADDISON, 2004).

Por se tratar de um animal jovem em fase de crescimento, o valor sérico da FA encontrado no paciente provavelmente foi decorrente da isoenzima óssea, pois a atividade osteoblástica em filhotes de cães pode induzir um aumento de duas a três vezes o nível normal da FA (CENTER, HORNBuckle & HOSKINS, 1997; KRAMER & HOFFMANN, 1997; STOCKHAM & SCOTT, 2002).

Assim como na lesão hepatocelular, a terapia com glicocorticóides e as doenças musculares também resultam no aumento sérico da ALT (STOCKHAM & SCOTT, 2002). Em filhotes, a atividade desta enzima encontra-se dentro do limite normal para cães adultos ou levemente maiores (CENTER, HORNBuckle & HOSKINS, 1997). Portanto, frente aos valores bioquímicos encontrados e considerando se tratar de um filhote, não é possível sugerir hepatotoxicidade. Apesar da probabilidade do uso da associação de trimetoprim e sulfadiazina induzir a uma lesão hepática, os valores bioquímicos observados são compatíveis com os valores de referência para filhotes.

Ao se escolher um antibiótico é importante evitar o uso de medicamentos quimicamente relacionados (WILLEMSE, 1998; LARSSON, 2002). A opção pela cefalotina pertencente ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, deveu-se à praticidade e relativa segurança em

Exames Laboratoriais	Valores
Hemograma	
Hematócrito	24%
Hemácias	$8,2 \times 10^6/\text{dL}$
Hemoglobina	$3,950 \times 10^3/\text{mm}^3$
VCM	11,79%
CHCM	60,76 fl
Obs. citológicas	48,75%
Leucograma	ndf
Leucócitos	$29.200/\text{mm}^3$
Neutrófilos segmentados	88%
Neutrófilos bastonetes	$2628/\text{mm}^3$
Linfócitos	$6132/\text{mm}^3$
Mônócitos	$752/\text{mm}^3$
Eosínofos	$0/\text{mm}^3$
Basófilos	$0/\text{mm}^3$
Obs. citológicas	ndf

Bioquímicos	
Fosfatase alcalina	266,5 U/L
ALT	72,0 U/L
Uréia	60,7 mg/dL
Creatinina	1,15 mg/dL

ser administrada por via intravenosa.

As lesões cutâneas observadas eram de certa forma muito semelhantes àquelas encontradas em animais com necrólise epidérmica tóxica, a qual foi já associada ao uso de trimetoprim-sulfadiazina em cães (NOLI, KOEMAN & WILLENSE, 1995).

A necrólise epidérmica tóxica, conhecida como Síndrome de Stevens-Johnson em seres humanos, é uma grave dermatite ulcerativa e necrótica cujo prognóstico é de reservado a mau (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Apesar da patogenia ser desconhecida, mecanismos imunológicos e apoptose são apontados como possíveis responsáveis pela necrólise epidérmica tóxica (INACHI, MIZUTANI & SHIMIZU, 1997). As alterações histopatológicas encontradas em um animal com este distúrbio também são similares às observadas neste paciente, ou seja, necrose da epiderme com poucas ou nenhuma célula inflamatória. Segundo MASON (1990), espera-se encontrar vasculite ao exame histopatológico de material colhido de animais com hipersensibilidade às sulfonamidas.

Embora a necrólise epidérmica tóxica seja de rara ocorrência, a gravidade do quadro clínico juntamente com as alterações histopatológicas tornam a doença em questão em um diagnóstico diferencial potencial. Contudo, neste distúrbio é muito freqüente a observação de lesões mucocutâneas, as quais não foram evidenciadas no paciente relatado, limitando desta forma estabelecer a necrólise epidérmica tóxica como um diagnóstico definitivo.

As dermatites ulcerativas graves e generalizadas são mais comumente observadas em situações de hipersensibilidade e têm seqüelas e prognóstico semelhantes ao que se observa em queimaduras intensas de 2º grau, devido às perdas de fluidos, eletrólitos e colóides e às infecções secundárias que compõem a perda da função de barreira epidérmica (EGAN, MEADOWS & ZONE, 2000).

Um diagnóstico rápido de farmacodermia é essencial para evitar o agravamento do quadro clínico, ou mesmo para impedir uma futura administração do fármaco. No entanto, o diagnóstico não é tão simples, visto a grande variação de sinais clínicos e a capacidade desta enfermidade mimetizar muitas dermatoses diferentes (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Por não haver nenhum teste disponível que confirme a hipersensibilidade às sulfonamidas (TILLES, 2001), a interrupção da administração do fármaco e o aguardo do desaparecimento dos sinais é a maneira utilizada para o diagnóstico. Entretanto, ocasionalmente, as erupções medicamentosas podem surgir ou mesmo persistir por semanas ou meses após a administração do fármaco agressor ser suspensa (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

Considerando a raça, o medicamento utilizado e as alterações clínicas e laboratoriais observadas, acredita-se que o caso descrito seja uma farmacodermia induzida pela associação de trimetoprim e sulfadiazina. Apesar de relatos prévios associarem o uso deste antibiótico a reações de hipersensibilidade, principalmente em Doberman Pinscher, a superdosagem é outra possibilidade que reforça a hipótese deste caso.

Devem ser considerados os relatos prévios de reações a fármacos associadas a algumas raças para se optar por uma antibioticoterapia mais segura. Além disso,

a pesagem correta, principalmente de animais de pequeno porte, não deve ser negligenciada, para que se possa evitar a super dosagem e suas conseqüências.

Referências

- ANDERSON, W. I. et al. Hepatitis in a dog given sulfadiazine-trimethoprim and cyclophosphamide. *Modern veterinary practice*, v. 65, n. 2, p. 115, 1984.
- BERGER, S. L.; SCAGLIOTTI, R. H.; LUND, E. M. A quantitative study of the effects of Tribissen on canine tear production. *Journal of the American animal hospital association*, v. 31, n. 3, p. 236-241, 1995.
- BUNCH, S. E. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 23, n. 3, p. 659-670, 1990.
- CENTER, S. A.; HORNBuckle, W. E.; HOSKINS, J. D. O fígado e o pâncreas. In: HOSKINS, J. D. *Pediatria veterinária cães e gatos do nascimento aos seis meses*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p. 172 - 204.
- CHOQUET, K. G.; VIAL, T.; DESCOTES, J. Allergic adverse reactions to sulfonamides. *Current allergy and asthma report*, v. 2, n. 1, p. 16-25, 2002.
- COUTO, C. G. Hematologia e imunologia - anemia. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 910-920.
- CRIBB, A. E. Idiosyncratic reactions to sulfonamides in dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, v. 195, n. 11, p. 1612-1614, 1989.
- EGAN, C. A.; MEADOWS, K. P.; ZONE, J. J. Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid. *International journal dermatology*, v. 39, n. 3, p. 230-235, 2000.
- GIGER, U. et al. Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman Pinschers. *Journal of the American veterinary medical association*, v. 186, n. 5, p. 479-484, 1985.
- HORAK, J.; MERTL, L.; HRABAL, P. Severe liver injuries due to sulfamethoxazole-trimethoprim and sulfamethoxydiazine. *Hepato-gastroenterology*, v. 31, n. 5, p.199-200. 1984.
- INACHI, S.; MIZUTANI, H.; SHIMIZU, M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Archives of dermatology*, v. 133, n. 7, p. 845-849, 1997.
- KRAMER, J W.; HOFFMANN, W. E. Clinical Enzymology. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997, p. 303-323.
- LARSSON, C. E. Dermatopatias alérgicas: hipersensibilidade medicamentosa (HM). *Clínica veterinária*, v. 1, n. 5, p. 8-12, 1996.
- LARSSON, C. E. Drug eruption. In: 27 WSAVA 2002, Cidade. *Proceedings...* Cidade, 2002. Disponível em: < <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx>>. Acesso em: 10 fev. 2004.
- MADDISON, J. Reações adversas a fármacos. 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, 2004, p. 336-341.

- MASON, K. V. Cutaneous drug eruptions. *Advances clinical dermatology. Veterinary clinics of North America Small Animal Practice*, v. 20, n. 6, p. 1633-1653, 1990.
- MORGAN, R. V.; BACHRACH JUNIOR, A. Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, v. 180, n. 4, p. 432-434, 1982.
- MORRIS, D. O. Erupções cutâneas por drogas. In: TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. K. *Consulta veterinária em cinco minutos: espécies canina e felina*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 603-603.
- NAISBITT, D. J. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology*, v. 194, n. 3, p. 179-196, 2004.
- NOLI, C.; KOEMAN, J. P.; WILLENSE, T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Veterinary quarterly*, v.17, n. 4, p.123-128, 1995.
- NUTTALL, T .J.; MALHAM, T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *Journal small animal practice*, v. 45, n. 7, p. 357-361, 2004.
- PAPICH, M. G. Table of common drugs: approximate dosages. In: BONAGURA, J. D. KIRK'S *Current veterinary therapy Small Animal Practice*. 13. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, p. 1241-1264.
- REILLY, T. P.; JU, C. Mechanistic perspective on sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *Current opinion allergy clinical immunology*, v. 2, n. 4, p. 307-315, 2002.
- ROWLAND, P. H.; CENTER, S. A.; DOUGHERTY, S. A. Presumptive trimethoprim-sulfadiazine related hepatotoxicosis in a dog. *Journal of the American veterinary medical association*, v. 200, n. 3, p. 348-350, 1992.
- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1999, p. 603-619.
- SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Immune-mediated disorders. In: _____. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. p. 667-779.
- SCOTT, D. W.; MILLER, H. D. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the cat: literature review and report of 14 cases (1990-1996). *Feline practice*, v. 26, p. 10-18, 1998.
- _____. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the dog: literature review and report of 101 cases (1990-1996). *Canine practice*, v. 24, n. 5, p.16-18, 1999.
- SMITH, G. S. Neutrophils. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N.C. *Schalm's veterinary hematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 281-296.
- STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Ames: Iowa State Press, 2002, p. 433-506.
- SUTTON, D.V. J.; ROACH, N. J. E. Keratoconjunctivitis sicca associated with potentiated sulphonamides. *Veterinary record*, v. 12, p. 262, 1988.
- THIES, P. W.; DULL, W. L. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced cholestatic hepatitis. Inadvertent rechallenge. *Archives international medicine*, v. 144, n. 8, p. 1691-1692, 1984.
- TILLES, S.A. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides. *Southern Medical Journal*, v. 94, n. 8, p. 817-824, 2001.
- TREPANIER, L. A. et al. Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *Journal veterinary internal medicine*, v. 17, n. 5, p. 647-652, 2003.
- TREPANIER, L.A. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal veterinary pharmacology therapeutic*, v. 27, n. 3, p.129-138, 2004.

WANER, T.; HARRUS, S. Anemia of inflammatory disease. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N.C. *Schalm's veterinary hematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 205-209.

WATSON, A. D. J.; CANFIELD, P. J. Nutritional deficiency anemias. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's veterinary hematology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 190-195.

WILKIE, D. A.; WOLF, E. D. Sulfonamides and keratoconjunctivitis sicca. *Journal of the American veterinary medical association*, v. 196, n. 4, p. 521, 1990.

WILLEMSE, T. *Dermatologia clínica de cães e gatos: guia para o diagnóstico terapêutico*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998, p. 56-57.

ZAMAN, F. et al. Successful orthotopic liver transplantation after trimethoprim-sulfamethoxazole associated fulminant liver failure. *Clinical transplantation*, v. 17, n. 5, p. 461-464, 2003.

Recebido para publicação em 26/07/2004

Received for publication on 26 July 2004

Recibido para publicación en 26/07/2004

Aceito para publicação em 22/09/2004

Accepted for publication on 22 September 2004

Acepto para publicación en 22/09/2004

