

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n05a1106.1-5>

Farmacodermia após uso de cefalexina em cão: Relato de caso

Paulo Victor Silva Moraes¹, Aniele dos Santos Bezerra¹, Rodrigo Fonseca de Medeiros Guedes², Breno Queiroz Pinheiro³, Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro⁴, Tiago Cunha Ferreira^{4*}

¹Médico(a) Veterinário, graduado pela Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil

²Docente da Universidade de Fortaleza. Fortaleza, Ceará, Brasil.

³Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Fortaleza, Ceará, Brasil

⁴Docente da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil

*Autor da correspondência: tiago.cunha@uece.br

Resumo. O comprometimento cutâneo devido a uma reação adversa a medicamentos (RAM) pode ser chamado de farmacodermia e se caracteriza por uma reação de hipersensibilidade, após a administração de um fármaco. Algumas drogas como vacinas, fármacos antimicrobianos, anti-inflamatórios não esteroidais, anti-helmínticos e agente anestésicos estão mais associados com as reações farmacodérmicas. As RAMs podem ser caracterizadas por sinais dermatológicos, que incluem: eritrodermia esfoliativa, erupção medicamentosa fixa, urticária, angioedema, dermatopatias vesico-bolhosas ou pustulares como o pênfigo foliáceo farmacodérmico, vasculites, o eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica, podendo ainda o paciente apresentar sinais sistêmicos. O diagnóstico pode ser difícil devido a utilização simultânea de diversos fármacos, entretanto o exame citológico e, principalmente, o histopatológico podem ser uma ferramenta essencial nestes casos. Relata-se neste trabalho a ocorrência de uma reação farmacodérmica em um canino sem raça definida, após o uso por via oral de antibiótico (Cefalexina), no qual foi observado lesões como pápulas, pústulas, colarinhos epidérmicos e descamações difusas por todo o corpo do paciente. O diagnóstico foi realizado por meio do histórico, do exame clínico e histopatológico. O paciente apresentou excelente recuperação após a terapia instituída.

Palavras chave: Dermatopatologia canina, hipersensibilidade cutânea, reação farmacodérmica, imunotoxicidade

Pharmacodermy after cephalixin use in a dog: Case report

Abstract. Skin involvement due to an adverse drug reaction (ADR) can be called pharmacodermy and is characterized by a hypersensitivity reaction after the administration of a drug. Some drugs such as vaccines, antimicrobial drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anthelmintics and anesthetic agents are more associated with pharmacodermic reactions. ADRs can be characterized by dermatological signs, which include: exfoliative erythroderma, fixed drug eruption, urticaria, angioedema, vesico-bullous or pustular dermatopathies such as pharmacodermic pemphigus foliaceus, vasculitis, erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis, and the patient may also present systemic signs. Diagnosis can be difficult due to the simultaneous use of several drugs, however cytological examination and, mainly, histopathology can be an essential tool in these cases. This paper reports the occurrence of a pharmacodermic reaction in a mixed breed canine after oral use of cephalixin, in which lesions such as papules, pustules, epidermal collars and diffuse desquamation were observed throughout the skin. The diagnosis was made through the history, clinical and histopathological examination. The patient had an excellent recovery after the instituted therapy.

Keywords: Canine dermatopathology, skin hypersensitivity, pharmacodermic reaction, immunotoxicity

Introdução

As reações adversas medicamentosas – RAMs, chamadas também de farmacodermia, constitui-se de uma reação de hipersensibilidade após a administração de algum medicamento, que se manifesta na pele, mucosas e anexos, isoladamente ou associado a alterações em outros órgãos ou sistemas ([Larsson & Lucas, 2016](#)). Tem baixa incidência em cães ([Sousa et al., 2005](#)), mas pode ser recorrente quando se tem sucessivas exposições do animal com o mesmo fármaco ([Larsson & Lucas, 2016](#); [Lecru et al., 2021](#)).

Vacinas, antibióticos, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, ectoparasiticidas e agentes anestésicos são drogas comumente utilizadas em cães e gatos, por isso estão frequentemente associadas às RAMs ([Banovic et al., 2015](#); [Ferreira et al., 2019](#); [Koch et al., 2016](#); [Maddison et al., 2010](#)). Os sinais dermatológicos relacionados às farmacodermias incluem eritoderma esfoliativa, erupção medicamentosa fixa, urticária, angioedema, dermatopatias vesico-bolhosas ou pustulares, vasculites e necrólise epidérmica tóxica ([Ferreira et al., 2019](#); [Khan & Solensky, 2010](#); [Lecru et al., 2021](#)).

As reações envolvem mecanismos imunológicos potencialmente complexos e específicos ([Larsson & Lucas, 2016](#)). O diagnóstico é difícil de obter, pois a variedade de substâncias que podem iniciar uma reação cutânea vai além da consideração convencional de uma droga, e, nesse sentido, algoritmos ou testes alérgicos podem auxiliar no diagnóstico ([Koch et al., 2016](#)). A principal medida terapêutica indicada é a suspensão do medicamento suspeito associado à terapia sintomática ([Ferreira et al., 2019](#); [Nayak & Acharjya, 2008](#)). Em algumas situações pode ser necessária a utilização de glicocorticoides e ainda podem ser utilizados imunomoduladores como ciclosporina, ciclosporina e azitioprina ([Ettinger et al., 2002](#)). É importante evitar o uso de drogas quimicamente relacionadas ([Khan & Solensky, 2010](#)).

O prognóstico é bom se não houver reutilização do fármaco e caso não haja necrose extensa e comprometimento de outros órgãos ([Ferreira et al., 2019](#)). Diante do exposto e por tratar-se de evento pouco relatado em literatura, o objetivo do presente trabalho foi relatar a ocorrência de uma farmacodermia após a administração oral de cefalexina em um cão.

Relato de caso

Um cão, macho, SRD, castrado, com sete anos de idade e pesando 18,95 kg, foi atendido em uma clínica veterinária particular de Fortaleza – CE, apresentando quadro de dermatopatia com evolução de 3 anos, prurido de grau moderado e demais funções fisiológicas preservadas. O paciente utilizava xampu de cetoconazol com clorexidina semanalmente e se alimentava de ração hipoalergênica, mas esporadicamente tinha acesso à outras fontes de alimento.

Ao exame físico o paciente se encontrava normohidratado, com mucosas normocoradas e linfonodos submandibulares e poplíteos de dimensões preservadas. Já no exame físico-dermatológico observou-se diversas pápulas e pústulas difusas ao longo de região dorsal e ventral, com presença de colarinhos epidérmicos. Realizou-se exame parasitológico de raspado cutâneo (EPRC), sem alterações e exame citológico, onde foi possível visualizar uma quantidade moderada de bactérias cocoides Gram-positivas, sendo o quadro clínico compatível com piodermite superficial.

Diante destes achados, a terapia instituída inicialmente baseou-se no uso oral de cefalexina (15 mg/kg/BID) por 21 dias e prednisolona (1 mg/kg/SID) por três dias, após isso 0,5 mg/kg/SID por sete dias e em seguida 0,5 mg/kg em dias alternados por mais sete dias. Na terapia tópica foi receitado banhos a cada quatro dias com Cloresten®.

Passados 14 dias após a consulta, o paciente voltou à clínica apresentando uma piora do quadro clínico, mas com redução do prurido. No exame físico foram identificadas pústulas e crostas melicéricas difusas afetando principalmente patas, orelhas, região plantar e cauda, além de descamação micácea e áreas de eritema e colarinhos epidérmicos ([Figuras 1A e 1B](#)).

Na ocasião foi realizado ainda um novo exame citológico de lesões crostosas localizadas em região dorso-lateral e ventral do paciente. A microscopia do novo exame citológico revelou a presença de células acantolíticas ([Figura 3A](#)). Diante dos sinais clínicos do animal e dos dados coletados durante a anamnese, suspeitou tratar-se de um quadro de farmacodermia associada ao uso de cefalexina ou pênfigo farmacodérmico. Para confirmação da suspeita clínica foi solicitada uma biópsia de pele do paciente. O

exame histopatológico evidenciou dermatite perivascular e vesicopustular, compatível com reação cutânea a drogas ([Figuras 3B e 3C](#)).

Devido à suspeita de farmacodermia o animal teve toda a terapêutica suspensa até a realização da biópsia. Após a realização do exame, o uso do corticoide e dos banhos com xampu terapêutico foram reintroduzidos conforme orientação prévia. Ao longo das consultas o paciente teve uma evidente melhora do quadro clínico cutâneo e foram adicionadas vitaminas à base de ômega 3 para atuar na manutenção da pele.

À luz dos sinais clínicos e exames laboratoriais do paciente, além da farmacodermia, também foi possível realizar o diagnóstico definitivo de dermatite atópica canina, sendo essa a causa da primeira infecção cutânea no paciente. O paciente teve excelente recuperação após a terapia instituída e, mesmo após 120 dias das lesões iniciais, ainda não houve recidiva de doenças tegumentares ([Figura 2](#)).

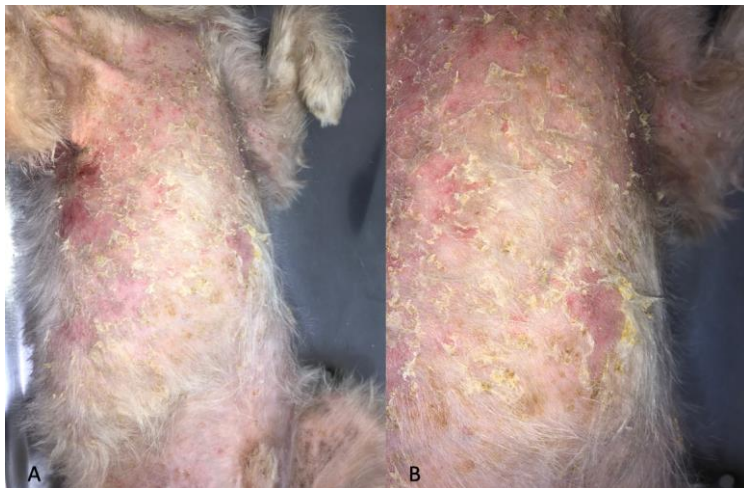


Figura 1. Aspecto clínico de farmacodermia associado à cefalexina. **A e B** – Presença de escamas melicéricas e micáceas difusas em região ventral, com áreas de eritema e alopecia com lesões em colarinho epidérmico.



Figura 2. Aspecto clínico da lesão após 120 dias da instituição da terapia.

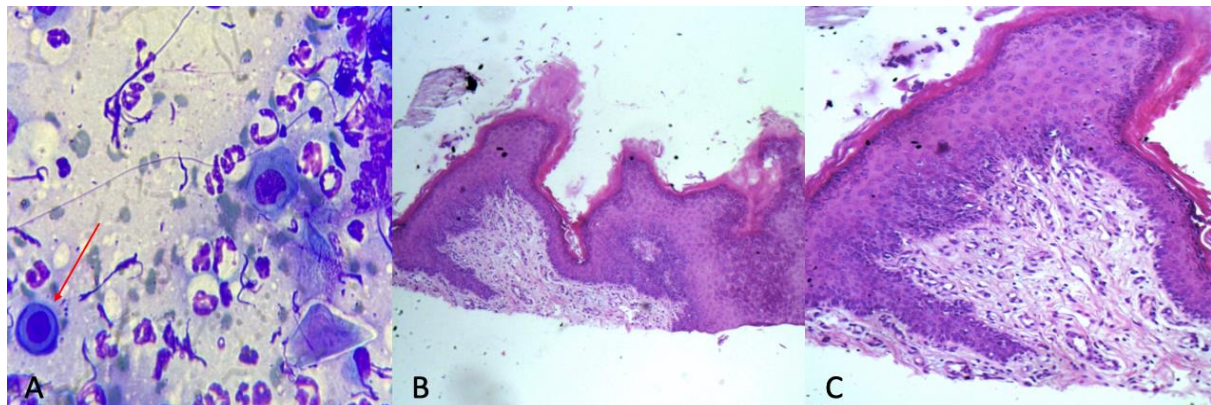


Figura 3. Avaliação cito e histopatológica da lesão tegumentar. **(A)** Citologia superficial com presença de infiltrado inflamatório piogranulomatoso, com presença de células acantolíticas (seta) em permeio. **(B)** e **(C)** Avaliação histopatológica exibindo epiderme acantótica e hiperqueratótica com focos vesiculares. Visualizado ainda infiltrado inflamatório perivascular e intersticial composto por linfócitos, plasmócitos, mastócitos e raros neutrófilos. **(A)** Panótico rápido, aumento de 1000x. **(B)** Hematoxilina e Eosina 40x e **(C)** Hematoxilina e Eosina, 400x.

Discussão

O caso descrito demonstra a apresentação clínica, diagnóstica e terapêutica de lesões cutâneas, tendo como causa base uma reação de hipersensibilidade após o uso oral de cefalexina. A suspeita clínica foi baseada nos padrões clínico-citológicos coincidentes com a administração da medicação, onde houve uma piora do quadro dermatológico, com aparecimento de lesões pustulares difusas, eritema e prurido, sendo compatíveis com as descritas por Silva & Roselino ([2003](#)). A farmacodermia varia desde lesões localizadas até reações generalizadas graves, como a necrólise epidérmica tóxica, gerando áreas

similares a queimaduras de difícil cicatrização, gerando riscos à vida do animal ([Guimarães et al., 2018](#); [Lecru et al., 2021](#)). O cão do caso relatado apesar de apresentar lesões por toda a pele não apresentou desordens sistêmicas.

Não há predisposição quanto ao gênero e a idade em cães e gatos ([Larsson & Lucas, 2016](#)). No caso relatado, o paciente é um cão macho de 7 anos de idade, sem raça definida. De acordo [Silvares et al. \(2008\)](#), existem poucos trabalhos científicos relacionados com farmacodermia divulgados na medicina humana, número que é ainda menor na medicina veterinária. Um dos prováveis motivos para isto deve-se ao fato de tal evento ser considerado raro entre cães ([Larsson & Lucas, 2016](#)), isto revela a importância de relatos do gênero.

Vale ressaltar ainda que a farmacodermia pode apresentar-se de forma idiossincrásica por uma hipersensibilidade ou por interações medicamentosas, podendo ocorrer depois de uma ou várias administrações com o mesmo fármaco ([Lecru et al., 2021](#); [Maddison et al., 2010](#)). No caso descrito neste relato o paciente demonstrou uma piora do quadro após 14 dias de terapia com o antibiótico, o que sugere um caráter tardio de resposta de hipersensibilidade. As reações adversas a medicamentos tardias estão relacionadas aos mecanismos de hipersensibilidade do tipo IV ([Voie et al., 2012](#)), envolvendo uma fase de sensibilização e uma fase efetora ao antígeno envolvido ([Kaplan et al., 2012](#)). Tais antígenos são tanto capazes de ativar diretamente as células dendríticas, quanto também podem gerar alterações no microambiente celular, induzindo a um estado de alerta imunológico, culminando na resposta efetora aos agentes químicos ([Pallardy & Bechara, 2017](#)).

Pesquisas recentes sugerem ainda a possibilidade de antibióticos causarem a reação farmacodérmica diretamente e sim provocar a exacerbação do quadro de dermatite atópica, cursando com aumento do prurido e aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias ([Zhao et al., 2022](#)). Esta hipótese deve ser levada em consideração no relato de caso em questão, uma vez que ao longo das consultas o paciente foi diagnosticado com dermatite atópica canina.

As alterações mais comuns nos processos de farmacodermia ocorrem na pele, por serem mais aparentes e pelo fato dessa estrutura exercer função imunológica e metabólica ([Aleixo, 2009](#); [Khan & Solensky, 2010](#)). De fato, o que chamou a atenção do tutor foi a súbita piora do quadro dermatológico após o início da terapêutica, com ocorrência de pápulas, pústulas e descamações generalizadas.

Quando o paciente é exposto a diversos fármacos simultaneamente, dificulta-se o diagnóstico ([Lecru et al., 2021](#); [Nayak & Acharjya, 2008](#)), assim como ocorreu neste caso. Porém, apesar de qualquer fármaco poder causar uma reação adversa ([Larsson & Lucas, 2016](#)), alguns medicamentos são mais comuns às farmacodermias, como os antibióticos ([Ferreira et al., 2019](#); [Lecru et al., 2021](#)). Na ocasião, houve a suspensão de todos os fármacos e readministração do xampu e do corticoide sem exacerbação dos sinais clínicos, o que reforça a ideia da Cefalexina como agente causal das lesões.

Além da avaliação clínica e histórico do animal, realizou-se avaliação histopatológica das amostras de pele de três regiões distintas obtidas após a reação farmacodérmica. O estudo histopatológico revelou uma epiderme acantótica com áreas de espongiose e formação de pequenos vacúolos, havendo ainda áreas de hiperqueratose estendendo-se até os folículos pilosos, com a derme apresentando focos de edema associado a infiltrado inflamatório perivascular a intersticial constituído por linfócitos, plasmócitos, mastócitos e raros neutrófilos. Não sendo visualizado células neoplásicas, granulomas específicos ou microrganismos, reforçando a eficácia do fármaco utilizado (cefalexina) na resolução da infecção inicial. As lesões descritas no exame histopatológico são compatíveis com o quadro de dermatite perivascular e vesicopustular associado a reação cutânea a drogas, corroborando com os achados da literatura ([Aleixo, 2009](#); [Mencalha, 2019](#)).

É crucial buscar o histórico de medicamentos que foram administrados ao animal, além realizar exame histopatológico, que apesar de não identificar o agente causal, auxilia no diagnóstico ([Aleixo, 2009](#); [Banovic et al., 2015](#)). No caso em questão, além de exames citológicos foram coletadas também amostras para exame histopatológico da pele, com o qual foi possível confirmar o diagnóstico de farmacodermia.

Os principais diagnósticos diferenciais incluem foliculite bacteriana superficial, pênfigo foliáceo e dermatofitose pustular superficial ([Ferreira et al., 2019](#); [Lecru et al., 2021](#)). Todavia, estes foram

descartados devido as características clínicas não compatíveis com estas doenças, bem como o padrão de distribuição das lesões. Além disso os exames citológicos e histopatológicos não demonstraram contaminação por microrganismos.

Quanto à terapêutica, a principal medida de intervenção é a suspensão do medicamento causador do quadro de hipersensibilidade (Aleixo, 2009). O tratamento de suporte baseia-se em antibioticoterapia, tratamento tópico, corticoideterapia (Lecru et al., 2021). Tratamentos alternativos com óleos ozonizados também já foram reportados no tratamento dessas lesões de hipersensibilidade (Silva Júnior et al., 2019). No caso apresentado, além da suspensão do medicamento o paciente recebeu tratamento de suporte com glicocorticoides e tratamento tópico com xampu à base de clorexidina e miconazol e uso de vitaminas para ajudar na manutenção da pele. O prognóstico é bom se não houver reutilização do fármaco e se não houver necrose extensa e comprometimento de órgãos (Ferreira et al., 2019).

Conclusão

Apesar de pouco relatada dentro da medicina veterinária, as reações adversas a medicamentos são cada vez mais comuns na rotina clínica. Diante desse fato, faz-se necessário que o clínico saiba da sua ocorrência e ao se deparar com um caso como este saiba reconhecê-lo. Além disso, reforça-se a relação entre a cefalexina e a ocorrência de reações adversas cutâneas.

Referências bibliográficas

- Aleixo, G. A. S. (2009). Farmacodermia em cães. *Medicina Veterinária*, 3(3), 31–35.
- Banovic, F., Olivry, T., Bazzle, L., Tobias, J. R., Atlee, B., Zabel, S., Hensel, N., & Linder, K. E. (2015). Clinical and microscopic characteristics of canine toxic epidermal necrolysis. *Veterinary Pathology*, 52(2), 321–330. <https://doi.org/10.1177/0300985814537530>.
- Ettinger, S. J., Fedlman, E. C., & Taibo, R. A. (2002). *Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato*. Manole.
- Ferreira, T. C., Guedes, R. F. M., Bezerra, B. M. O., & Nunes-Pinheiro, D. C. S. (2019). Mupirocin pemphigus-like drug reaction in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47, 1–6. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.95473>.
- Guimarães, C. D. O., Carvalho, C. V. C., Aires, E. M. O., Carneiro, M. J. C., David, M. B. M., & Moreira, L. F. M. (2018). Farmacodermia em cão da raça Dálmata: Relato de caso. *PUBVET*, 12(3), 1–5. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n3a46.1-5>.
- Kaplan, D. H., Igyártó, B. Z., & Gaspari, A. A. (2012). Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nature Reviews Immunology*, 12(2), 114–124. <https://doi.org/10.1038/nri3150>.
- Khan, D. A., & Solensky, R. (2010). Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S126–S137. <https://doi.org/10.1016/B978-032303004-5.50139-3>.
- Koch, T., Mueller, R. S., Dobenecker, B., & Fischer, A. (2016). Cutaneous adverse drug reactions in dogs treated with antiepileptic drugs. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00027>.
- Larsson, C. E., & Lucas, R. (2016). *Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária*. Interbook.
- Lecru, L.-A., Combarros, D., Castilla-Castaño, E., Delverdier, M., Cadiergues, M.-C., & Pressanti, C. (2021). Case report: Positive outcome of a suspected drug-associated (immune mediated) reaction in a 4-year-old male French Bulldog. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.728901>.
- Maddison, J. E., Page, S. W., & Church, D. B. (2010). *Farmacologia clínica em pequenos animais*. Elsevier Brasil.
- Mencalha, R. (2019). *Atlas de dermatologia em cães e gatos de A a Z*. Medvpe.
- Nayak, S., & Acharjya, B. (2008). Adverse cutaneous drug reaction. *Indian Journal of Dermatology*, 53(1), 2–8.
- Pallardy, M., & Bechara, R. (2017). Chemical or drug hypersensitivity: Is the immune system clearing the danger? *Toxicological Sciences*, 158(1), 14–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx084>.

- Silva Júnior, J. I. S., Santos, C. S. F., Silva, B. M., Santos, I. F. C., Ferro, B. S., Barros, T. I. S., Tomacheuski, R. M., & Simões-Mattos, L. (2019). Topical ozone therapy in the treatment of pharmacodermia in a dog (*Canis lupus familiaris*). *Acta Scientiae Veterinariae*, 47, 425. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.95916>.
- Silva, L. M., & Roselino, A. M. F. (2003). Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Medicina*, 36(2/4), 460–471.
- Silvares, M. R. C., Abbade, L. P. F., Lavezzo, M., Gonçalves, T. M., & Abbade, J. F. (2008). Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 83(3), 227–232.
- Sousa, M. G., Talieri, I. C., Jorge, A. T. B., & Costa, M. T. (2005). Reação farmacodérmica decorrente do uso do levamisol: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57, 154–157.
- Voie, K. L., Campbell, K. L., & Lavergne, S. N. (2012). Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), 863–874.
- Zhao, H., Zhou, J., Lu, H., Xi, A., Luo, M., Wang, K., Lv, H., Wang, H., Wang, P., & Miao, J. (2022). Azithromycin pretreatment exacerbates atopic dermatitis in trimellitic anhydride-induced model mice accompanied by correlated changes in the gut microbiota and serum cytokines. *International Immunopharmacology*, 102, 108388.

Histórico do artigo:**Recebido:** 2 de fevereiro de 2022**Aprovado:** 26 de fevereiro de 2022**Artigo disponível online:** 9 de maio de 2022**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.