



Igor Dias de Barros Fonseca

ABORDAGEM DA FARMACODERMIA NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS: revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Juiz de Fora
2021

Igor Dias de Barros Fonseca

ABORDAGEM DA FARMACODERMIA NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS: revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Danielle Cristina Zimmermann Franco

Juiz de Fora
2021

Igor Dias de Barros Fonseca

**ABORDAGEM DA FARMACODERMIA NA CLÍNICA DE PEQUENOS
ANIMAIS: revisão da literatura**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Danielle Cristina Zimmermann Franco

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

ABORDAGEM DA FARMACODERMIA NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS: revisão da literatura

PHARMACODERMIA APPROACH IN THE SMALL ANIMALS CLINIC: literature review

IGOR DIAS DE BARROS FONSECA¹, DANIELLE CRISTINA ZIMMERMANN FRANCO²

Resumo

Introdução: Farmacodermia é uma reação alérgica ou reação adversa a um determinado fármaco, que se manifesta através de lesões dermatológicas. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia e tratamento da farmacodermia. **Métodos:** A metodologia consistiu na revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente nas principais bases de dados. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 2005 a 2020. **Revisão de literatura:** As reações farmacodérmicas podem ser classificadas como dose-dependentes ou idiossincráticas. Acredita-se que a maioria das reações idiossincráticas sejam imunomediadas. Nas reações imunomediadas o medicamento, um de seus metabólitos ou um complexo farmacológico ou proteico-metabólico é considerado como o antígeno. Vários medicamentos são relatados como causa de farmacodermia, sendo os principais os antibióticos do grupo dos β -lactâmicos. O diagnóstico da farmacodermia é frequentemente difícil, devido ao fato de as manifestações cutâneas serem similares a várias outras dermatopatias. Assim o diagnóstico da farmacodermia limita-se ao quadro clínico apresentado pelo paciente. O principal exame auxiliar no diagnóstico é o exame histopatológico da pele. O tratamento inclui fundamentalmente a descontinuação do medicamento e tratamento de suporte, devendo-se atentar para a não utilização de medicamentos da mesma classe farmacológica da droga que desencadeou a reação. **Considerações finais:** A farmacodermia apresenta uma fisiopatologia complexa, muitas vezes desencadeada por reações imunes aos fármacos, metabólitos ou complexos metabólitos-proteínas. Assim a ausência de um exame específico para o diagnóstico exige uma anamnese detalhada e a associação entre início de uso de um fármaco e início de sintomas.

Descritores: Farmacodermia. Toxidermia. Dermatite medicamentosa. Necrólise epidérmica tóxica.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Médico veterinário, Professor do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado

Abstract

Introduction: Pharmacoderma is an allergic reaction or adverse reaction to a certain drug, which manifests itself through dermatological lesions **Objective:** The objective of this work was to perform a bibliographic review on the pathophysiology and treatment of pharmacoderma. **Methods:** The methodology consists of a bibliographic review and critical analysis of works searched electronically in the main databases. English and Portuguese medical literature published between 2005 and 2020 were selected. **Literature review:** Pharmacodermal reactions can be classified as dose-dependent or idiosyncratic. Most idiosyncratic reactions are believed to be immune-mediated. In immune-mediated reactions, the drug, one of its metabolites or a pharmacological or protein-metabolic complex is considered as the antigen. Several drugs are reported as the cause of pharmacoderma, the main ones being antibiotics in the group of β -lactams. The diagnosis of pharmacoderma is often difficult, due to the fact that it has cutaneous manifestations similar to several other skin diseases. Thus, the diagnosis of pharmacoderma is limited to the clinical picture presented by the patient. The main auxiliary exam in the diagnosis is the histopathological exam of the skin. The treatment fundamentally includes the discontinuation of the medication and the supportive treatment, taking care not to use medications of the same pharmacological class as the drug that triggered the reaction. **Final considerations:** A pharmacoderma has a complex pathophysiology, often triggered by immune reactions to drugs, metabolites or metabolite-protein complexes. Thus, the absence of a specific exam for diagnosis requires a detailed anamnesis and an association between the beginning of the use of a drug and the onset of symptoms.

Keywords: Pharmacodermia. Toxidermy. Medicated dermatitis. Toxic epidermal necrolysis.

INTRODUÇÃO

Farmacodermia é uma reação alérgica ou reação adversa a um determinado fármaco, que se manifesta através de lesões dermatológicas isoladas ou associadas a alterações sistêmicas.¹ Ela também é conhecida como erupção por fármaco, reação cutânea medicamentosa, toxidermia, dermatose medicamentosa ou dermatite medicamentosa.²

As reações farmacodérmicas podem ser classificadas como dose-dependentes ou idiossincráticas. Nas reações dose-dependentes os sinais clínicos relacionam-se com a concentração do fármaco recebida e já são relatadas como possível efeito adverso da droga. A toxicidade do medicamento aumenta em função do aumento da dose e afeta uma ou mais espécies. No caso das reações idiossincráticas não há relação com a dosagem do medicamento ou com efeitos adversos já relacionados. Elas

ocorrem em apenas uma pequena proporção de pacientes e em dosagens usadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia, caracterizando-se por uma reação imunomediada.³

O medicamento, um de seus metabólitos ou um complexo farmacológico ou proteico-metabólico é considerado como o antígeno. Frequentemente, a farmacodermia é causada por metabólitos reativos, que podem ser variavelmente gerados entre os indivíduos. Esses metabólitos podem causar toxicidade direta em células ou organelas, ou podem se ligar a proteínas teciduais e formar haptenos imunogênicos que desencadeiam uma resposta imunológica humoral ou mediada por células T. Esta reação imunomediada pode ser uma reação de hipersensibilidade imediata ou tardia ao medicamento.⁴

Dentre os sinais clínicos da farmacodermia, estão inclusos urticária, angioedema, eczema, dermatite esfoliativa, dermatite vesiculobolhosa, eritema noduloso, vasculite, erupção liquenóide, exantema morbiliforme, penfigóide bolhoso, necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de Lyell entre outros, sendo a urticária o tipo de lesão mais comum.^{1,2,6} Vários medicamentos são relatados como causa de farmacodermia, dentre os quais podemos citar penicilina e cefalexina^{6,8}, amoxicilina associada à clavulanato de potássio^{2,6,7}, trimetoprim e sulfadiazina⁹, meloxicam³ e levamisol.¹⁰

O diagnóstico da farmacodermia é frequentemente difícil, principalmente em função do fato de as manifestações cutâneas mimetizarem diferentes dermatoses.⁸ A ocorrência de farmacodermia em cães e gatos é rara⁶, todavia alguns fatores agravantes proporcionam maior casuística de farmacodermia, como o aumento do número de medicamentos disponíveis no mercado e o crescente uso de combinações de medicamentos em um mesmo paciente⁵, e ainda, o uso indiscriminado dos mesmos.¹ Assim o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia e tratamento da farmacodermia.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Scielo, CAPES, Elsevier, PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, livros, teses e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura

médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 2005 a 2020. Os descritores utilizados foram selecionados a partir dos utilizados em artigos pré-selecionados e foram usados isoladamente e em combinação na pesquisa, sendo eles farmacodermia, toxidermia, reação cutânea adversa a drogas, dermatite medicamentosa e necrólise epidérmica tóxica.

REVISÃO DE LITERATURA

DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A farmacodermia é uma reação alérgica ou reação adversa a um determinado fármaco, é conhecida também como erupção por fármaco, reação cutânea medicamentosa, toxidermia, dermatose medicamentosa ou dermatite medicamentosa. Ela se manifesta através de lesões dermatológicas isoladas ou associadas a alterações sistêmicas.^{1,2}

As reações farmacodérmicas podem ser classificadas como dose-dependentes ou idiossincráticas. Nas reações dose-dependentes os sinais clínicos relacionam-se com a concentração do fármaco recebida e já são relatadas como possível efeito adverso da droga. No caso das reações idiossincráticas não há relação com a dosagem do medicamento ou com efeitos adversos já relacionados, caracterizando-se por uma reação imunomediada.³ Acredita-se que a maioria das reações idiossincráticas sejam imunomediadas. As reações cutâneas é a forma mais comum de apresentação de alergias a medicamentos, todavia a patogênese ainda não é bem compreendida. Algumas teorias foram criadas afim de explicar o mecanismo da doença como a hipótese do hapteno, a teoria do perigo, o conceito de interação farmacológica e a teoria da reativação viral.⁵

Na hipótese do hapteno acredita-se que pequenas moléculas sejam quimicamente reativas e possuem capacidade de se ligarem às proteínas teciduais. O complexo hapteno-proteína é então absorvido pelas células apresentadoras de antígeno e apresentado para as células T. Isso leva ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória e proliferação de células T.¹¹ A teoria do perigo traz o conceito de que a maioria das drogas associadas às reações farmacodérmicas já são conhecidas por causar estresse oxidativo às células. Assim parte-se do pressuposto que essas

moléculas induzem “sinais de perigo” para o organismo desencadeando uma resposta imunológica direcionada aos mesmos.¹²

No conceito de interação farmacológica propõe-se que a própria droga tenha a capacidade de interagir com o complexo de histocompatibilidade e/ou receptores das células T e induzir uma resposta imune. Segundo este conceito não há necessidade de metabolismo da droga para formação de metabólitos e nem a ligação a proteínas para formação de complexos.¹³ Já a teoria da reativação viral postula que haja uma correlação entre reações de hipersensibilidade e doenças virais subjacentes. Segundo esta teoria infecções virais aumentam a susceptibilidade do indivíduo em ter reações adversas a drogas. Especula-se que as células T antivirais estejam associadas a resposta imunológica de hipersensibilidade a droga.^{13,14}

Nas reações de hipersensibilidade o medicamento, um de seus metabólitos ou um complexo farmacológico ou proteico-metabólico é considerado como o antígeno. Frequentemente, a farmacodermia é causada por metabólitos reativos, que podem ser variavelmente gerados entre os indivíduos. Esses metabólitos podem causar toxicidade direta em células ou organelas, ou podem se ligar a proteínas teciduais e formar complexos hapteno-proteína imunogênicos que desencadeiam uma resposta imunológica humoral ou mediada por células T. Esta reação imunomediada pode ser uma reação de hipersensibilidade imediata ou tardia ao medicamento.⁴

Na hipersensibilidade imediata (tipo I) a reação é mediada por IgE (imunoglobulina E), que ligada ao antígeno interage com os receptores Fc (fragmento cristalizável) de mastócitos e basófilos levando a sua degranulação. Os mastócitos e os basófilos liberam leucotrienos, histamina, fator quimiotático eosinofílico, fator de ativação plaquetária, cininas, serotoninas e enzimas proteolíticas, que causam uma resposta inflamatória e dano tecidual. Os sinais clínicos mais comuns nos casos de hipersensibilidade tipo I são angioedema, urticária e anafilaxia (Tabela 1).⁵

Na hipersensibilidade tardia tipo II, a reação é mediada por IgM (imunoglobulina M) e IgG (imunoglobulina G), as quais se ligam ao antígeno presente na superfície das células, resultando em dano celular ou lise. Reações de hipersensibilidade do tipo III também podem ocorrer, pois a IgG pode formar complexos antígeno-anticorpo que se depositam em determinados locais do organismo desencadeando processos inflamatórios. E nas reações de hipersensibilidade tipo IV há a ligação de células T aos antígenos que culminam na destruição dos tecidos mediada pelos macrófagos e por

linfócitos T citotóxicos. Os sinais clínicos apresentados nesses casos são eritema multiforme e necrólise epidérmica (Quadro 1).^{4,5}

Quadro 1 – Classificação da hipersensibilidade imunológica aplicada à alergia cutânea a medicamentos.

Classificação	Resposta imune	Evento patológico	Manifestações clínicas cutâneas
Tipo I	Linfócitos B - IgE	Degranulação	de Urticária,
Tipo II	Linfócitos B - IgG	mastócitos, lise celular	angioedema, reações
Tipo III	Linfócitos B - IgG	dependente de receptor FcR, deposição de imunocomplexo, lise celular dependente do complemento	penfigóide, reações lupóides, vasculite.
Tipo IV	Linfócitos T, Interferon-gama, interleucinas, linfócito citotóxico	Ativação de monócitos, inflamação eosinofílica, citotoxicidade mediada por células T, ativação de neutrófilos	Eczema, exantema, necrólise epidérmica tóxica

Fonte: Adaptado de Pichler et al.¹³ (2006).

CASUÍSTICA E DROGAS ASSOCIADAS

Vários medicamentos são relatados como causa de farmacodermia, dentre os quais podemos citar penicilina e cefalexina^{6,8}, amoxicilina associada à clavulanato de potássio^{2,6,7}, trimetoprim e sulfadiazina⁹, meloxicam³ e levamisol.¹⁰ Sulfonamidas, metimazol e flucitosina também são associados às reações cutâneas a medicamentos.⁴ Segundo Silva Júnior⁶ (2019) os principais medicamentos que causam farmacodermia são antibióticos do grupo dos β -lactâmicos.

Aleixo et al.⁸ (2010) apresentaram a ocorrência de reação farmacodérmica em cadela de 11 anos, sem raça definida. O animal foi submetido ao processo de esterilização recebendo no pós-operatório a cefalexina. Após três dias de uso da medicação o animal iniciou um processo exsudativo na incisão cirúrgica, quando optou-

se pela suspensão da medicação e utilização da penicilina G procaína. A partir da terceira aplicação o animal apresentou lesões pustulares na região dorsal do tronco, além de febre e inapetência. Com sete dias a lesão dorsal evoluiu em amplitude e iniciou o processo de descolamento da pele. Ambos os antibióticos utilizados no processo de pós-operatório pertencem ao grupo de β -lactâmicos. Após a evolução para descolamento da pele, processo de necrólise epidérmica, procedeu-se a análise histopatológica da lesão e introdução de antibioticoterapia com medicamento pertencente ao grupo da fluoroquinolonas. No exame histopatológico o diagnóstico de necrólise epidérmica tóxica (NET) foi confirmado.

Guimarães et al.² (2018) também descreveram a ocorrência de reação farmacodérmica após administração de amoxicilina associada à clavulanato de potássio, antibiótico pertencente ao grupo dos β -lactâmicos. Após nove dias de uso da medicação observou-se no animal a presença de lesões ulceradas na região dorso-lombar. Foi realizada a suspensão de outras medicações que estavam sendo utilizadas para o animal, mas não houve regressão dos sintomas até a suspensão da amoxicilina associada à clavulanato de potássio.

No relato de caso apresentado por Trapp et al.⁹ (2005), um cão apresentou dermatite ulcerativa na região dorsal e dorso-lateral do pescoço, tórax e abdome, com aspecto necrótico e desprendimento da pele. O animal estava fazendo uso de trimetoprim-sulfonamidas com dosagem superior ao previsto em bula para esta medicação por um período de nove dias. Sousa et al.¹⁰ (2005) relata a ocorrência do surgimento de reação de hipersensibilidade a medicamentos em um cão após início do tratamento para cinomose, onde foi associado várias medicações. As medicações utilizadas incluíram doxiciclina, metoclopramida, ranitidina e levamisol. Após 48h do início das medicações o animal manifestou lesões exsudativas epidérmicas periorcular, perilabial, na região ventral do pescoço e pavilhão auditivo. Procedeu-se a suspensão de todas as medicações com reintrodução gradativa, excetuando-se o levamisol. O animal apresentou melhora do quadro sem recidivas.

Niza et al.³ (2007) relataram o caso de reação de hipersensibilidade ao meloxicam, utilizado em um paciente após diagnóstico de ruptura do ligamento cruzado. Após 24h a administração da medicação o animal já apresentou inchaço e prurido nos membros anteriores e posteriores e axilas. As lesões manifestaram-se na forma exsudativa e ulcerada.

Os antibióticos sulfonamidas podem causar hipersensibilidade cutânea, induzindo o aparecimento de lesões de pele entre 5 a 14 dias após seu uso. O quadro clínico pode se apresentar na forma de vasculite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (NET). Os antibióticos sulfonamidas originam um metabólito chamado hidroxilamina, que na forma oxidada se liga a proteínas desencadeando uma resposta imune. O animal passa a desenvolver anticorpos antidrogas e células T específicas que mediam a toxicidade contra os queratinócitos.^{4,9}

O metimazol, medicamento antitireoideano, também pode causar prurido facial e lesões erosivas na face (regiões próximas) em gatos, podendo evoluir para necrólise epidérmica tóxica. O fenobarbital, medicação anticonvulsivante, pode levar ao desenvolvimento de lesões cutâneas, comumente dermatite necrótica superficial associada a distúrbios hepáticos. As reações de hipersensibilidade ao fenobarbital manifestam-se comumente após anos de uso do medicamento.⁴

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

O diagnóstico da farmacodermia é frequentemente difícil, principalmente em função do fato de as manifestações cutâneas mimetizarem diferentes dermatoses. Outro fator que pode dificultar é que em muitos casos o paciente foi exposto a mais de um fármaco simultaneamente o que torna difícil identificar qual deles foi responsável pela reação alérgica.⁸ E ainda não há métodos simples, de fácil acesso e específicos para identificar o fármaco que desencadeou a reação. Na maioria dos casos a única forma de identificar o fármaco é expondo o paciente novamente a ele (desafio farmacológico), e observando o que se sucede. Todavia, não é muito indicada a realização do desafio farmacológico, pois as reações são imprevisíveis podendo o paciente desenvolver quadros clínicos mais severos. Além disso, há a relutância do proprietário em realizar o teste, assim como o procedimento é questionável sob a ética e bem-estar animal.^{2,3}

Testes laboratoriais através dos quais é possível identificar o agente causal da reação de hipersensibilidade têm uma grande limitação de aplicabilidade, uma vez que o agente que desencadeou a reação é invariavelmente um metabólito. Esses metabólitos originam-se através do metabolismo da droga e muitas vezes ainda sofrem processos oxidativos, inviabilizando a sua detecção.¹ A partir disso torna-se

extremamente relevante saber quais são os fármacos mais comumente associados às reações cutâneas de hipersensibilidade.⁵

Assim o diagnóstico da farmacodermia limita-se ao quadro clínico apresentado pelo paciente. Pode-se suspeitar de reação adversa a medicamentos se o paciente nunca teve uma afecção dermatológica anteriormente, e após a administração do fármaco passou a apresentar lesões na pele. Portanto, é essencial avaliar o histórico médico completo do paciente, incluindo reações anteriores suspeitas a medicamentos, doenças concomitantes, todos os medicamentos administrados no momento do evento, a hora, aparência e evolução da resposta ao tratamento.³ Para excluir outras patologias é essencial a realização de histopatologia de pele.⁸

No exame histopatológico, nos casos de reação adversa a medicamentos, é possível observar várias alterações como a presença de áreas de hemorrágicas e edemaciadas na derme, associado à hiperplasia endotelial, erupção bolhosa subepidérmica e foliculite neutrofílica.³ Segundo Voie et al.⁵ (2012) o exame histopatológico deve ser feito em diferentes estágios das lesões, pois as reações de hipersensibilidade cutânea podem apresentar variadas alterações ao exame de histopatologia. Esses exames seriados seriam importantes para descartar outras patologias, todavia muitas vezes há fatores econômicos que restringem a possibilidade de realização destes exames.

O tratamento da farmacodermia inclui, fundamentalmente, a descontinuação do medicamento e tratamento de suporte, se necessário.^{4,5} O grande desafio muitas vezes é descobrir o fármaco que desencadeou a reação. O período de tempo entre o início da medicação e o início do aparecimento dos sintomas é imprescindível para que a farmacodermia seja considerada como provável diagnóstico. O período entre o início da medicação e aparecimento dos sintomas normalmente é de uma semana a um mês.¹

Dependendo da extensão da lesão e estado geral do paciente deve-se proceder a internação do mesmo para cuidados hospitalares intensivos, principalmente nos casos de necrólise epidérmica tóxica. A utilização de antibioticoterapia sistêmica e local, além do uso de medicações para controle da dor, são de extrema relevância. Um fator que não pode ser esquecido é o de que os medicamentos utilizados no tratamento e no suporte ao paciente não devem ser da mesma classe farmacológica da droga que desencadeou a reação de hipersensibilidade.^{4,8}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacodermia apresenta uma fisiopatologia complexa envolvendo reações imunológicas podendo desenvolver-se em função de altas dosagens de alguns fármacos ou de modo idiossincrático. Nas reações idiossincráticas o fármaco, um metabólito ou um complexo metabólito-proteína podem ser reconhecidos como antígeno pelo sistema imunológico. Uma vez dentro das células, esses antígenos, ocasionam a morte celular através de mecanismos mediados por anticorpos e células T.

Não há nenhum exame laboratorial que possa determinar, precisamente, o diagnóstico dessa patologia. Assim exames complementares, anamnese detalhada e a associação entre o início do tratamento com um determinado fármaco e o início dos sintomas são as principais ferramentas para o diagnóstico dessa patologia.

REFERÊNCIAS

- 1 Aleixo GAS, Coelho MCOC, Silvestre LSA, Mota AKR. Farmacodermia em cães. *Medicina Veterinária*. 2009; 3(3):31-5.
- 2 Guimarães CDO, Carvalho CVC, Aires EMO, Carneiro MJC, David MBM, Moreira LFM. Farmacodermia em cão da raça Dálmata: relato de caso. *PUBVET*. 2018; 12(3):1-5.
- 3 Niza MMRE, Félix N, Vilela CL, Peleteiro MC, Ferreira AJA. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. *Vet Dermatol*. 2007;18(1):45-9.
- 4 Trepanier LA. Idiosyncratic drug toxicity affecting the liver, skin, and bone marrow in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013;43(5):1055-66.
- 5 Voie KL, Campbell KL, Lavergne SN. Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2012; 26(4):863-74.
- 6 Silva Júnior JIS, Santos CSF, Silva BM, Santos IFC, Ferro BS, Barros TIS, et al. Topical ozone therapy in the treatment of pharmacodermia in a dog (*Canis lupus familiaris*). *Acta Sci Vet*. 2019; 47(1):1-5.
- 7 Porsani MYH, Paludetti M, Pereira CS, Galati LHH, Brunetto MA. Drug reaction caudex by clavulanate amoxicillin in dog: report of two dogs. *MOJ Toxicol*. 2017; 3(5):119–21.

- 8 Aleixo GAS, Coelho OC, Andrade, Maia FCL, Mota AKR, Guerra NS, et al. Farmacodermia em um cão após administração de antibióticos do grupo betalactâmico: relato de caso. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2010; 62(6):1526–29.
- 9 Trapp SM, Haddad Neta J, Okano W, Juliani LC, Sturion DJ. Farmacodermia associada a reações sistêmicas em um cão Pinscher Miniatura medicado com a associação de trimetoprim e sulfadiazina. *Arq Ciên Vet Zool. UNIPAR.* 2005;8(1):79–85.
- 10 Sousa MG, Talieri IC, Jorge ATB, Costa MT. Reação farmacodérmica decorrente do uso do levamisol: relato de caso. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2005; 57(2):154-7.
- 11 Uetrecht J. Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:113–118.
12. Lavergne SN, Wang H, Callan HE, Park BK, Naisbitt DJ. “Danger” conditions increase sulfamethoxazole-protein adduct formation in human antigen-presenting cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 331:372–381.
- 13 Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: The p-i concept. *Allergol Int* 2006; 55:17–25.
- 14 Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 33:124–133.

