

Utilização do Óleo de Girassol Ozonizado no Tratamento Tópico de Ferida por Farmacodermia em Cão: Relato de Caso

Use of Ozonized Sunflower Oil in Topical Treatment of Pharmacodermis Wound in Dog: Case Report

Rafaela Cabral de Souza^a; Ariane Conceição Melhor^a; Marília Caroline de Andrade Oliveira^a; Mateus Pinto dos Santos Veloso^a; Rafaela Andréa Gonçalves Dias^a; Cinthia Oliveira de Araújo Barreto^a; Marília Carneiro de Araújo Machado^{*a}

^aUnião Metropolitana para Desenvolvimento da Educação e Cultura, Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária, BA, Brasil.

*E-mail: marilia.machado@kroton.com.br

Resumo

A farmacodermia é uma reação de hipersensibilidade observada em pele, mucosas e anexos, após utilização de algum fármaco. É uma afecção de pouca ocorrência em cães, geralmente observada após a administração de medicamentos por qualquer via. Em casos de apresentações clínicas mais graves, deve ser realizado o tratamento de suporte, por meio da administração de eletrólitos, antibioticoterapia, medicações para controle da dor e aplicação de soluções antissépticas nas lesões. O gás ozônio (O₃), por sua vez, é um dos agentes amplamente utilizados para tratamento de feridas, o qual atua como agente terapêutico no tratamento de diversas doenças. É considerado economicamente acessível, de baixo risco, que pode ser aplicado como método complementar, aditivo ou restaurativo. O presente relato descreveu a utilização do óleo de girassol ozonizado como tratamento tópico único de ferida ocasionada por farmacodermia em cadela, após uso de cefalexina. O tratamento instituído foi eficaz e com melhora satisfatória dos sinais clínicos apresentados. Houve progressiva redução da extensão e profundidade das lesões, com granulação tecidual e reepitelização, além da ausência dos focos infectados.

Palavras-chave: Cicatrização. Ozonioterapia. Toxidermia.

Abstract

Pharmacodermis is a hypersensitivity reaction observed in the skin, mucous membranes and attachments, after the use of a drug. It is a condition of little occurrence in dogs, usually observed after the administration of medications by any route. In cases of more severe clinical presentations, supportive treatment should be performed, through the administration of electrolytes, antibiotic therapy, medications for pain control and application of antiseptic solutions to the lesions. Ozone gas (O₃), in turn, is one of the agents widely used for wound care. O₃ acts as a therapeutic agent in the treatment of various diseases. It is considered economically accessible, of low risk, which can be applied as a complementary, additive or restorative method. The present report describes the use of ozonated sunflower oil as a single topical treatment of a wound caused by pharmacodermis in a dog, after the use of cephalexin. The treatment instituted was effective and with satisfactory improvement of the clinical signs presented. Progressive reduction in the extension and depth of the solutions, with tissue granulation and re-epithelialization, in addition to the absence of infected.

Keywords: Healing. Ozone therapy. Toxidermy.

1 Introdução

A farmacodermia é uma reação de hipersensibilidade observada em pele, mucosas e anexos, após utilização de algum fármaco, que pode se apresentar de forma focal ou difusa, e até mesmo associada às alterações em outros órgãos ou sistemas (CABALLERO *et al.*, 2004). Em virtude da pele ser um órgão aparente, manifestações dermatológicas desta afecção são comumente observadas (FESTA NETO *et al.*, 1990; SILVA; ROSELINO, 2003).

Esta enfermidade também pode ser denominada como toxidermia, erupção por fármaco, dermatose medicamentosa ou reação cutânea medicamentosa (ALDAMA *et al.*, 2006; CABALLERO *et al.*, 2004). É uma afecção de pouca ocorrência em cães, geralmente observada após a administração do medicamento por qualquer via (FESTA NETO *et al.*, 1990; SOUSA *et al.*, 2005). De acordo com Criado e Criado (2014),

os fármacos que mais causam esta reação são as penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas.

Os principais sinais dermatológicos associados à farmacodermia são dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica (NET), urticária, dermatite vesiculobolhosa, angioedema, eczema, eritema noduloso, erupção liquenóide, exantema morbiliforme, penfigóide bolhoso, entre outros (SILVA; ROSELINO, 2003; WILKINSON; HARVEY, 1996). As reações mais severas, como a NET, necessitam de tratamento hospitalar (NAYAK; ACHARJYA, 2008). O diagnóstico da farmacodermia é complexo, devido à variedade de apresentações clínicas (CABALLERO *et al.*, 2004; FESTA NETO *et al.*, 1990). Outra dificuldade associada ao diagnóstico é que os sinais clínicos desta afecção são similares aos observados por outras doenças dermatológicas (NAYAK; ACHARJYA, 2008). Outro fator desafiante para o diagnóstico é que, em diversos casos, o animal foi exposto a mais de um

fármaco de forma concomitante (BIGBY, 2001; FESTA NETO *et al.*, 1990; NAYAK; ACHARJYA, 2008; SHEPHERD, 2003).

A descontinuidade do uso do fármaco suspeito é a principal medida terapêutica indicada (NAYAK; ACHARJYA, 2008; PÉREZ; YABOR, 2001). Em casos de apresentações clínicas mais graves, deve ser realizado o tratamento de suporte, por meio da administração de eletrólitos, antibioticoterapia, medicações para controle da dor e aplicação de soluções antissépticas nas lesões (PÉREZ; YABOR, 2001). Diversas terapias tópicas alternativas têm sido empregadas para o tratamento de feridas, sendo o gás ozônio (O₃) um dos agentes amplamente utilizados.

O O₃ atua como agente terapêutico no tratamento de diversas doenças. É considerado economicamente acessível, de baixo risco, que pode ser aplicado como método complementar, aditivo ou restaurativo (CAMPOS *et al.*, 2007). Tal gás apresenta um alto poder antimicrobiano, que atua por meio da oxidação das paredes celulares e membranas citoplasmáticas das bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos, protozoários e vírus (MAHMOUD; FREIRE, 2007).

Segundo Sartori (1994), a ozonioterapia pode ser indicada nos casos de inflamações, reações cutâneas a drogas, desordens proliferativas da pele, úlceras e feridas, queimaduras, reações por radiações e tumores de pele malignos. Devido à alta instabilidade e toxicidade, o O₃ deve ser incorporado a fluidos como sangue, soluções isotônicas e veículos oleosos. Este gás dissolvido em água continua instável e sua permanência neste está ligada às purezas da água. O óleo ozonizado, obtido por meio de reação com ácidos graxos insaturados, é rico em ozonídeos, os quais liberam oxigênio ativo de forma lenta e confere efeito prolongado (PENIDO *et al.*, 2010).

Estudos demonstraram que o O₃ em veículo oleoso pode se manter estável por mais de seis meses. Dentre os óleos mais utilizados em associação ao O₃ estão o azeite de oliva, óleo de coco e de girassol, sendo que este último mantém mais as propriedades do ozônio (PENIDO *et al.*, 2010). Portanto, o objetivo deste artigo foi relatar e discutir um caso em que foi utilizado o óleo de girassol ozonizado como tratamento tópico único de ferida por farmacodermia em cadela.

2 Desenvolvimento

2.1 Relato

Uma cadela da raça Pinscher, de 11 anos de idade e peso 4,2 kg, foi atendida em um Hospital Veterinário Escola da Bahia, para realização de laparotomia exploratória por suspeita de ovário remanescente e mastectomia unilateral total esquerda para exérese de tumor mamário. Para estadiamento clínico e avaliação geral da paciente foram realizados hemograma e dosagens bioquímicas séricas (proteínas totais e frações, alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transpeptidase (GGT), ureia e creatinina), radiografia de tórax em três incidências (LLD, LLE e VD), ultrassonografia abdominal total, bem como eletrocardiograma e ecocardiograma.

Os exames hematológicos e bioquímicos apresentaram valores dentro de referência para espécie. Na radiografia de tórax não foram observados nódulos metastáticos; na ultrassonografia abdominal observou-se duas estruturas císticas em topografia de ovário, sugestivo de ovário remanescente. O eletrocardiograma não apresentou alterações e o ecocardiograma evidenciou degeneração mixomatosa da válvula mitral, insuficiência valvar mitral em grau discreto e função diastólica anormal do ventrículo esquerdo.

Após resultados dos exames complementares, a cadela foi submetida à laparotomia exploratória e mastectomia unilateral total esquerda, com remoção do linfonodo inguinal, de acordo as técnicas cirúrgicas descritas por Fossum (2014). Não houve intercorrências no procedimento cirúrgico, sendo prescritas as medicações pós-operatórias seguintes: cefalexina, na dose de 20 mg/kg, a cada 12 horas, por 10 dias; meloxicam na dose de 0,1 mg/kg, a cada 24 horas, por três dias; dipirona na dose de 25 mg/kg, a cada oito horas, por sete dias; cloridrato de tramadol na dose de 3 mg/kg, a cada oito horas, por sete dias e ranitidina na dose de 2 mg/kg, a cada 12 horas, por 10 dias, todos por via oral. Além disso, foi indicado a realização de curativos diários com solução fisiológica e clorexidina, uso de colar elizabetano e roupa cirúrgica.

Cerca de quatro dias após a cirurgia, o animal retornou para o atendimento pois o tutor relatou edema e lesões ulceradas no membro torácico esquerdo (MTE) e região pré-escapular. Relatou também que havia administrado todas as medicações prescritas e que o animal estava ativo. Durante o exame físico, os parâmetros encontravam-se dentro dos valores de referência para a espécie, com ferida cirúrgica em boa cicatrização, sem sinais de inflamação e infecção; no entanto, havia lesões ulceradas em MTE, região pré-escapular e axilar esquerda. Foi realizado curativo local das feridas, com manutenção da prescrição pós-operatória, além da terapia tópica com pomada cicatrizante a base de digluconato de clorexidina e massagem do membro edemaciado com pomada anti-inflamatória.

No sétimo dia pós-cirúrgico, a cadela retornou com piora das lesões, sendo estas de aspecto exsudativo, eritematoso e purulento, descamação epidérmica, concentradas principalmente no MTE, região axilar esquerda e pescoço, com sinais de necrose tecidual (Figura 1).

Figura 1 - Ferida em membro torácico esquerdo, com extensão para região pré-escapular e axilar esquerda, resultante de farmacodermia em cadela.



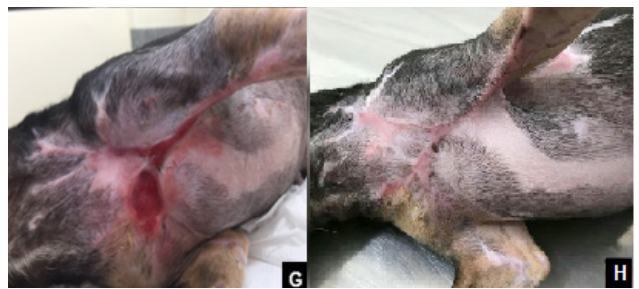
Fonte: Autores.

Por se tratar de ferida com necrose, foi realizado o debridamento do local e substituição da cefalexina por amoxicilina com clavulanato de potássio, por via oral, na dose de 20 mg/kg, a cada 12 horas, por 15 dias, além do curativo com pomada anteriormente prescrita (adicionada ao açúcar mascavo). Devido às características da lesão, histórico clínico e pesquisa bibliográfica, o caso foi tratado como farmacodermia associada ao uso da cefalexina, visto que após suspensão deste fármaco, não houve evolução das feridas.

Após três dias de utilização da pomada cicatrizante com açúcar nas feridas, ainda havia a presença de regiões infeccionadas e necrosadas, e a mesma foi substituída pelo óleo de girassol ozonizado. Os curativos foram realizados diariamente, com limpeza inicial da ferida com clorexidina e NaCl 0,9%, e posterior aplicação do óleo de girassol ozonizado em toda extensão da ferida, associado ao uso de pomada à base de collagenase nas regiões com tecido necrótico ainda aderido, até o desprendimento do mesmo. Esta pomada foi utilizada durante quatro dias, tempo hábil para o desprendimento total dos tecidos necrosados.

Após oito dias de realização do óleo de girassol ozonizado, não havia mais focos de infecção, com retração significativa da ferida e boa evolução cicatricial. Frente a isto, os curativos foram realizados em dias alternados, ainda com a utilização do óleo de girassol ozonizado, finalizando o tratamento em 72 dias (Figura 2).

Figura 2 - Evolução cicatricial da ferida por farmacodermia com a utilização de óleo de girassol ozonizado em cadela. A. Lesão extensa com focos de infecção e exsudação no 1º dia de aplicação tópica do óleo de girassol ozonizado. B. Após sete dias de tratamento, com maior viabilidade dos tecidos, bordas com tecido de granulação e sem sinal de infecção. C. Após 14 dias. D. Após 21 dias. E. Após 30 dias. F. Após 37 dias. G. Após 57 dias. H. Após 72 dias



Fonte: Autores.

2.2 Discussão

De acordo com Larsson (1996), Caballero *et al.* (2004) e Nayak e Acharjya (2008), geralmente o paciente é submetido ao uso de vários fármacos simultaneamente, o que dificulta o diagnóstico da farmacodermia, bem como o fármaco causador, como foi observado no presente estudo. No entanto, no presente caso a substituição da cefalexina pela amoxicilina favoreceu a suspeita do quadro.

Qualquer droga pode provocar a farmacodermia, e não existe um tipo específico de reação para cada droga (MULLER *et al.*, 1985). Entretanto, os antibióticos são mais frequentemente associados a esta enfermidade (LIMA *et al.*, 2012), como no caso relatado, em que a farmacodermia, provavelmente, foi ocasionada pela utilização da cefalexina.

No presente caso, o diagnóstico foi confirmado após a suspensão da administração da cefalexina, droga a qual desencadeou sinais dermatológicos de erupção cutânea, visto que, após suspensão deste antibiótico, as feridas estagnaram. Neste estudo, as lesões apresentaram-se similares às descritas por Silva e Roselino (2003), como NET, caracterizada por necrose das células epiteliais, com aparência similar àquelas lesões ocasionadas por queimaduras.

Segundo Larsson (1996), a maioria dos casos de NET evoluem para o óbito, independente do tratamento terapêutico utilizado. O mesmo ocorreu no estudo realizado por Trapp e colaboradores (2005), o qual um canino apresentou farmacodermia por utilização de trimetoprim e sulfadiazina, com óbito três dias após o início do tratamento. Contudo, mesmo sendo considerada uma doença severa e de prognóstico ruim, no presente caso a cadela apresentou boa recuperação, e em 72 dias a ferida foi preenchida por nova epiderme. Houve progressiva redução da extensão e profundidade das lesões, com granulação tecidual e reepitelização, além da ausência dos focos infeccionados.

O ozônio auxilia na melhoria da perfusão de tecidos danificados, o que permite a chegada de componentes humorais, com auxílio no controle inflamatório (PENIDO *et al.*, 2010). Há também melhoria na circulação sanguínea, por meio do aumento da pressão arterial, que aumenta a capacidade de distribuição e absorção do oxigênio nos eritrócitos (PÉREZ *et al.*, 2003). Em decorrência disso, a regeneração e cicatrização tecidual é intensificada pela melhora na microcirculação (HERNÁNDEZ; GONZÁLES,

2001). Tal fato foi observado no animal do presente relato, com melhora significativa das feridas na região pré-escapular e axilar esquerda, assim como no MTE.

3 Conclusão

A associação do óleo de girassol ao ozônio se torna eficaz, pois mantém as propriedades do ozônio. O tratamento com aplicação tópica do óleo de girassol ozonizado em ferida ocasionada por farmacodermia, após uso de cefalexina em cadela, proporcionou boa recuperação clínica, pois a cicatrização foi plena, possivelmente devido ao efeito antimicrobiano e anti-inflamatório do ozônio.

Referências

ALDAMA, A.B.C. *et al.* Formas graves y mortales de las farmacodermias: a propósito de 53 casos. *Dermat. Cosmét. Méd. y Quirúrg.*, v.4, n.1, p.22-26, 2006.

BIGBY, M. Rates of Cutaneous Reactions to Drugs. *Arch. of Dermat.*, v.137, p.765-770, 2001.

CABALLERO, A.B.A. *et al.* Farmacodermias en niños. *Pediatría - Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*, v.31, n.2, p.112-116, 2004.

CAMPOS, A.C.L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A.K. Cicatrização de Feridas. *Arq. Bras. Cir. Dig.*, v. 1, n. 20, p.51-58, 2007. doi: 10.1590/S0102-67202007000100010

CRiado, P.R.; CRIADO, R.F.J. *Reações adversas as drogas: o aspecto dermatológico na prática clínica.* São Paulo: Manole, 2014.

FESTANETO, C. *et al.* Farmacodermia: aspectos epidemiológicos, tipos clínicos e agentes casuais. *An. Bras. Dermatol.*, v.65, p.125-128, 1990.

FOSSUM, T.W. *Cirurgia de pequenos animais.* [s.l.]: Mosby, 2014.

HERNANDÉZ O.D.; GONZÁLEZ R.C. Ozonioterapia em úlceras flebotáticas. *Rev. Cub. Cir.*, v.40, n.2, p.123-129, 2001.

LARSSON, C.E. Dermatopatias alérgicas: hipersensibilidade medicamentosa (HM). *Clín. Vet.*, v.1, n.5, p.8-12, 1996.

LIMA, D.A.S.D. *et al.* Reação farmacodérmica em cão: relato de caso. *Medvop Dermatol.*, v.2, n.4, p.224-227, 2012.

MAHMOUD, A.; FREIRE, R. S. Métodos emergentes para aumentar a eficiência do ozônio no tratamento de águas contaminadas. *Quím. Nov.*, v.30, n.1, p.198-205, 2007. doi: 10.1590/S0100-40422007000100032

MULLER G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT D.W. *Dermatologia dos pequenos animais.* São Paulo: Manole, 1985.

NAYAK, S.; ACHARJYA, B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J. Dermatol.*, v.53, n.1, p.2-8, 2008. doi: 10.4103/0019-5154.39732

PÉREZ, O.P.; YABOR, V.A. Necrólisis epidérmica tóxica: descripción de 1 caso. *Rev. Cubana Cir.*, v.73, n.4, p.245-248, 2001.

SARTORI, H.E. Ozone the eternal purifier of the cleanser of all living beings. *Life Sci Educ.*, p.1-2, 1994.

SHEPHERD, G. M. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. *Mt Sinai J. Med.*, v.70, n.2, p.113-125, 2003.

SILVA, L.M.; ROSELINO, A.M.F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Rev. Med.*, v.36, p.460-471, 2003. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p460-471

SOUSA, M.G. *et al.* Reação farmacodérmica decorrente do uso do levamisol: relato de caso. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoo.*, v.57, n.2, p.154-157, 2005. doi: 10.1590/S0102-09352005000800004

TRAPP, S.M. *et al.* Farmacodermia associada a reações sistêmicas em um cão Pinscher Miniatura medicado com a associação de trimetoprim e sulfadiazina. *Arq. Ciênc. Vet. Zoo. da Unipar*, v.8, n.1, p.79-85, 2005.

WILKINSON, G.T.; HARVEY, R.G. Testes diagnósticos e patologia clínica. *Atlas colorido de dermatologia dos pequenos animais – guia para o diagnóstico.* 2. ed. São Paulo: Manole, 1996. Cap. 3, p. 33-52.

PENIDO, B.R.; LIMA, C.A.; FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. *PUBVET, Publi. Med. Vet. Zoo.*, v.4, n.40, p.1-23, 2010. doi: 10.31533/pubvet.v15n07a859.

PÉREZ, N.I.M.; GARCÍA, M.; CABEZAS, I. Ozonioterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardia lamblia*: Estudio preliminar. *Rev. Cubana Invest. Biomed.*, v.22, p.145-149, 2003.