

# TRIMETOPRIMA

ANTIBACTERIANO

## FÓRMULA MOLECULAR

 $C_{14}H_{18}N_4O_3$ 

## PESO MOLECULAR

290,32 g/mol

## CAS

738-70-5

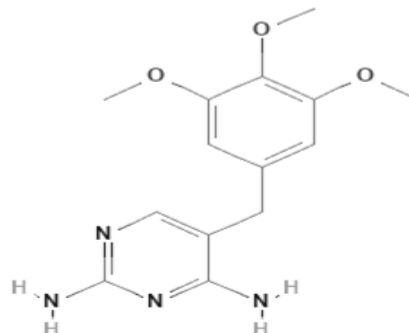
## DCB

08921

## CLASSE

Antibacteriano inibidor de redutase

## ESTRUTURA QUÍMICA



## INDICAÇÃO

Trimetoprima e sulfadiazina são usados para tratar uma variedade de infecções em cães, gatos, cavalos e alguns animais exóticos. A combinação com trimetoprima/sulfametoxazol tem sido amplamente intercambiável para muitas indicações. É eficaz contra infecções bacterianas suscetíveis, incluindo infecções respiratórias, de tecidos moles, pele, feridas, abscessos e urogenitais em várias espécies. Em cavalos, é aprovada para infecções respiratórias por *Streptococcus equi* por 10 dias. O tratamento também é usado ocasionalmente para infecções por protozoários como coccídios e *Toxoplasma*. Contudo, não é eficaz em infecções em abscessos ou causadas por bactérias anaeróbias, devido a interações com tecidos necróticos. Em cães e cavalos, trimetoprima/sulfametoxazol pode tratar infecções prostáticas e cepas de estafilococos resistentes à meticilina, embora seja aprovado apenas pela FDA para cães e cavalos, sendo usado em várias outras espécies para tratar infecções por organismos suscetíveis.

## MECANISMO DE AÇÃO

As sulfonamidas são agentes bacteriostáticos por si mesmas, enquanto o trimetoprima é bactericida. Quando combinados, os efeitos bactericidas das sulfonamidas são potencializados. O trimetoprima e as sulfonamidas atuam sinergicamente para inibir o metabolismo do ácido fólico bacteriano. Enquanto as sulfonamidas competem pela síntese do di-hidrofolato, o trimetoprima bloqueia a ação da enzima di-hidrofolato redutase. Essa combinação impede a produção de nucleotídeos essenciais para o crescimento bacteriano, resultando em uma ação bactericida eficaz contra uma ampla variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas, além de alguns protozoários.

## FARMACOCINÉTICA

Trimetoprima/sulfas é rapidamente absorvido após administração oral, alcançando picos de concentração em 1 a 4 horas. A absorção oral é de 46% a 67% para trimetoprima e 65% para sulfadiazina. A distribuição no corpo é ampla, com penetração no líquido cefalorraquidiano em níveis aproximadamente 50% dos encontrados no soro quando as meninges estão inflamadas. Ambos os medicamentos atravessam a placenta e são excretados no leite. Trimetoprima/sulfas também é bem distribuída na próstata. O volume de distribuição para trimetoprima varia entre as espécies: 1,49 L/kg em cães e 0,59–1,51 L/kg em cavalos; para sulfadiazina em cães é de 1,02 L/kg.

A eliminação ocorre principalmente pelos rins, com trimetoprima excretada sem alterações via filtração glomerular e secreção tubular, enquanto as sulfas são metabolizadas no fígado, principalmente por acetilação e conjugação com ácido glicurônico. As meias-vidas de eliminação sérica são 2,5 horas (cães) para trimetoprima, e 9,84 horas (cães) para sulfadiazina, variando entre espécies.

## TRIMETOPRIMA

Devido às variações farmacocinéticas entre espécies e aos diferentes perfis de sensibilidade microbiana, não há uma relação ideal confirmada de trimetoprima para sulfonamida, embora uma proporção de 1:20 tenha sido sugerida para melhor eficácia antibacteriana, sem confirmação em estudos clínicos com animais.

Existe controvérsia sobre a frequência ideal de administração. Embora o produto veterinário, trimetoprima/sulfadiazina, seja rotulado para administração uma vez ao dia em cães e cavalos, muitos clínicos preferem administrá-lo duas vezes ao dia para melhor eficácia, independentemente da sulfonamida utilizada.

### EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos em cães incluem ceratoconjuntivite seca, hepatite neutrofílica aguda com icterícia, vômitos, anorexia, diarreia, febre, anemia hemolítica, urticária, poliartrite, inchaço facial, polidipsia, poliúria e colestase. Sulfonamidas potencializadas podem causar hipotireoidismo em cães, especialmente com uso prolongado, e reações agudas de hipersensibilidade do tipo I (anafilaxia) ou tipo III (doença do soro) são possíveis, mais comuns em cães de raças grandes e possivelmente mais pronunciadas em Doberman Pinschers. Outros efeitos hematológicos como anemias e agranulocitose são raros. A combinação trimetoprima /sulfas raramente causa necrose hepática idiossincrática moderada a grave, e pode ser um fator de risco para pancreatite aguda, embora a causa não esteja definida.

Em gatos, os efeitos adversos incluem anorexia, leucopenia e anemia.

Em cavalos, a administração oral de trimetoprima e sulfonamidas pode causar diarreia. Outros efeitos adversos incluem reações neurológicas idiossincráticas como alterações comportamentais, anomalias na marcha e hiperestesia, que geralmente melhoram após a suspensão do medicamento. A administração prévia de sulfonamidas potencializadas está associada a um aumento na mortalidade relacionada à diarreia grave. Reações de hipersensibilidade e efeitos hematológicos como anemias, trombocitopenia ou leucopenia também podem ocorrer; monitoramento hematológico regular é recomendado durante a terapia prolongada. Sulfonamidas ou seus metabólitos podem precipitar na urina, especialmente com doses elevadas e uso prolongado, aumentando o risco de cristalúria, hematúria e obstrução dos túbulos renais, especialmente em urina ácida ou altamente concentrada.

### CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar em animais com sensibilidade às sulfonamidas. Os Doberman pinschers podem ser mais sensíveis do que outras raças caninas às reações das sulfonamidas. Use com cautela nesta raça. No primeiro sinal de possível reação adversa em cães, interrompa o tratamento e substitua por outro antibiótico, realizando os testes diagnósticos apropriados. Se a diarreia se desenvolver em cavalos, interrompa o tratamento.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As sulfonamidas podem interagir com outros medicamentos, incluindo varfarina, dapsona e alguns AINEs (etodolaco). Elas podem potencializar os efeitos adversos causados por metotrexato e pirimetamina. As sulfonamidas aumentam o metabolismo da ciclosporina, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.

### DOSES

**NOTA:** As doses são baseadas na quantidade combinada em miligramas de sulfonamida e trimetoprima (na proporção de 5:1).

**CÃES e GATOS:** 15 mg/kg, via oral, a cada 12 horas ou 30 mg/kg, via oral, a cada 12-24 horas.

Infecção por *Toxoplasma*: 30 mg/kg, via oral, a cada 12 horas

## TRIMETOPRIMA

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsula:** Amido 75%, Estearato de magnésio 0,5%, Talco 3%, Lauril sulfato de sódio 1% e Celulose microcristalina qsp.

**Suspensão oral:** Goma Xantana 0,3%, Sacarina sódica 0,1%, Aspartame 0,3%, Glicirrizinato de amônio 0,1%, Sorbato de Potássio 0,3%, Glicerina 5%, flavorizante soluvet q.s., Xarope simples qsp.

pH de estabilidade da suspensão: 5,0 a 6,5.

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

### REFERÊNCIAS

ALLERTON, F. **BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline**. 10. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2020. 498 p.

FERREIRA, A. O.; SOUZA, G. F. **Preparações Oraís Líquidas**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 606 p.

GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; DOWLING, P. M. **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine**. 5. Ed. [s.l.]: Wiley-Blackwell, 2013. 701 p.

MARTINI-JOHNSON, L. **Applied Pharmacology for Veterinary Technicians**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. 532 p.

MEALEY, K. L. **Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing**. Hoboken: Wiley Blackwell, 2019. 623 p.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.

PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7. ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.

SPINOSA H. S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1420 p.