



Aplicação intratumoral de cisplatina no tratamento de sarcóide periocular em equino

Intratatumal application of cisplatin in the treatment of periocular sarcoid in equine

Aplicación intratumoral de cisplatino en el tratamiento de sarcoide periocular en equinos

Rodrigo Martins Ribeiro^{3*} ; Roger Mendes Franco¹ ; Fabiano Santana² 
Debora da Silva Freitas Ribeiro³ ; Maria Clara Hauch Alves³ ; Vantuil Moreira de Freitas³ 

¹Universidade Federal de Jataí-UFJ, Faculdade de Medicina Veterinária, Jataí/GO, Brasil.

²Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Brasília/DF, Brasil.

³Centro Universitário de Mineiros-UNIFIMES, Departamento de Medicina Veterinária, Núcleo Avançado de Pesquisa de Equinos de Goiás (NAPEG) Mineiros/GO, Brasil.

*Correspondência: vetrodrigo@msn.com

Recepción: 13 abril 2021 | Aprobación: 20 julio 2021 | Publicación: 5 agosto 2021

RESUMO

O sarcóide equino é um neoplasia cutânea, de origem fibroblástica, não metastática, localmente invasivo, responsável por até 66% dos tumores de pele em equinos. Entre as alternativas de tratamento, a utilização de cisplatina intratumoral após excisão cirúrgica prévia é uma opção, com baixa taxa de recidiva. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um sarcóide localizado na região supra orbital esquerda de uma égua e seu tratamento com cisplatina intratumoral após excisão cirúrgica. Foi atendida uma égua, tordilha, SRD, com 5 anos e peso de 280 Kg, apresentando aumento de volume, não ulcerativo na região supra orbital esquerda, com evolução progressiva de 60 dias. Suspeitando de neoplasia, foi realizada excisão completa da lesão e encaminhado para exame histopatológico, sendo diagnosticado Sarcóide. Devido a recidiva do tumor, o segundo procedimento foi a associado com exérese da massa tumoral seguido do tratamento quimioterápico com cisplatina na dose 1mg/cm³ de massa tumoral. A droga foi injetada por via intratumoral, durante 4 aplicações, com intervalo de duas semanas entre cada administração. Foi observado involução da lesão logo após a primeira dose até a remissão completa do tumor no final do tratamento. O animal foi acompanhado por mais 7 meses após o término da terapia e constatou-se cicatrização completa sem sequela e sem ocorrência de recidivas. Pode-se concluir que o prognóstico foi favorável e o tratamento proposto neste relato de caso por meio da quimioterapia com cisplatina intralesional associada à excisão cirúrgica foi eficaz.

Palavras-chave: Cavalos; neoplasia; quimioterapia.

ABSTRACT

Equine sarcoid is a cutaneous neoplasm, with fibroblast, non-metastatic origin, locally invasive, responsible for even 66% of skin tumors in equines. Among treatments alternation, the use of intratumoral cisplatin after previous surgical excision is an option, with low recurrence rate. This study aims to report the case of a sarcoid located in the left supraorbital region of a mare and its treatment with intratumoral cisplatin. A mare was seen, tordilha, SRD, 5 years old and the weight of 280 Kg, presenting non-ulcerative volume increase in the left supraorbital region, with progressive evolution of 60 days. Neoplasm was suspected and lesion complete excision was made and forwarded to histopathological examination and sarcoid was diagnosed. Due to tumor recurrence, the second procedure was excision of tumor mass followed by chemotherapy treatment with 1mg/cm³ cisplatin

Como citar (Vancouver).

Martins RR, Mendes FR, Santana F, da Silva FRD, Hauch AMC; Moreira de FV. Aplicação intratumoral de cisplatina no tratamento de sarcóide periocular em equino. Rev Colombiana Cienc Anim. Recia. 2022; 14(2):e919. <https://doi.org/10.24188/recia.v14.n2.2022.919>

dose of tumor mass. The drug was injected through intratumoral, during 4 applications, with two weeks breaks between every application. It was observed involution of the lesion right after the first dose until tumor's complete remission at the end of the treatment. The animal was seen during 7 months after the end of therapy and it was noted complete healing without sequels and relapses. It can be concluded that prognosis was favorable, and treatment proposed on this case report through chemotherapy with intralesional cisplatin associated to surgical excision was effective.

Keywords: Horse; neoplasia; chemotherapy.

RESUMEN

La sarcoide equina es una neoplasia cutánea de origen fibroblástico, no metastásica, localmente invasiva, responsable de hasta el 66% de los tumores cutáneos en equinos. Entre las alternativas de tratamiento, el uso de cisplatino intratumoral tras extirpación quirúrgica previa es una opción, con una baja tasa de recurrencia. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una sarcoide localizada en la región supraorbitaria izquierda de una yegua y su tratamiento con cisplatino intratumoral posterior a la extirpación quirúrgica. Se trata una yegua torda, SRD, de 5 años y 280 kg de peso, con aumento de volumen en región supraorbitaria izquierda no ulcerosa, de evolución progresiva de 60 días. Ante la sospecha de neoplasia, se realizó extirpación completa de la lesión y se remitió para estudio histopatológico, siendo diagnosticada como Sarcoide. Debido a la recidiva tumoral, el segundo procedimiento se asoció a la escisión de la masa tumoral seguida de tratamiento quimioterápico con cisplatino a dosis de 1mg/cm³ de masa tumoral. El fármaco se inyectó por vía intratumoral, durante 4 aplicaciones, con un intervalo de dos semanas entre cada administración. Se observó involución de la lesión poco después de la primera dosis hasta la remisión completa del tumor al final del tratamiento. Se siguió al animal durante otros 7 meses después del final de la terapia y se observó una curación completa sin secuelas ni recurrencias. Se puede concluir que el pronóstico fue favorable y el tratamiento propuesto en este reporte de caso a través de quimioterapia con cisplatino intralesional asociado a extirpación quirúrgica fue efectivo.

Palabras clave: Caballo; neoplasia; quimioterapia.

INTRODUÇÃO

Afecções cutâneas em equinos são muito comuns na rotina de atendimento clínico a campo e dos atendimentos hospitalares. A importância destas lesões epidérmicas e dérmicas é devido ao comprometimento estético e um fator agravante destas afecções cutâneas se dá ao fato de desencadear perdas econômicas com tratamento e eventualmente descarte involuntário e morte do animal (1,2). Entre as lesões de pele nos cavalos, as neoplasias se destacam, sendo observadas em até 50% das dermatopatias (3).

Entre os tipos de neoplasias cutâneas, o sarcóide é o mais observado nos equídeos, totalizando até 66.87% dos tumores analisados em equinos (4). O sarcóide pode afetar todas as raças e espécies dos equídeos (5). É uma neoplasia de tecido fibroso com característica fibroelástica, sem comportamento de metástases, porém apresenta alto índice de recorrência local (6).

As lesões mais comuns são vistas em pele fina e com áreas de pouco pelo, incluindo a face, porção medial dos membros, virilha, pálpebras, orelhas e abdômen (7). Sua etiologia ainda é controversa (8), mas estudos já concluíram que o papiloma vírus bovino tipo 1 e 2 estão associados com a manifestação do sarcóide em cavalos que possuem um contato maior com bovinos (9).

Existem várias alternativas de tratamento do sarcóide equino, como ligadura, remoção cirúrgica, criocirurgia, cirúrgica a laser, eletroquimioterapia, quimioterapia intralesional e radioterapia (5).

A quimioterapia intralesional é muito eficaz em casos de tumores cutâneos, sendo mais utilizado após excisão cirúrgica prévia (10). Entre os quimioterápicos utilizados para o tratamento do sarcóide equino a cisplatina intralesional é uma opção (5,11).

O objetivo deste relato de caso foi descrever o diagnóstico de um sarcóide localizado na região supra orbital esquerda de uma égua e a resposta ao tratamento com cisplatina intratumoral após excisão cirúrgica do tumor.

RELATO DE CASO

Um equino, fêmea, com 5 anos de idade, mestiço, pesando 280 kg, com pelagem tordilha negra foi atendida pelo Médico Veterinário de Grandes Animais do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), com queixa principal de aumento de volume progressivo com evolução de 60 dias, não ulcerado, na região supra orbital do olho esquerdo. No relato do proprietário, o paciente era criado extensivamente sem presença de outros animais.

No primeiro dia de atendimento, durante o exame físico do animal foi constatado a presença de uma massa nodular na região supra orbital do olho esquerdo, acometendo tecido subcutâneo da região, sem ulceração e hiperpigmentação, o tamanho do nódulo era de aproximadamente 2 cm de largura, 5 cm de comprimento e 4 cm de altura, na avaliação oftalmológica não foi constatado hiperemia, secreção ou alterações clínicas. Os parâmetros clínicos se encontravam dentro dos valores de normalidade (Figura 1).



Figura 1. Imagens fotográficas digitalizadas ilustrando o aspecto macroscópico da lesão Sarcóide na região supra orbital esquerda, em função do tempo (dias).

Legenda: 1º dia: Aspecto macroscópico de sarcóide na primeira excisão cirúrgica do tumor, 17º dia: após primeira excisão cirúrgica do tumor, 63º dia: dia da segunda excisão cirúrgica.

No 17º dia foi realizada a remoção cirúrgica do nódulo para posterior análise histopatológica, o animal foi operado em estação, como pré-operatório, o animal foi sedado com cloridrato de detomidina 1% (Riohex®) na dose de 40 µg/kg, IV, foi realizada a tricotomia, antissepsia com clorexidina 2% (clorexidin®), e bloqueio regional infiltrativa ao redor da lesão com 10 ml de cloridrato de lidocaína 2% (Lidocaína®), sem vaso constritor.

Durante o trans operatório, foi realizado uma incisão ao redor da lesão, com margem de segurança de 1 cm, divulsionando a massa tumoral, seguida de hemostasia, redução de espaço morto, com posterior dermorrafia com fio nylon 05, com padrão de sutura wolff.

No pós operatório foi administrado penicilina G Potássica 5.000.000 UI (Agrovet®), na dose de 10.000 UI/kg, SID, IM, durante 7 dias, flunexim meglumine (Banamine®) (1.1 mg/kg), SID, IV, durante 5 dias. O tratamento tópico preconizado foi limpeza diária com solução fisiológica, com administração de pomada ganadol®, BID, até o fechamento da lesão.

A amostra excisada foi acondicionada em solução de formalina 10% e encaminhada para laboratório de patologia para posterior análise, sendo realizada a clivagem da amostra em 3 mm de espessura, após a fixação e lavagem da amostra, a mesma sofreu o processo de dascalificação e posteriormente foram emblocadas em parafina. Quando as amostras estão emblocadas na parafina as amostras sofreram

desidratação com álcool siopropílico e depois foi clarificado com xilol. Após a microtomia da parafina em amostras com espessura de 4 micrômetros e colocados nas lâminas para posterior coloração de hematoxilina e eosina. No laudo histopatológico foi observado proliferação neoplásica sem delimitação, densamente celular e sem encapsulamento, composta de numerosos feixes de células fusiforme dispostos em vários sentidos, sustentados por estroma fibrovascular uniforme. As células possuíam limite pouco distinto, citoplasma homogêneo e eosinofílico, núcleo oval, central e hipercromático, com nucléolos evidentes, e proporção núcleo/citoplasma de 1:3 a 1:4, sendo diagnosticado sugestivo de sarcóide (Figura 2).

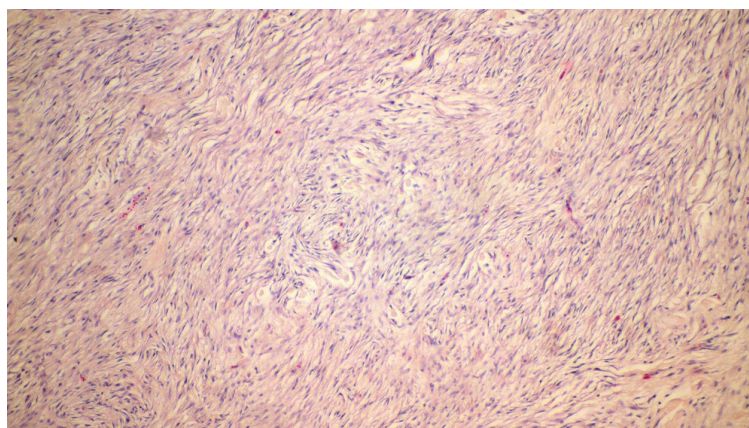


Figura 2. Fotomicrografia de corte histológico de sarcóide equino com coloração de hematoxilina e eosina retirado cirurgicamente do equino do presente relato (10x). É possível notar proliferação neoplásica acentuada de fibroblastos levemente pleomórficos e dispostos em vários sentidos.

Após o 63º dia foi observado recidiva do tumor com aumento de volume e ulceração, com a área da ferida apresentando aproximadamente 4 cm de comprimento, 7 cm de comprimento, 4 cm de largura e 5 cm de altura (Figura 1), sendo definido como escolha tratamento de excisão cirúrgica associada à quimioterapia intratumoral, com cisplatina (C-Platin 50mg®). No 64º dia de tratamento o procedimento cirúrgico foi realizado em estação, seguindo o mesmo protocolo de sedação anteriormente e preparo cirúrgico, sendo realizada novamente uma exérese do tumor com área de segurança de 2 cm (Figura 1).

No 80º dia foi administrado cisplatina intratumoral na dose de 1mg/cm³ de massa (10), com 4 administrações, com intervalo de 14 dias entre elas. Durante o tratamento, foi constatado regressão da lesão, com remissão total do tumor macroscopicamente após a 4ª administração, no 125º dia de tratamento (Figura 3).

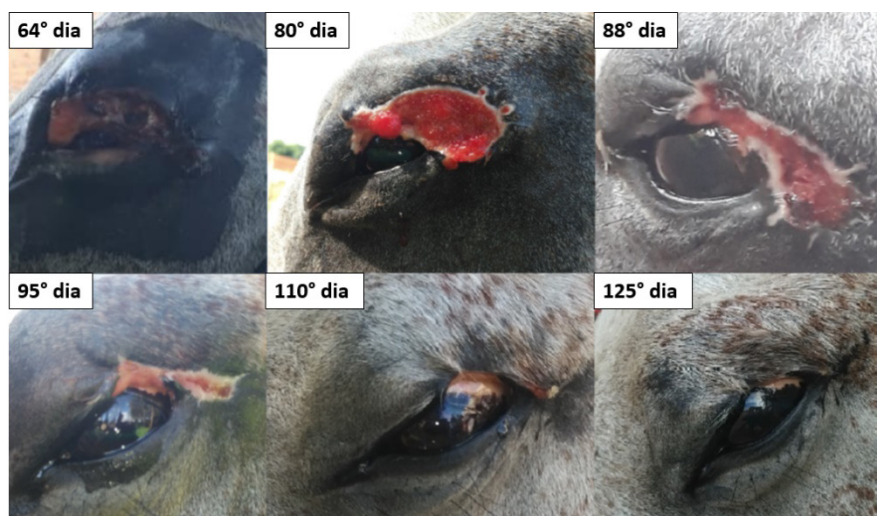


Figura 3. Aspecto macroscópico da ferida na região supra orbital esquerda e evolução do tratamento quimioterápico após a segunda excisão cirúrgica do tumor, em função do tempo (dias).

Legenda: 64° dia: 1 dia após a segunda excisão cirúrgica do tumor; 80° dia: Dia da primeira quimioterapia com cisplatina; 88° dia: 8 dias após a primeira quimioterapia com cisplatina; 95° dia: dia da segunda quimioterapia com cisplatina; 110° dia: dia da terceira quimioterapia com cisplatina; 125° dia: dia da quarta quimioterapia com cisplatina.

O animal foi acompanhado durante 7 meses após a última administração do quimioterápico, não apresentando recidiva nos 317 dias após o início do tratamento (Figura 4).



Figura 4. Aspecto macroscópico ilustrando 317° dias após início do tratamento para sarcóide na região supra orbital esquerda demonstrando o 195 dias após a última aplicação intratumoral com cisplatina

DISCUSSÃO

Para a remoção do sarcóide é recomendada a excisão cirúrgica com uma margem de segurança de pelo menos de 1 cm, tentando assim, diminuir as chances de recidiva, pois acredita-se que a presença do DNA do Vírus do Papiloma Bovino (BPV) ocorra nas margens das lesões (12). Por outro lado, a remoção cirúrgica do sarcóide tem como desvantagem uma alta taxa de recidiva, como demonstrado neste relato de caso, mesmo com a retirada de margem de segurança de aproximadamente 1 cm ao redor da lesão, demonstrando que mesmo com essa preocupação ainda restou algum resquício de célula cancerígena na região excisada, sendo necessário a associação de outras técnicas além do procedimento cirúrgico.

A associação com outras técnicas tais como criocirurgia, hipertermia e quimioterapia diminuem a frequência da recidiva (8). O uso concomitante de quimioterapia intratumoral é recomendado para diminuir as chances de recidiva dos tumores cutâneos após sua excisão cirúrgica (13).

Os quimioterápicos mais utilizadas em tumores equinos são a bleomicina, cisplatina e o 5-fluorouracil (14). Neste relato de caso, o quimioterápico de escolha para administrar após a excisão cirúrgica foi a cisplatina (15,11,12).

O quimioterápico cisplatina (cis-diamminedichloroplatinum) é um composto inorgânico com platina em sua base molecular, sua ação ocorre com o impedimento da transcrição e replicação do DNA da célula tumoral, é um dos quimioterápicos mais eficazes. Entretanto, os pesquisadores relatam alta taxa de toxicidade quando utilizado por via sistêmica, e por possuir um alto poder carcinogênico, necessitando a utilização de proteção pelos profissionais da saúde (13).

A alternativa para evitar essa toxicidade é administrar uma dose menor com a utilização por via intratumoral, alternativa essa, utilizada no presente caso, em que foram explorados os efeitos da resposta do tratamento em relação à dose administrada do fármaco, maximizando sua concentração (13). Entre as vantagens da administração da cisplatina por via intratumoral estão a ausência de necrose tecidual e sua toxicidade, sendo independente da taxa de crescimento tumoral (14).

O início do tratamento deste relato de caso foi realizado 15 dias após a excisão cirúrgica, como demonstrado na literatura, sendo comparado o início de tratamento com quimioterapia cisplatina por via intratumoral imediatamente e 15 dias após a excisão cirúrgica, sendo constatado que não existiu diferença entre os protocolos, com a remissão da massa tumoral (6).

A evolução do tratamento do sarcóide deste trabalho demonstrou que o tratamento foi eficiente durante as 4 administrações intratumorais com cisplatina, com remissão completa sem recidiva como observado nas figuras 2 e 3, concordando com a literatura (14) que utilizaram a cisplatina intralesional. Foi observado uma melhora em 96% dos equinos com sarcóide tratados com o mesmo protocolo utilizado neste relato de caso (12).

Em conclusão, o tratamento com cisplatina intratumoral após excisão cirúrgica mostrou-se eficaz, promovendo a regressão total do tumor macroscopicamente, demonstrando ser um produto de fácil manipulação, tendo como desvantagem o tratamento de longa duração, sendo necessária utilização de proteção de quem o manipular.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflictos de interés con respecto al trabajo presentado en este informe.

REFERÊNCIAS

1. Bromerschenkel I, Figueiró GM. Tratamentos do Sarcóide Equino. Agropecuária Científica No Semiárido. ACSA. 2013; 9(3):7-10. <http://revistas.ufcg.edu.br/acsa/index.php/ACSA/article/view/322/pdf>
2. Paterson S, Ball C. A practical approach to equine dermatology. In Practice. 2013; 35(4):190-196. <https://doi.org/10.1136/inp.f2016>
3. Knowles EJ, Tremaine WH, Pearson GR, Mair TS. A database survey of equine tumours in the U nited Kingdom. Equine Veterinary Journal 2016; 48(3):280-284. <https://doi.org/10.1111/evj.12421>
4. Sprenger LK, Gabardo LB, Risolia LW, Molento MB, da Silva A WC, de Sousa RS. Frequência de neoplasias cutâneas em equinos: estudo retrospectivo do laboratório de patologia veterinária da universidade Federal do Paraná. Archives of Veterinary Science 2014; 19(3):81-86. <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v19i3.35774>
5. Hainisch EK, Brandt S, Shafti-Keramat S, Van den Hoven R, Kirnbauer R. Safety and immunogenicity of BPV-1 L1 virus-like particles in a dose-escalation vaccination trial in horses. Equine Veterinary Journal. 2012; 44(1):107-111. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00390.x>
6. Theon AP, Pascoe JR, Galuppo LD, Fisher PE, Griffey SM, Madigan JE. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1999; 215(11):1655-1660. <https://europemc.org/article/med/14567430>
7. Tamzali Y, Borde L, Rols MP, Golzio M, Lyazrhi F, Teissie J. Successful treatment of equine sarcoids with cisplatin electrochemotherapy: a retrospective study of 48 cases. Equine Veterinary Journal. 2012; 44(2):214-220. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00425.x>
8. da Rosa Venancio F, dos Santos Alberti T, Amaral LA, Zamboni R, Scheid HV, Ribeiro LC, Schild AL. Sarcoide equino na região Sul do Rio Grande do Sul: casuística de 20 anos. Res Soc Dev. 2022; 11(3):e43211326704. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26704>

9. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, Kroemer G. Molecular Mechanisms Of Cisplatin Resistance. *Oncogene*. 2012; 31(15):1869-1883. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.384>
10. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, Collins SI, Barton D, Ansari J, James ND. A Study Of Split-Dose Cisplatin-Based Neo-Adjuvant Chemotherapy In Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Oncology Letters* 2012; 3(4):855-859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.563>
11. Kannenberg JP, Rinco MF, Pereira NR, Araujo L, Romano J, Trindade C, Carvalho CM. Tratamento quimioterápico de nódulo palpebral sugestivo de sarcóide em potra quarto de milha. *Investigação*. 2018; 17(4):25. <https://doi.org/10.26843/investigacaov1742018p%25p>
12. Prasad P, Gordijo CR, Abbasi AZ, Maeda A, Ip A, Rauth A M, Wu XY. Multifunctional albumin-MnO₂ nanoparticles modulate solid tumor microenvironment by attenuating hypoxia, acidosis, vascular endothelial growth factor and enhance radiation response. *ACS nano*. 2014; 8(4):3202-3212. <https://doi.org/10.1021/nn405773r>
13. Calixto G, Bernegossi J, Fonseca-Santos B, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review. *International Journal of Nanomedicine*. 2014; 9:3719-3735. <https://doi.org/10.2147/IJN.S61670>
14. Knottenbelt DC. The equine sarcoid: Why are there so many treatment options? *Veterinary Clinics: Equine Practice*. 2019; 35(2):243-262. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.03.006>