

## FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LESÃO CUTÂNEA POR EXTRAVASAMENTO DE DOXORRUBICINA

**MARCIO FERNANDO WEBER BRITO<sup>1</sup>; MARTHA BRAVO CRUZ<sup>2</sup>; SABRINA DE OLIVEIRA CAPELLA<sup>3</sup>; RAFAEL MÜLLER COSTA<sup>4</sup>; MARCIA DE OLIVEIRA NOBRE<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – xmarciobrito@hotmail.com*

<sup>2</sup> *Universidade Federal de Pelotas – martha.pineiro@hotmail.com*

<sup>3</sup> *Universidade Federal de Pelotas – capellas.oliveira@gmail.com*

<sup>4</sup> *Universidade Federal de Pelotas – drrafaelmuller@gmail.com*

<sup>5</sup> *Universidade Federal de Pelotas – marciaonobre@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

Os ferimentos de pele, oriundos das mais diversas origens, são rotineiros na clínica veterinária, e requerem cautela para um adequado tratamento (TILLMANN, 2015). No tratamento de câncer em pequenos animais, a via intravenosa é a mais utilizada para a administração de drogas antineoplásicas. Dentre os efeitos adversos relacionados a essa via de administração, o extravasamento da droga do interior do vaso para o tecido adjacente se destaca, sendo um processo danoso agudo e severo (CHANES et al., 2008). O extravasamento de agentes quimioterapicos podem causar dano tecidual progressivo no paciente. Em alguns dias após o extravasamento, formam-se vesículas e úlceras, as quais poderão progredir à descamação ou necrose do tecido acometido (SAUERLAND et al., 2006; IGNOFFO, 1980).

No mercado estão disponíveis uma ampla variabilidade de produtos tópicos que visam acelerar o processo cicatricial e promover o fechamento da lesão. Porém, a ação desses inúmeros produtos tem apresentado contradições (HUPPES et al, 2013; MANDELBAUM, 2003). Buscando encontrar novas opções de tratamento, a fitoterapia tem sido muito estudada nos últimos anos (KLEIN et al., 2009).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi relatar o efeito cicatrizante de um produto teste (LCFT2001), em uma lesão tecidual causada por extravasamento de doxorrubicina em um canino.

### 2. METODOLOGIA

Foi atendido um canino, macho, 11 anos, SRD, apresentando inicialmente episódios frequentes de espirros, e após, epistaxe. Ao exame físico geral o paciente apresentava adequado estado de condição corporal, hidratado, alerta, mucosas normocoradas e sem alteração em parâmetros vitais. O paciente foi encaminhado ao centro de diagnóstico por imagem, onde foi realizada tomografia computadorizada do crânio. Após, constatou-se a presença de uma massa tumoral, sendo sugestivo para sarcoma de tecido mole.

Como tratamento oncológico, o médico veterinário responsável optou pela quimioterapia mais adequada para o caso. O protocolo quimioterápico utilizado foi baseado em cinco ciclos, associando duas drogas antineoplásicas, cloridrato de doxorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> (via endovenosa) e ciclofosfamida 50mg/m<sup>2</sup> (via oral). Mesmo tendo todos os cuidados necessários durante as sessões de quimioterapia, durante a primeira administração, houve extravasamento de

cloridrato de doxorrubicina do interior do vaso no local de acesso venoso. Na semana seguinte, a área onde ocorreu o extravasamento da droga apresentava-se edemaciada e dolorosa ao toque. Frequentemente o paciente retornava para avaliação, podendo ser observado um avanço danoso e de caráter necrótico progressivo da lesão dermatológica, causada pelo extravasamento de doxorrubicina. As sessões quimioterápicas foram mantidas, por cinco semanas, pela necessidade da terapia oncológica do paciente.

Para o tratamento da lesão cutânea, era realizada duas vezes ao dia, a limpeza local com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% e confecção do curativo com aplicação do LCFT2001, por doze semanas, até o desenvolvimento de tecido cicatricial. Duas vezes por semana, eram realizadas as avaliações clínicas quanto a presença/ausência de exsudato, crosta, tecido necrótico e epitelização. Além disso, foi avaliada a retração cicatricial, através de registros fotográficos das lesões, as quais eram digitalizadas em microcomputador e tratadas no software GIMP 2®, e posteriormente transferidas para o software Image J® para determinação da área da lesão em cm<sup>2</sup>.

Na análise da retração cicatricial, a evolução da cicatrização foi avaliada em percentual, obtida a partir de regra de três simples. Sendo considerado 100%, a maior área de lesão aferida durante o procedimento.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas análises clínicas da lesão cutânea verificou-se a presença de exsudato purulento nos primeiros dias, exuberância de tecido necrótico até a terceira semana após o início do tratamento e ausência de crosta por todo o período de terapêutico.

Na planimetria digital foi constatado, a aproximação dos bordos do ferimento no decorrer do tratamento conforme a Tabela 1.

**Tabela 1:** Retração cicatricial: avaliação da área da ferida em cm<sup>2</sup> e em percentual no período de tratamento. (\*) Semana em que ocorreu sessão de quimioterapia.

Semana de Tratamento	Área média de lesão (cm <sup>2</sup> )	Área da lesão (%)
Lesão sem tratamento*	15,2	66
1 <sup>a</sup>	16,6	72,2
2 <sup>a</sup>	23,1	100
3 <sup>a</sup> *	19,1	82,6
4 <sup>a</sup>	18,2	79
5 <sup>a</sup>	15,4	67,3
6 <sup>a</sup> *	12,5	54,1
7 <sup>a</sup>	07,7	33,2
8 <sup>a</sup> *	05,2	22,6
9 <sup>a</sup>	02,9	12,5
10 <sup>a</sup>	01,4	6,3
11 <sup>a</sup>	0,5	2,5
12 <sup>a</sup>	0,2	1,3

A lesão inicial (sem tratamento) teve um aumento na primeira semana de tratamento, onde observou-se um crescimento do tamanho da área lesionada que apresentava inicialmente 15,2cm<sup>2</sup> passando para 16,6 cm<sup>2</sup>. Na segunda semana de tratamento, a lesão ainda apresentava exuberante presença de tecido

necrótico, além de haver um aumento na área da ferida (16,6 para 23,1cm<sup>2</sup>). Nesse período a lesão atingiu seu tamanho máximo e, passou a ser considerada o tamanho de 100% de lesão.

Esse aumento na lesão, pode ser justificado pela persistência de doxorrubicina extravasada no tecido, gerando toxicidade dermatológica. Além disso, a primeira semana de tratamento coincidiu com o segundo ciclo de quimioterapia do paciente. Quimioterápicos como doxorrubicina e ciclofosfamida estão entre as drogas que interferem negativamente no processo cicatricial. Esses antineoplásicos impedem a divisão celular, proliferação de fibroblastos, macrófagos e queratinócitos (KADUNC et al., 2013).

A partir da terceira semana de tratamento, observou-se diminuição na presença de tecido necrótico e redução de 100% para 82,6% do tamanho da lesão. Na quarta semana de tratamento, não havia mais presença de tecido necrótico, sendo esse substituído por tecido de granulação e, houve uma redução de 82,6% para 79% no tamanho da lesão. O LCFT2001 possui na sua composição ácidos graxos, estes por sua vez, possuem ação quimiotática para células poli e mononucleares, acelerando a fase inflamatória, o que possivelmente tenha auxiliado na redução do tecido necrótico e a formação do tecido de granulação neste tempo de tratamento.

Na quinta semana de tratamento, foi observada uma diminuição de 79% para 67,3% na área da lesão e a presença de tecido de granulação e reepitelização nos bordos, demonstrando a evolução do processo cicatricial. O processo de epitelização só ocorre após a formação de tecido de granulação, uma vez que, para as células basais da epiderme migrarem para o local da lesão é necessário um estrato adequado (BALBINO et al., 2005). No final da quinta semana, o paciente passou por mais uma seção de quimioterapia, sendo essa, responsável pelo retardamento do processo cicatricial. Na sexta semana, constatou-se diminuição de 67,3% para 54,1% na lesão.

Na sétima semana, o ferimento apresentou uma redução importante de 54,1% para 33,2%, e no final dessa semana, o paciente passou pelo último ciclo de quimioterapia. Logo, novamente foi possível perceber, um retardamento no processo cicatricial na semana seguinte.

A partir da nona semana de tratamento, houve aceleração da cicatrização do local lesionado, e houve uma redução de 12,5% para 1,3% do tamanho da lesão. O LCFT2001 promove a fibroplasia no tecido, responsável pela atração de fibroblastos, que por sua vez, participam da síntese de colágeno, proporcionando uma cicatriz de melhor qualidade (TAZIMA, 2008). Após o interrompimento das seções quimioterápicas, foi possível observar o efeito acelerador no processo cicatricial que o produto promove.

O tratamento concluiu-se na decima segunda semana, quando a lesão já havia reduzido quase 100% do seu tamanho inicial.

#### 4. CONCLUSÕES

Com o referido trabalho além de aprimorarmos a escassa literatura a respeito de lesões oriudas de antineoplásicos em Medicina Veterinária, podemos concluir que o produto LCFT2001, auxiliou na limpeza tecidual, reduzindo a necrose nas primeiras semanas. Além disso, observou-se que nas semanas que não houveram seções quimioterápicas, o LCFT2001 teve papel benéfico na retração cicatricial, auxiliando na aceleração no processo cicatricial.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHANES, D. C.; DIAS, C. G.; GUTIÉRREZ, M. G. Extravasamento de Drogas Antineoplásicas em Pediatria: Algoritmos para Prevenção, Tratamento e Seguimento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, v. 54 (3): 263-273; 2008.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 41, pp. 27-51. 2005.
- HUPPES, R. R.; VIEIRA, E. R.; PAZZINI, J.M.; DE NARDI, A.B.; MINTO, B. W.; SANTALUCIA, S.; AMORIM, R. L.; CASTRO, J. L. C. Manejo de feridas abertas em cães e gatos. **Jornal brasileiro de cirurgia veterinária**. v.2, n.5, p. 24-34, 2013.
- IGNOFFO, R. G.; FRIEDMAN, M. A. Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. **Cancer Treat Rev**. v. 7: p. 17-27. 1980.
- KADUNC, B.; PALERMO, E.; ADDORF, F.; METSAVAHT, L.; RABELLO, L.; MATTOS, R.; MARTINS, S. **Tratado de cirurgia dermatológica, cosmiatria e laser: da Sociedade Brasileira de Dermatologia**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. 537-54
- KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.30, n.3, p.241-248, 2009.
- MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares: parte I. **An. Bras. Dermatol**. v.78(4): p. 393-410, 2003.
- SAUERLAND, C.; ENGELKING, C.; WICKHAM, R. Vesicant extravasation part I: mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. **Oncol Nurs Forum**. v. 33(6): p. 1134-41, 2006.
- TILLMANN, M.T.; FELIX, S.R.; MUNDSTOK, C.P.; MUCILLO, G.B.; FERNANDES, C.G.; NOBRE, M. O. Tratamento e manejo de feridas cutâneas em cães e gatos (revisão de literatura). **Nosso Clínico**, n. 103, p. 12-19, jan/fev 2015.
- TSAVARIS, N.B.; KOMITSOPOULOU, P.; KARAGIAOURIS, P. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach. **Cancer Chemother Pharmacol**. v. 30(4): 330-3. 1992.
- TAZIMA, M.F.G.S.; VICENTE, Y.A.M.V.A.; MORIYA, T. Wound biology and healing. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v.41. p. 259-64, 2008.