

Uso perilesional de clorobutanol no tratamento do sarcoide equino: relato de 11 casos

Perilesional chlorbutanol in the treatment of the equine sarcoid: report of 11 cases

Luiz Romulo Alberton^[a], Salviano Tramontim Belettini^[b], José Ricardo Pachaly^[c], Joaquim Dias Antunes da Silva Júnior^[d]

^[a] Médico-veterinário, doutor, professor titular do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense (Unipar). Umuarama, PR - Brasil, e-mail: romulo@unipar.br

^[b] Médico-veterinário, mestre, professor do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paranaense (Unipar), Umuarama, PR - Brasil, e-mail: salviano@unipar.br

^[c] Médico-veterinário, mestre, doutor, pós-doutor, professor titular do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense (Unipar), Umuarama, PR - Brasil, e-mail: pachaly@uol.com.br

^[d] Médico-veterinário, autônomo, Umuarama, PR - Brasil, e-mail: joaquimantunes@bigghost.com.br

Resumo

Os sarcoides são as neoplasias cutâneas mais comuns em equinos, com fortes indícios do envolvimento de papilomavírus em sua etiologia. Os tratamentos usualmente empregados incluem quimioterapia, imunoterapia, criocirurgia, laserterapia e excisão cirúrgica. O clorobutanol é um álcool utilizado para o tratamento de papilomas em animais domésticos, especialmente bovinos. Neste estudo, utilizou-se a injeção perilesional de uma preparação comercial de clorobutanol a 50% como tratamento único em 11 cavalos acometidos por diferentes tipos de sarcoide, sendo todos os casos confirmados por exame histopatológico de material cutâneo colhido por biópsia excisional. A lesão mais frequentemente encontrada foi do tipo nodular, e a região da cabeça foi a mais acometida. Todos os pacientes com lesões únicas tiveram involução e cura da lesão. A administração perilesional de clorobutanol foi eficaz, segura e de baixo custo para o tratamento de equinos acometidos pelo sarcoide, promovendo a cura completa em 63,6% dos animais tratados.

Palavras-chave: Sarcoide equino. Neoplasia. Quimioterapia. Clorobutanol.

Abstract

Sarcoids are the most common equine cutaneous neoplasms, with strong indication of papillomaviruses involvement on sarcoid pathogenesis. Usual treatments include chemotherapy, immunotherapy, cryo-surgery, laser therapy, and surgical excision. Chlorobutanol is an alcohol commonly used to treat papillomatosis in cattle, and this study shows the therapeutic effects of perilesional injections of a 50%



chlorobutanol solution in 11 horses affected by different kinds of equine sarcoid. All cases were confirmed histopathologically and lesions in nodular pattern were prevalent, affecting mainly the head. All single lesions were cured, and perilesional injection of chlorobutanol was considered a low cost, safe and fairly efficient alternative treatment for equine sarcoid, providing cure in 63.6% of the treated horses.

Keywords: *Equine sarcoid. Neoplasia. Drug therapy. Chlorobutanol.*

Introdução

Sarcoides são as neoplasias cutâneas mais comuns em equinos (FOY et al., 2002; RAMOS et al., 2008), não produzindo metástases, porém os tumores são localmente invasivos (FOY et al., 2002; SAVAGE, 2001) e geralmente afetam cavalos entre um e seis anos de idade, havendo, contudo, relatos em animais com idade superior a 15 anos. Os tumores podem ocorrer em qualquer região do corpo, isoladamente ou em aglomerados. A cabeça, especialmente na região periocular e no pavilhão auricular, bem como os membros e a parte ventral do abdome são as áreas mais frequentemente afetadas (FOY et al., 2002).

Com relação à etiologia, existe forte evidência de envolvimento do papilomavírus bovino dos tipos I e II nos sarcoides equinos (CHAMBERS et al., 2003; TRENFIELD et al., 1985; WOBESER et al., 2010).

O tratamento do sarcoide equino é um desafio, por causa dos diferentes tipos de tumores e da relativa frequência de recidivas (BOGAERT, 2008). As opções terapêuticas usualmente empregadas incluem excisão cirúrgica, crioterapia, imunoterapia com vacina BCG humana, radioterapia, terapia com laser dióxido de carbono, hipertermia, uso tópico de 5-fluoracila e aciclovir, e quimioterapia intraneoplásica com cisplatina (HEWES et al., 2006; McCONAGHY et al., 1994; STADLER, 2011; THEÓN et al., 1993). A maioria dos protocolos terapêuticos tem resultados variáveis quanto aos índices de cura e recidiva (CREMASCO; SIQUEIRA, 2010).

O clorobutanol (1,1,1-trichloro-2-metil-propanol) é um álcool obtido pela reação de acetona e clorofórmio, usualmente empregado como preservativo de preparações farmacêuticas. Apresenta propriedade anestésica local, ação antisséptica e efeito quimioterápico contra papilomatose bovina e canina, atuando também no sistema nervoso central, com efeito hipnótico (BRITO, 2004; SANTIN, 2004; SILVA et al., 2004; VIANNA, 1973; 1996).

O mecanismo de ação do clorobutanol contra o papilomavírus ainda não foi adequadamente descrito, porém esse fármaco atua no metabolismo celular inibindo a replicação viral, possivelmente aumentando a resposta imunológica ou a síntese de interferon. Foi demonstrado que, em média, os papilomas desaparecem após 45 dias da aplicação, normalmente sem problemas de recidivas nos animais tratados (VIANNA, 1973; 1996).

Com base nesses dados, nas evidências da relação do papilomavírus bovino na etiologia do sarcoide equino (CHAMBERS et al., 2003; TRENFIELD et al., 1985; WOBESER et al., 2010), e na utilização do clorobutanol contra papilomas em bovinos e cães (BRITO, 2004; SANTIN, 2004; SILVA et al., 2004; VIANNA, 1973; 1996), o tratamento do sarcoide equino com o mesmo fármaco foi proposto por Alberton et al. (2002). Esses autores relataram a cura completa de um caso de sarcoide misto após seis injeções perilesionais, administradas a intervalos de 72 horas.

O objetivo do presente artigo é relatar os resultados do emprego da solução alcoólica comercial de clorobutanol a 50%, como tratamento único para equinos afetados por diversas formas de sarcoide.

Materiais e métodos

Foram tratados 11 cavalos adultos, seis machos e cinco fêmeas, sendo quatro da raça Quarto de Milha, três da raça Puro Sangue Inglês, um da raça Crioulo, e três animais sem raça definida, todos com diagnóstico de sarcoide equino firmado por exame histopatológico de material colhido por meio de biópsia excisional.

Os tumores foram classificados conforme proposto por Martens et al. (2000), como verrucoso, oculto, fibroblástico, nodular e misto. Os tumores do tipo verrucoso foram caracterizados por massa esbranquiçada, circunscrita, de superfície irregular, contendo projeções digitiformes. Já os do

tipo fibroblástico caracterizaram-se por massa tumoral ulcerada com aspecto de tecido de granulação, e aqueles do tipo oculto apresentavam áreas circulares de alopecia e rugosidade na pele, e os tumores nodulares por massa de formato regular, firmes e recobertas por pele normal. Ainda o do tipo misto apresentava características de mais de um tipo de tumor.

Além disso, para melhor descrição em termos de localização, as lesões foram denominadas únicas, regionais (mais de um tumor na mesma região do corpo), e generalizadas (vários tumores espalhados por várias regiões do corpo).

Após a limpeza e assepsia com álcool 70%, empregou-se solução de clorobutanol a 50% em álcool etílico, na dose de 1,0 mL para cada cm³ de volume do tumor, sendo realizadas por meio de injeção perilesional, (a intervalos de 72 horas). Quanto à frequência das aplicações, estas eram feitas em no mínimo três vezes e, se houvesse sinal de necrose tumoral, a terapia era suspensa; caso contrário, a terapia se estenderia em até seis aplicações. Em um animal que apresentava sarcoide oculto, além da injeção também foi realizada fricção do produto, sobre o tumor, por causa de sua característica plana. Nos animais que apresentavam lesões na região periorbital houve a necessidade de contenção física. Os animais foram submetidos à sedação com alfa2-agonistas adrenérgicos, especialmente aqueles que apresentavam lesões periorbitais, pois havia o risco de trauma oftálmico caso houvesse um movimento brusco. Os animais que apresentaram edema local e sinais de dor receberam anti-inflamatório não esteroide.

Resultados

Dos animais tratados, cinco deles (45,45%) apresentavam lesões únicas, sendo dois animais com tumores no pavilhão auricular, dois no pescoço, um com lesão num membro torácico e outro animal com tumor na região periorbital. Em três animais (27,27%) havia lesões regionais e outros três (27,27%) apresentavam distribuição tumoral generalizada.

Em alguns animais havia mais de um tipo de tumor, sendo que o sarcoide nodular foi o mais comumente observado, comprometendo oito cavalos.

Em cinco dos animais estudados, foram observados tumores do tipo fibroblástico, registrando-se ainda um paciente com sarcoide oculto e outro com o tipo verrucoso.

Em todos os animais tratados, a aplicação foi facilmente executada, verificando-se, contudo, leve reação tecidual após a primeira injeção, que acentuava-se após as injeções subsequentes.

Verificou-se que os tumores do tipo nodular em lesão única apresentaram alta susceptibilidade ao fármaco, pois em todos os casos, houve necrose tumoral em poucos dias, com recuperação completa em até três semanas, sendo necessárias geralmente apenas três doses. Observou-se cura após 30 dias no paciente acometido de sarcoide tipo plano, permanecendo como seqüela uma área de alopecia localizada.

Registrou-se cura completa do sarcoide em todos os cinco pacientes afetados por lesões únicas, bem como em um dos três animais afetados por tumores regionais e um dos três cavalos que apresentavam lesões generalizadas, totalizando 63,6% dos animais tratados. Os animais tratados foram acompanhados por até seis meses, e neste período, somente um dos animais que apresentavam lesões regionais apresentou recidiva.

Discussão

A localização dos tumores foi maior na cabeça, nas regiões periorbital e auricular, em conformidade com o relato de Wobeser et al. (2010), embora Brum et al. (2010), no Sul do Brasil, tenham verificado maior incidência nos membros. É possível que o manejo e o tipo de trabalho a que os cavalos são submetidos possam influenciar na localização desses tumores (WOBESER et al., 2010). Também têm sido relatadas prevalências diferentes para cada tipo de tumor de acordo com a região do corpo (SCOTT; MILLER Jr., 2003), podendo também estar associadas às variações geográficas (CREMASCO; SIQUEIRA, 2010). No presente estudo, foi verificado predominantemente o tipo nodular, ao contrário do observado por Brum et al. (2010) e Wobeser et al. (2010), ao relatarem maior prevalência da forma fibroblástica.

Quanto aos efeitos do clorobutanol, o processo inflamatório localizado provavelmente ocorreu

pelo efeito irritativo do álcool etílico utilizado como diluente. Em um dos cavalos, essa irritação tecidual causou claudicação moderada, possivelmente por inflamação na área tendinosa adjacente. Esse distúrbio cessou após o término do tratamento com o clorobutanol, em associação ao uso sistêmico de anti-inflamatório não esteroide. Essa observação motiva a busca por um diluente menos irritante, mas ainda assim a reação observada redundava em pequena monta se comparada ao trauma da excisão cirúrgica. Em nenhum dos animais estudados houve comprometimento da conjuntiva ou da córnea, pois o processo inflamatório provocado pelo clorobutanol ficou limitado à região imediatamente adjacente ao tumor, o que mostra a segurança da administração do clorobutanol na região periorbital. Outros tratamentos intralesionais, como a imunoterapia com BCG, além da reação local com edema, secreção purulenta e ulcerações, podem eventualmente desencadear febre e reação alérgica sistêmica.

Também, nesse sentido, drogas citotóxicas como o 5-fluorouracil e a cisplatina podem causar ulceração focal e inflamação (THÉON, 1993).

Nos animais acometidos por tumores únicos nas regiões do tronco, pescoço e periorbital, a administração foi de fácil execução e foi bem tolerada. Já nos pacientes afetados por lesões regionais e generalizadas, houve certa dificuldade nas administrações, além da necessidade de injetar grande volume total do fármaco em cada animal em único momento. Além disso, quando as administrações em vários pontos do mesmo animal somavam mais de 20 mL, verificava-se potencialização no grau de sedação dos animais previamente medicados com agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2, como xilazina e detomidina. Isso provavelmente ocorreu em virtude das propriedades hipnóticas do clorobutanol sobre o sistema nervoso central (VIANNA, 1973). Entretanto 30 a 60 minutos após as injeções, os animais já apresentavam níveis de consciência próximos à normalidade, e nenhum outro efeito sistêmico foi observado.

Quanto à eficácia do clorobutanol contra o sarcoid, o resultado mostrou-se satisfatório, pois o tratamento evitou a necessidade de exérese, o que é especialmente interessante quando o ato cirúrgico poderia comprometer a função palpebral. Esse é o caso dos animais com tumores na região periocular, em que muitas vezes a retração cicatricial pós-cirúrgica causa

deformidade palpebral, ocasionando ceratoconjuntivite secundária, podendo levar à necessidade de enucleação do bulbo ocular, por causa da necessidade da retirada de uma margem segura de pele, uma vez que a disseminação de células tumorais e partículas virais podem causar recidiva (MARTENS et al., 2001). Além disso, na terapia cirúrgica convencional, há relatos de que os bons índices de cura (80%) são observados em cavalos operados sob anestesia geral, com técnica operatória melhor aplicada, em comparação com a cirurgia praticada em estação (BROSTROM, 1995). Isso encarece e acrescenta o risco anestésico ao procedimento, quando comparado ao tratamento com clorobutanol.

Utilizando outras técnicas cirúrgicas, Carstanjen et al. (1997) obtiveram 62% de cura com laserterapia. Por sua vez, Klein et al. (1986) e Mompilé et al. (2001) lograram obter de 70 a 87% de recuperação, respectivamente, utilizando a criocirurgia. A ablação pelo laser causa dano cirúrgico menor que a técnica convencional, com índice de recidiva menor (CARR, 2006); no entanto, podem restar sequelas como grandes cicatrizes, alopecia e leucotriquia (CARSTANJEN et al., 1997; VINGERHOESTS et al., 1988). Adicionalmente, há ainda como desvantagem o custo do equipamento e importantes precauções a serem tomadas com a segurança no manuseio (PALMER, 1989). Como desvantagens a criocirurgia, além de também deixar cicatrizes, leucotriquia e alopecia, não deve ser empregada em tumores na região periocular, próximos a grandes vasos e nervos (KNOTTENBELT et al., 1995).

Em termos de porcentual de cura, o clorobutanol também teve eficácia comparável a de outros tratamentos medicamentosos como o uso tópico de aciclovir a 5% e 5-fluororacil, com sucesso acima de 65% relatado por Théon (1993) e Stadler (2011). No entanto, essas drogas foram empregadas diariamente por meses, o que torna o tratamento dispendioso e difícil de ser conduzido, principalmente em animais com múltiplos tumores.

Apesar de diminuir de maneira significativa o tamanho do tumor, o tratamento não surtiu efeito em um dos animais afetados por lesões regionais e em dois dos cavalos comprometidos por lesões múltiplas. Em estudo com laser CO₂, Carstanjen et al. (1997) também havia verificado maior predisposição à recidiva em animais com múltiplos tumores. Ainda assim, apesar de o clorobutanol não ter mostrado eficácia plena nesses casos, este

apresentou porcentual de cura semelhante ao das outras técnicas empregadas, podendo servir futuramente como adjuvante a outros métodos de tratamento.

Conclusão

A aplicação perilesional do clorobutanol foi eficaz, segura e de baixo custo para o tratamento de equinos com sarcoide. Estudos futuros com número maior de pacientes poderão elucidar melhor os efeitos do fármaco contra esse tipo de neoplasia em equinos.

Agradecimentos

Ao Ipeac-Unipar, pelo apoio financeiro.

Fontes de aquisição

a- Clorobutanol – Verruclin, Lab. Laborvet Ltda., Divisão Veterinária, Pinhais, Paraná.

Comitê de ética

Protocolo n. 0206/2003, do comitê de ética em pesquisa envolvendo experimentação animal, da Universidade Paranaense (Unipar).

Referências

ALBERTON, L. R. et al. Use of chlorbutanol in the treatment of mixed equine sarcoid – Case report. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v. 5, n. 2, p. 314-314, jul./ago. 2002.

BOGAERT, L. et al. Equine sarcoids – Part 2: Current treatment modalities. **Vlaams Diergeneeskundig tijdschrift**, v. 78, p. 62-78. 2008.

BRUM, J. S.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L. Aspectos epidemiológicos e distribuição anatômica das diferentes formas clínicas do sarcoide equino no Rio Grande do Sul: 40 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 839-843, out. 2010.

BROSTROM, H. A clinical and epidemiologic study in relation to equine leukocyte antigens (ELA). **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 36, p. 223-236, 1995.

CARR, E. A. Skin conditions amenable to surgery. In: AUER, J. A.; STICK, J. A. **Equine Surgery**. Elsevier Medicina, p. 309-320, 2006.

CARSTANJEN, B.; JORDAN, P.; LEPAGE, O. M. Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy – A retrospective study on 60 cases. **Canadian Veterinary Journal**, v. 38, p. 773-776, 1997.

CHAMBERS, G. et al. Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. **Journal of General Virology**, v. 84, p. 1055-1062, 2003.

CREMASCO, A. C. M.; SIQUEIRA, J. L. Sarcoide equino: aspectos clínicos, etiológicos e anatomopatológicos. **Veterinária e zootecnia**, n. 17, v. 2, p. 191-199, jun. 2010.

FOY, J. M. RASHMIR-RAVEN, A. M.; BRASHIER, M. K. Common equine skin tumors. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 4, p. 242-254, 2002.

HEWES, C. A.; SULLINS, K. E. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 10, p. 1617-1622, 2006.

KLEIN, W. R.; BRAS, G. E.; MISDORP, W.; STEERENBERG, P. A. Equine sarcoid: BCG immunotherapy compared to cryosurgery in a prospective randomized clinical trial. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, v. 21, p. 133-140, 1986.

KNOTTENBELT, D. C.; KELLY, D. F. Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. **In PRACTICE**, v. 17, p. 123-129, 1995.

MARTENS, A.; DEMOOR, A.; DEMEULEMEESTER, J.; DUCA-TELLE, R. Histopathological characteristics of five clinical types of equine sarcoid. **Veterinary Science**, v. 69, p. 295-300, 2000.

MARTENS, A.; DE MOOR, A.; DEMEULEMEESTER, J.; PEELMAN, L. Polymerase chain reaction analysis of the surgical margins of equine sarcoids for bovine papilloma virus DNA. **Veterinary Surgery**, v. 30, p. 460-467, 2001.

McCONAGHY, F. F.; DAVIS, R. E.; HODGSON, D. R. Equine sarcoid: a persistent therapeutic challenge. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 16, n. 8, p. 1022-1031, 1994.

- MOMPIÉ, J.; AGUILAR, F. G.; MANSO, N. L. Tratamiento crioquirúrgico del sarcóide equino. **Revista Producción Animal**, v. 13, n. 2, p. 65-66, 2001.
- PALMER, S. E. Clinical use of carbono dioxide laser in na equine general surgery practice. In: **Proceeding... ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRATICIONERS**, v 35. p. 319-329, 1989.
- RAMOS, A. T. et al. Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. **Ciência Rural**, v. 38, n. 1, p. 148-154, jan./fev. 2008.
- SANTIN, E.; BRITO, L. A. B. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros: comparação de diferentes tratamentos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 5, n. 1, p. 39-45, jan./mar. 2004.
- SAVAGE, C. J. **Segredos em medicina em equinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 80-92.
- SILVA, L. A. et al. Eficiência da repetição de diferentes protocolos de tratamentos para papilomatose bovina. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia – PUC-RS**, v. 11, n. 1, p. 153-165, 2004.
- SCOTT, D. W.; MILLER Jr., W. H. **Equine dermatology**. St Louis: Saunders, 2003.
- STADLER, S. Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. **Veterinary Record**, p. 168-187, 2011.
- THÉON, A. P. et. al. Intratumoral chemotherapy with cis-platin in oily emulsion in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 15, p. 261- 267, 1993.
- TRENFIELD, K.; SPADBROW, P. B.; VARSELOW, B. Sequences of papillomavirus DNA in equine sarcoids. **Equine Veterinary Journal**, v. 17, p. 449-452, 1985.
- VIANNA, C. H. M. Contribuição ao tratamento da Papilomatose bovina. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, n. 6, p. 12-13, 1996.
- VIANNA, C. H. M. Tratamento da papilomatose canina pelo 1.1.1.tricloro 2-metil 2-propanol. **Arquivos de Biologia e Tecnologia**, v. 16, p. 89-91, 1973.
- VINGERHOETS, M.; DIEHL, M.; GERBER, H.; STORNETTA, D.; RAUSIS, C. Treatment of equine sarcoid by CO₂ laser. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, v. 130, p. 113-126, 1988.
- WOBESER, B. K.; DAVIES, J. L.; HILL, J. E. Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51 n. 10, p. 1103-1108, 2010.

Recebido: 19/07/2012

Received: 07/19/2012

Aprovado: 23/10/2012

Approved: 10/23/2012