

Associação de tartarato de ketanserina e asiaticosídeo (Regepil®) em ferida cutânea extensa de um cão

Relato de Caso vencedor do Programa de Incentivo ao Aperfeiçoamento Clínico – 2023

Saulo de Oliveira Gervásio

MV. Acadêmico do Programa de Residência em Área Profissional da UFG

Luciano Marra Alves

Médico Veterinário, MSc.do HV/EVZ/UFG

Rosângela de Oliveira Alves Carvalho

Professora Titular de Clínica Médica da EVZ/UFG

Introdução

O manejo de feridas é um dos temas mais antigos em medicina e medicina veterinária, contudo se encontra em constante evolução. O entendimento atual é que a cicatrização de feridas não é um ato único, mas sim resultado de quatro diferentes processos orgânicos: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Arribas-López, *et al.*, 2021). Estes fatores não são estáticos ou com uma sequência pré-determinada, mas sim ocorrem, geralmente, de maneira simultânea, em que não se é possível determinar quando um processo termina e quando outro se inicia (Davidson, 2015).

No que concerne ao processo cicatricial discute-se a realização ou não de suturas. Notoriamente os ferimentos em que os bordos não são aproximados por meio de suturas, ou seja, em que há o fechamento por segunda intenção, o tempo de cicatrização é maior, pois haverá elevada necessidade de reepitelização local (Balsa & Culp, 2015). Para haver cicatrização de uma ferida em que as margens não são coaptadas, é preciso a formação transitória de tecido de granulação, que será formado por múltiplos vasos, fibroblastos e colágeno, exercendo funções proteção, contração da ferida e suporte para novas células, para posterior substituição por tecido epitelial (Karayannopoulou, *et al.*, 2015).

O caso relatado trata-se de uma ferida ampla, causada por fatores não completamente elucidados, em que se fazia impraticável o fechamento primário/cirúrgico devido à intensa perda tecidual. Diante

disto houve a escolha pela realização do tratamento tópico por segunda intenção. Desde o princípio estava claro que o processo cicatricial seria longo e custoso, tanto em termos financeiros como de cuidados diários. Diante disto, procurou-se fármacos adjuvantes ao tratamento que pudessem de alguma forma abreviar o processo. Assim, optou-se pela escolha da associação de ketanserina e asiaticosídeo, produto de denominação comercial Regepil® (Ourofino Saúde Animal – Cravinhos/SP).

A ketanserina é um fármaco antagonista de receptores serotoninérgicos do tipo 5HT-2. Este receptor, presente na pele, por consequência em feridas, está associado a uma série de fatores inflamatórios, como o fator nuclear kappa B (NF-κB), promovendo a vasoconstrição e o estímulo a migração leucocitária local (Jacobsen, 2017). Sabendo dos efeitos serotoninérgicos na ferida, e que a ketanserina irá se opor a estes efeitos, seu uso produzirá vasodilatação local, imunomodulação e redução da inflamação; efeitos benéficos à cicatrização (Gupta *et al.*, 2022). Estudos ainda apontam que a ketanserina tem seu uso mais indicado em feridas geradas por queimaduras (Sadiq *et al.*, 2018).

Asiaticosídeo é o nome dado ao extrato da planta *Centella asiatica*, pertencente a família *Apiaceae* que pode ser encontrada nas regiões tropicais da Ásia, Oceania, África e Américas (Brylka *et al.*, 2014). É conhecida há muito tempo pela humanidade, sempre sendo referenciada em diversas culturas nativas pelo seu potencial cicatrizante. Esta ação é tão notória que é inclusive apontada pela Organização Mundial da Saúde como uma planta medicinal (World Health Organization, 1999). São apontados efeitos antimicrobianos, antioxidantes, anti-inflamatórios. Seu fator cicatrizante reside principalmente no estímulo à síntese de colágeno por meio da liberação de fator de crescimento-β1. A liberação de colágeno tem papel na proliferação de vasos sanguíneos, surgimento de tecido de granulação, hemostasia e reepitelização (Arribas-López *et al.*, 2022).

Descrição

No dia 11 de julho de 2023 foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Goiás (HV/EVZ/UFG) uma paciente canina, fêmea, de dois anos e meio, não castrada, da raça pastor alemão, pesando 26 quilos. Os responsáveis pela cadela informaram o surgimento de ferida na região direita do corpo, com evolução aproximada de 10 dias. Ainda, relataram que se iniciou com edema local e progressão para ampla necrose. Estavam fazendo uso de amoxicilina, sem prescrição, por três dias, em intervalo de 12 horas, não sendo observada melhora do quadro. Não havia queixas adicionais, a paciente apresentava normorexia, normodipsia, normoúria e normoquesia.

Ao exame físico foi observada extensa área de perda de integridade cutânea, abrangendo face e estendendo-se para pescoço, tórax e região proximal de membro torácico, todas as lesões abrangendo apenas o antímero direito. As lesões eram caracterizadas por perda de integridade tecidual, ressecamento, fácil epilação e escurecimento. Durante a manipulação da ferida ainda foi perceptível a presença de leve secreção purulenta e a ausência de sangramento local, fatores sugestivos de inviabilidade tecidual. A paciente apresentava-se apática e com desidratação estimada em 6%.

Diante do quadro, as principais suspeitas diagnósticas foram a de ferimento devido à queimadura, maus tratos ou necrose resultante de acidente por aranha marrom. Todas as suspeitas diagnósticas sem possibilidade de confirmação por exames complementares. Foram solicitados exames laboratoriais, com coleta de amostras sanguíneas para realização de hemograma, ALT, proteína sérica total e creatinina. Todos os exames apresentaram valores dentro dos limites de referência, à exceção do aumento de proteínas totais (9,2g/dl, referência até 8,0g/dl) e leve presença de agregados plaquetários.

Como terapêutica, foi preconizado o debridamento cirúrgico para a retirada de todo o tecido inviável e encaminhamento da paciente para a internação para a realização de analgesia, antibioticoterapia, reidratação e manejo da ferida. Foi realizada ampla tricotomia de toda a margem da ferida, seguida da realização do debridamento até que houvesse sangramento das bordas e do leito da ferida como sinal de viabilidade tecidual. Após a retirada de todo o tecido necrótico, verificou-se o comprometimento da cápsula da articulação escápulo-umeral direita, foi realizada então a rafia desta com fio de polidioxanona em padrão simples contínuo (Figura 1).

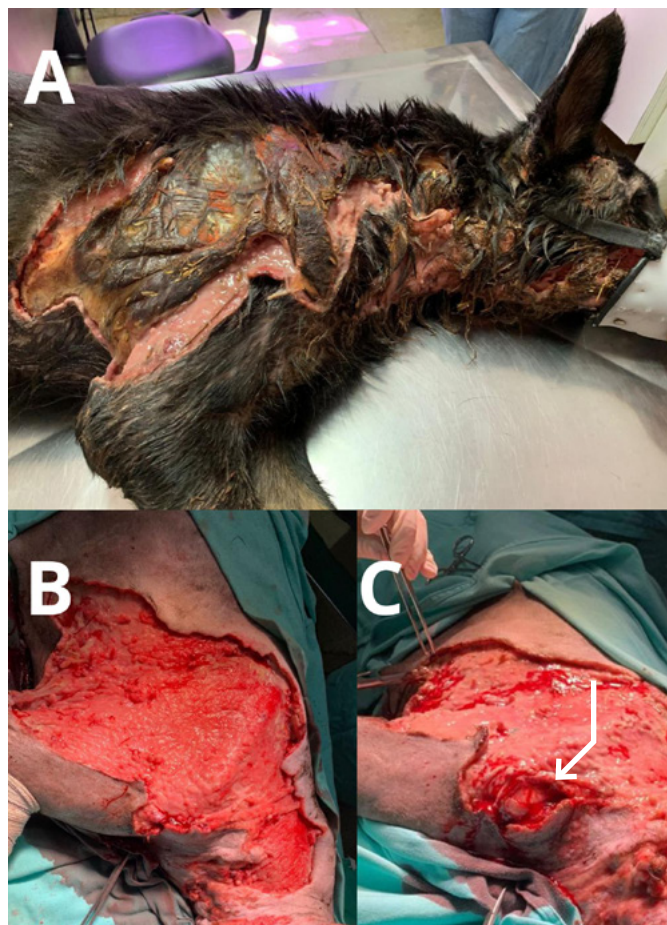


Figura 1 - Cadela, Pastor Alemão, 2,5 anos, 26 Kg. Em A, momento da admissão, ferida antes do debridamento; após o debridamento cirúrgico (B) e em C, detalhe da cápsula articular lesionada (seta). Fonte: HV/EVZ/UFG

Para uso no pós-operatório imediato foram prescritos dipirona (25 mg/Kg TID), meloxicam (0,1 mg/Kg SID) e morfina (0,3 mg/Kg QID) para analgesia e uso anti-inflamatório, por sete dias. A reposição hídrica foi realizada com solução de ringer lactato (130 ml/h/24h). Para controle e profilaxia de infecções foi realizado o uso de ceftriaxona (25 mg/Kg BID) por 21 dias. A ferida se encontrava com alto grau de secreção e ainda existia a necessidade de debridamento em menor escala. Diante disso optou pela realização de curativos contendo um meio que fosse ao mesmo tempo absorvente e que realizasse o debridamento químico e físico, assim, o açúcar foi eleito para este primeiro momento de cuidados para com a ferida.

A aplicação tópica de açúcar foi mantida por 48 horas, sendo que ao final deste período foi possível constatar a formação de abundante tecido de granulação e ausência de tecidos desvitalizados. Entretanto, o açúcar é um produto de difícil manejo, exigindo limpeza da ferida a cada duas horas. Sendo assim, diversas opções terapêuticas foram pleiteadas, sendo escolhido o Regepil®. A escolha desta medicação considerou a efetividade dos princípios ativos, praticidade e facilidade de utilização.

A aplicação foi realizada a cada 12 horas, espalhando o produto uniformemente por toda a ferida e deixando secar por cerca de dois minutos antes da realização do curativo. Em todas as ocasiões foi realizada a limpeza prévia da ferida com solução fisiológica a 0,9% e a aplicação de compressas e ataduras estéreis após a instilação farmacológica. O objetivo das compressas e ataduras foi o de absorção de secreções residuais e impedir a automutilação.

Após uma semana do início do tratamento, houve melhora significativa do aspecto visual da ferida, com tecido de granulação em todo seu leito, bordos viáveis e ativos, além de grande contração cicatricial, reduzindo de maneira significativa o tamanho da ferida original. A cápsula articular que havia sido afetada cicatrizou completamente, mesmo com a deiscência das suturas (Figura 2).



Figura 2 - Cadela, Pastor Alemão, 2,5 anos. Aspecto da ferida após uma semana de tratamento (A); detalhe da face após 1 semana (B);

Evolução após 1 mês de tratamento com Regepil® (C); e após 40 dias de tratamento (D). Fonte: HV/EVZ/UFG

Após 45 dias de tratamento, houve grande redução da ferida original, optando-se então por nova intervenção cirúrgica visando realização de aproximação final dos bordos teciduais. Logo após a realização dessa, foi constatada excessiva tensão nas suturas, havendo ainda pontos de necrose tecidual. Sete dias após este segundo procedimento, 52 relativos à admissão da paciente, houve soltura completa de todos os pontos de sutura. Mais uma vez foi realizada divulsão, mais ampla, do tecido subcutâneo para a redução da tensão entre as margens. Dois dias após esta terceira intervenção foi notada contaminação das margens cirúrgicas e ampla necrose local (Figura 3A, 3B e 3C). Diante de tais complicações, foi necessário retornar o uso de ceftriaxona (25 mg/Kg BID) para controle da infecção local. Após uma semana, todo o tecido necrosado foi retirado e continuou-se com o tratamento de primeira escolha, Regepil®. Diante dos excelentes resultados prévios, optou-se pela não realização de mais intervenções cirúrgicas e manejo da ferida apenas com o uso desta medicação.



Figura 3 - Cadela, Pastor Alemão, 2,5 anos. Aspecto da ferida no pós-operatório imediato (A); complicação do primeiro procedimento cirúrgico com deiscência (B); complicações do segundo procedimento cirúrgico com contaminação e necrose (C); momento da alta médica, após retorno ao tratamento com Regepil® (D). Fonte: HV/EVZ/UFG

Após três meses de tratamento a paciente recebeu alta, ainda com a prescrição do tratamento tópico para ser feito no ambiente domiciliar (Figura 3D). Ao longo de todo o tratamento, foram realizados hemogramas e exames bioquímicos de ALT e creatinina, que foram comparados com os valores obtidos antes da terapêutica, constatando assim a ausência de efeitos adversos de todos os fármacos utilizados.

Discussão:

O manejo de feridas extensas torna-se ainda mais desafiador quando a sua etiologia não é claramente estabelecida, pois torna complexa a definição de um protocolo terapêutico mais adequado ao paciente.

O loxocelismo, uma das suspeitas clínicas iniciais, é uma condição de difícil diagnóstico quando não se encontra o agente inoculante (aranha marrom), presume-se então o diagnóstico com base nas características da lesão e na epidemiologia local (Juckett, 2013). Considerando a data de início da sintomatologia até a busca pelo atendimento médico veterinário não seria possível o diagnóstico para detecção do antígeno por meio de exame de ELISA. Os aspectos macroscópicos da lesão tornam o loxocelismo uma das possibilidades etiológicas, contudo vale ressaltar que as lesões em região de pescoço e face não se conectavam com a da região do tórax, característica não relatada até o momento para lesões provocadas por aranha marrom, que geralmente formam uma única lesão (Lopes *et al.*, 2020).

Quanto às outras possibilidades etiológicas (traumas de origem antrópica e queimaduras), estas não puderam ser confirmadas, pois os responsáveis, a todo momento, negavam ou forneciam respostas evasivas quando indagados. Mesmo com o prognóstico favorável para o animal e ausência de alterações laboratoriais graves, os responsáveis optaram pela eutanásia da paciente. Visando o bem-estar animal, o (HV/EVZ/UFG) apresentou a possibilidade de doação da paciente, o que foi prontamente aceito por meio da assinatura de Termo de Doação.

O tratamento preconizado para lesões tão extensas e necróticas inclui o debridamento, limpeza e retirada de todo tecido inviável (Buote *et al.*, 2022). O debridamento inicial no presente caso foi essencial, pois reduziu a infecção local, permitiu a livre drenagem de conteúdos, além de permitir a aplicação de medicações tópicas.

Em concordância com o que é recomendado pela literatura pertinente, o uso do açúcar deve ocorrer nos momentos iniciais da cicatrização, entre as fases de inflamação e início de reparo. Sua ação é tanto mecânica como física no debridamento. Terá ainda efeito osmótico, responsável por sua ação antibacteriana (Balsa & Culp, 2015). Entretanto, o açúcar não pode permanecer em contato com a ferida por mais do que duas horas, pois a partir deste período favorece crescimento bacteriano (Oryan *et al.*, 2019).

Além de não poder ser utilizado em todas as fases do processo cicatricial, o açúcar apresenta a desvantagem de ser um produto de difícil aplicação e manejo.

Os critérios para a escolha da nova medicação foram o de efetividade, facilidade e possibilidade de uso em todas as fases da cicatrização. Dentre todas as escolhas propostas, o Regepil® foi o único que atendeu a todos os requisitos.

Conforme a literatura, a grande parte dos efeitos benéficos desse medicamento somente pode ser mensurada de forma adequada por meio de análise biomolecular, contudo, os efeitos macroscópicos, objetos deste relato, são o resultado das ações microscópicas do fármaco. Foi evidente, durante todo o período de uso, a eficácia do fármaco, sendo inclusive superior ao uso de técnicas cirúrgicas reconstrutivas, mesmo em presença de contaminação local.

Conclusões:

O Regepil® é um fármaco muito eficaz em todas as fases de cicatrização, pois foi utilizado antes e após as intervenções cirúrgicas. Houve intensa retração cicatricial, aumento exponencial de tecido de granulação saudável e, presumivelmente, redução do tempo total de cicatrização.

Referências Bibliográficas

- ARRIBAS-LÓPEZ, E. *et al.* The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients*, 2021.
- ARRIBAS-LÓPEZ, E. *et al.* A systematic Review of the effect of *Centella asiatica* on wound healing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, n. 19, 2022.
- BALSA, I. M.; CULP, W.T.N. Wound care. *Veterinary Small Animal*, p. 1049-1065, 2015.
- BRYLKA, W. *et al.* *Cetella asiatica* in dermatology: an overview. *Phytotherapy Research*, n. 28, p. 1117-1124, 2014.
- BUOTE, N. J. *et al.* Updates in wound management and dressings. *Veterinary Clinical Small Animal*, n. 52, p. 289-315, 2022.
- DAVIDSON, J. R. Current concepts in wound management a wound healing products. *Veterinary Small Animal*, p. 537-564, 2015.
- GUPTA, D.; KAUSHIK, D.; MOHAN, V. Role of neurotransmitters in the regulation of cutaneous wound healing. *Experimental Brain Research*, ed. 240, p. 1649-1659, 2022.
- JACOBSEN, S. Topical wound treatments and wound-care products. In: THEORET, Christine Theoret *et al.* *Equine wound management*. 3. ed.: Wiley & Sons, cap. 5, p. 75-103, 2017.
- JUCKETT, G. Arthropod bites. *American Family Physician*, v. 88, n. 12, 2013.
- KARAYANNOPOULOU, M. *et al.* Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, n. 28, p. 172-178, 2015.
- LOPES, P. H. *et al.* Clinical aspects, diagnosis and management of *Ixodes* spider envenomation: literature and case review. *Archives of Toxicology*, n. 94, p. 1461-1477, 2020.
- ORYAN, A.; ALEMZADEH, E.; MOSHIRI, A. Role of sugar-based compounds on cutaneous wound healing: what is the evidence? *Journal of Wound Care*, v. 28, n. 3, 2019.
- SADIQ, A. *et al.* The role of serotonin during skin healing in post-thermal injury. *International Journal of Molecular Sciences*, n. 19, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Selected medicinal plants*. 1. ed. Geneva: WHO Graphics 1999. 289 p. v. 1, 1999.

