

Tratamento de pitiose em égua gestante utilizando perfusão regional intravenosa com anfotericina b e dimetilsulfóxido*

Treatment of pythiosis in gestation mare using intravenous regional perfusion of amphotericin b and dimethyl sulfoxide

Armando de Mattos Carvalho,** Glauco José Nogueira de Galiza,*** Hugo Shisei Toma,*** Lázaro Manoel de Camargo,***
Thayanne Carolina Pereira Munhoz,**** Glaucia Denise Kommers*****

Resumo

Pitiose cutânea equina (PCE) é uma enfermidade descrita em todo território brasileiro, no entanto, são escassas as informações quanto ao tratamento e procedimento cirúrgico em éguas gestantes. Descreve-se um caso de PCE em uma égua com nove meses de gestação com histórico de trauma no membro pélvico esquerdo que evoluiu para lesão ulcerativa granulomatosa com presença de “*kunkers*”. Foi realizada excisão cirúrgica, seguida da cauterização e perfusão regional intravenosa (PRI) com 50 mg de anfotericina B (10 ml) diluído em solução dimetilsulfóxido (DMSO) 10% (6 ml DMSO em 44 ml de Ringer com Lactato). Após 14 dias da intervenção cirúrgica, nova PRI foi realizada. O diagnóstico de PCE foi confirmado através da avaliação histopatológica e imuno-histoquímica. A égua pariu um potro saudável após dois meses da intervenção cirúrgica e recebeu alta após a completa epitelização da ferida.

Palavras-chave: *Pythium insidiosum*, equino, gestação, perfusão regional intravenosa.

Abstract

Equine cutaneous pythiosis (ECP) is a disease described throughout the Brazilian territory, however there is little information regarding the medical treatment and surgery in pregnant mares. We describe a case of ECP in a mare with nine months of gestation with a history of trauma to the left pelvic limb that evolved into ulcerative granulomatous lesion with presence of “*kunkers*”. Surgical excision was performed, followed by cauterization and intravenous regional perfusion (IRP) with 50 mg amphotericin B (10 mL) solution diluted in 10% dimethyl sulfoxide (DMSO) (6 mL DMSO in 44 ml of Ringer’s lactate). 14 days after the surgery, a new IRP was performed. The diagnosis of ECP was confirmed by histopathological and immunohistochemical evaluation. The mare gave birth to a healthy foal two months after the surgery and was discharged after complete epithelization of the wound.

Keywords: *Pythium insidiosum*, equine, pregnancy, intravenous regional perfusion.

Introdução

Pitiose cutânea equina é uma doença infecciosa piogranulomatosa causada pelo oomiceto aquático *Pythium insidiosum*. Para a contaminação é necessário o acúmulo de água em banhados e lagoas, presença de vegetação aquática além de temperaturas entre 30 e 40°C, onde o agente realiza seu ciclo reprodutivo formando zoósporos infectantes, que sofrem quimiotaxia para tecidos danificados (Mendoza et al., 1996). O pantanal brasileiro é a área com maior incidência de pitiose equina por causa da combinação de três fatores: clima quente, áreas alagadas e concentração de animais (Dos Santos et al., 2014).

Os sinais clínicos da pitiose cutânea são caracterizados por lesões ulcerativas piogranulomatosas, formando grandes massas teciduais ulceradas com bordos irregulares que drenam secreção serossanguinolenta, associadas a tratos fistulosos

preenchidos por material branco-amarelado irregular e firme denominado “*kunkers*”. O diagnóstico pode ser baseado na caracterização clínica das lesões cutâneas associado ao resultado histopatológico; entretanto, é necessária a sua confirmação através de exames complementares, dentre eles a imuno-histoquímica (Dória et al., 2014).

O tratamento da pitiose ainda é um desafio e a sua eficácia depende de fatores como tamanho, local e duração da lesão, imunidade e tipo de tratamento instituído. A excisão cirúrgica normalmente é combinada com imunoterapia, e ou administração sistêmica, intralesional e tópica de drogas antifúngicas (Dória et al., 2012).

A perfusão regional intravenosa (PRI) tem-se mostrado efetiva no controle das infecções ortopédicas em equinos, proporcionando

*Recebido em 20 de outubro de 2014 e aceito em 20 de julho de 2016.

**Médico-veterinário, docente da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Cuiabá (UNIC) – Rua Itália, s/nº, Jd. Europa, Cuiabá – MT, 78.065-428, Brasil. Autor para correspondência: armandodvm@gmail.com.

***Médicos-veterinários, docentes da Faculdade de Medicina Veterinária da UNIC – Rua Itália, s/nº, Jd. Europa, Cuiabá – MT, 78.065-428, Brasil.

****Médica-veterinária, discente do Mestrado Acadêmico em Biotécnia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da UNIC, Rua Itália, s/nº, Jd. Europa, Cuiabá – MT, 78.065-428, Brasil.

*****Médica-veterinária, docente do Departamento de Patologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900. Brasil.

alta a concentração do fármaco no local e mantendo a sua concentração no plasma abaixo dos limites de toxicidade (Cruz et al., 2006). Há relato do sucesso terapêutico em 92% dos animais com pitiose cutânea localizada na porção distal dos membros de equinos tratados com a excisão cirúrgica seguida da PRI utilizando anfotericina B (Dória et al., 2012), e de 100% de sucesso de resolução em animais tratados com a excisão cirúrgica seguida da PRI utilizando anfotericina B associada ao dimetilsulfóxido (DMSO) (Dória et al., 2015).

Os relatos de pitiose em éguas gestantes são escassos, assim como os dados quanto às medidas terapêuticas possíveis sem o comprometimento da gestação. Em recente estudo há descrição da predisposição de éguas prenhes ao desenvolvimento de pitiose (Mosbah et al., 2012). No entanto, há descrição de apenas um relato de caso clínico de pitiose em égua gestante (Worster et al., 2000). Objetiva-se neste trabalho relatar o caso clínico de uma égua gestante com pitiose cutânea e os procedimentos terapêuticos instituídos.

Relato do caso

Foi atendida no Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade de Cuiabá (UNIC) uma égua sem raça definida, com sete anos de idade, nove meses de gestação, pesando 436 Kg, e histórico de lesão cutânea causada por trauma em cerca na região proximal lateral do metatarso do membro esquerdo. Também foi relatado que este animal habita pasto com áreas alagadiças. Foram realizados curativos da ferida na propriedade, além da administração de penicilina intramuscular, no entanto, não houve melhora do quadro clínico. Após 45 dias, o animal foi encaminhado a HOVET, onde foi notado edema da porção distal ao tarso do membro pélvico esquerdo. Durante o exame físico verificou-se lesão cutânea ulcerada, com bordas irregulares e secreção serossanguinolenta que acometia dois terços da região crânio lateral do metatarso esquerdo. Também foi notado presença de massas branco amareladas, firmes e irregulares, semelhante a corais “*kunkers*” (Figura 1). Na palpação transretal e avaliação ultrassonográfica do útero constatou-se período gestacional de aproximadamente nove meses e feto sem alterações. Na avaliação hematológica foi notada diminuição do hematócrito 30% (valor de referência entre 37-55%), e das proteínas plasmáticas totais 6.4 g/dL (valor de referência entre 6.5-8.0 g/dL), todos os outros valores aferidos encontravam-se dentro da normalidade (Meyer & Harvey, 1998). Foi instituído o tratamento diário com iodopovidona tópico 0,1% duas vezes ao dia. Baseado nestes dados optou-se pela imediata excisão cirúrgica da lesão cutânea seguida da PRI com anfotericina B e DMSO.

Para o procedimento cirúrgico a égua foi pré medicada com xilazina (0,5 mg/Kg IV) e após 10 minutos administrou-se quetamina (2 mg/Kg IV) associado ao diazepam (0,1 mg/Kg IV) na mesma seringa, seguido da infusão contínua de éter glicerilguaicol (50 mg/ml), quetamina (1 mg/ml), e xilazina (0,5 mg/ml) em uma taxa de infusão de 1 a 1,5 ml/Kg/hora. Durante a anestesia e recuperação anestésica, a égua foi suplementada



Figura 1: Massa branco amarelada, firme e irregular semelhante a corais “Kunkers”

com 10 a 15 l/minuto de O₂ pela narina. Após o posicionamento em decúbito lateral direito, foi realizado a anti-sepsia da ferida utilizando água, solução degermante de iodo polivinilpirrolidona, e álcool 70%. Na sequência, foi realizada hemostasia com torniquete de borracha, na região proximal à ferida (em relação ao tronco) e excisão cirúrgica da lesão cutânea, evitando exposição óssea ou penetração articular. Fragmentos da massa tumoral foram fixados em solução de formol a 10% e enviados para avaliação histopatológica e imuno-histoquímica. Foi realizado o afrouxamento do torniquete e hemostasia por termocauterização, seguido da recolocação do torniquete e punção da veia digital plantar comum com auxílio de escalpe 21, após sua tricotomia e antisepsia com álcool 70% (Figura 2).

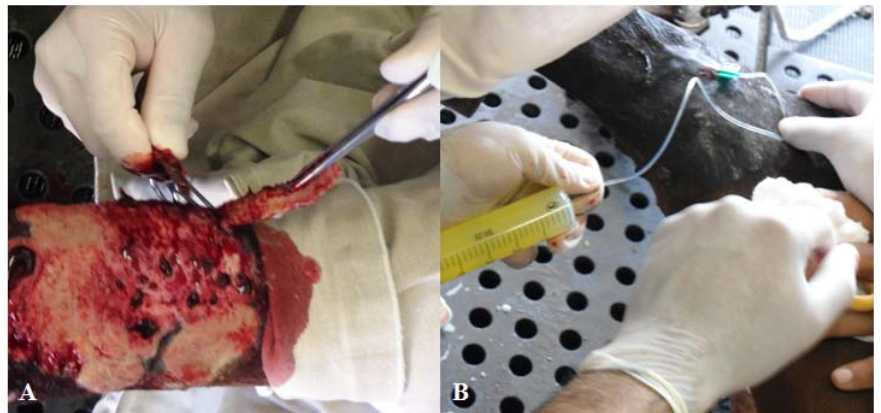


Figura 2: Debridamento cirúrgico de lesão ulcerativa granulomatosa localizada no metatarso do membro esquerdo (A), administração de anfotericina B associada ao dimetilsulfóxido (DMSO) durante perfusão regional intravenosa com auxílio de escalpe 21 G (B)

Após a punção venosa, realizou a PRI com 60 ml de solução contendo 10 ml de anfotericina B (5 mg/ml), 6 ml de DMSO (99,2%), e 44 ml de ringer com lactato (Dória et al., 2015). Esta solução foi completamente administrada ao longo de cinco minutos, sendo então o garrote mantido por mais 40 minutos. O torniquete e o escalpe foram retirados, e exerceu-se pressão manual sobre a veia canulada para a hemostasia. Após este procedimento, foi suspensa a infusão da anestesia total intravenosa, e foi realizada bandagem com algodão e ataduras na ferida, as quais eram retiradas a cada 48 horas, sendo o

curativo realizado apenas com iodo povidona tópico. Após 14 dias ainda era possível observar tecido de granulação com coloração vermelho-escuro, sendo então novamente instituída a perfusão regional intravenosa, só que neste momento realizada com animal sedado em estação com xilazina (0,5 mg/Kg IV).

O diagnóstico de pitiose cutânea foi realizado com base no exame histopatológico e impregnação pela Prata Metenamina de Grocott, na qual se observou uma dermatite piogranulomatosa e eosinofílica associada à presença de pseudo-hifas compatíveis com *Pythium insidiosum*. O diagnóstico foi confirmado pela análise imuno-histoquímica utilizando anticorpo anti-*Pythium insidiosum* segundo técnica descrita por Trost et al. (2009).

Cerca de dois meses após ter sido encaminhada ao HOVET a égua pariu um potro saudável, não sendo observada nenhuma irregularidade durante o trabalho de parto ou período pós-parto. A égua recebeu alta após a completa epiteliação da ferida que ocorreu após 90 dias da ressecção cirúrgica.

Discussão

A época de maior ocorrência de pitiose cutânea equina ocorre entre os meses de janeiro e março, que corresponde como maior índice pluviométrico na região do Pantanal e Cerrado Matogrossense (Dos Santos et al., 2014), dado compatível com o do caso clínico observado nesse relatado que foi encaminhado ao HOVET no mês de março.

Não há comprovação quanto à predisposição de equinos para o desenvolvimento da pitiose quanto à raça, sexo, e idade (Chaffin et al., 1995), entretanto há descrição da predisposição de éguas prenhes, em parte devido ao abdômen distendido que favorece o contato da região com os zoósporos aquáticos do *Pythium insidiosum* (Mosbah et al., 2012). No entanto no caso relatado há desenvolvimento da lesão cutânea na região do terço proximal do metatarso, não havendo correlação com a distensão abdominal relacionada à gestação.

O histórico de lesão de pele e o constante contato do animal com área alagada facilitaram a infecção e o direcionamento do diagnóstico de pitiose cutânea, já que para a contaminação é necessário o acúmulo de água em banhedos e lagoas, presença de vegetação aquática além de temperaturas entre 30 e 40°C, onde o agente realiza seu ciclo reprodutivo formando zoósporos infectantes, que sofrem quimiotaxia para tecidos danificados (Mendoza et al., 1996).

O histórico, a caracterização clínica e as alterações macro e microscópicas da ferida cutânea do caso relatado apresentavam semelhança com estudos prévios (Mendoza et al., 1996; Headley et al., 2004; Mosbah et al., 2012; Dos Santos et al., 2014). Fato este que consolida a relativa facilidade de diagnóstico em casos crônicos quando comparado a lesões cutâneas iniciais, que podem ser confundidas com enfermidades como habronemose, neoplasias, tecido de granulação exuberante, além de granulomas fúngicos e bacterianos (Dória et al., 2014).

A anestesia no último trimestre em éguas gestantes é considerada de risco, em parte devido ao comprometimento

da ventilação materna e da circulação devido ao peso adicional do útero gravídico (Muir & Hubbell, 2009). Entretanto a opção pela imediata intervenção cirúrgica, e terapia medicamentosa mostrou-se eficaz e sem efeitos deletérios a gestação e parturição ou viabilidade do potro. Vale ainda ressaltar que o rápido tratamento é essencial para a resolução das lesões (Mosbah et al., 2012), pois caso não tivesse sido tratado, o quadro clínico da égua atendida poderia evoluir para anorexia, perda de peso, e anemia, comprometendo assim a viabilidade do feto.

A PRI tem sido demonstrada como uma abordagem terapêutica efetiva no controle das infecções ortopédicas em equinos, mantendo alta a concentração do fármaco no local e níveis plasmáticos abaixo dos limites de toxicidade (Cruz et al., 2006). Há relato do sucesso terapêutico na utilização da excisão cirúrgica associada à perfusão regional arterial com miconazol em uma égua com cinco meses de gestação (Worster et al., 2000), no entanto neste caso também foram utilizados antifúngicos tópicos, iodeto de sódio sistêmico, antibióticoterapia sistêmica, e crioterapia, sendo assim difícil determinar o impacto da perfusão regional no membro com o antifúngico.

Assim como no presente relato de caso há descrição de sucesso terapêutico em casos de pitiose cutânea equina localizadas na região distal dos membros tratados com associação da excisão cirúrgica a PRI utilizando anfotericina B e DMSO (Dória et al., 2015), no entanto não há descrição do emprego desta terapia em éguas gestantes. Em tese, a anfotericina B sistêmica não deveria ser eficaz contra o *Pythium insidiosum*, já que este microorganismo não é um fungo verdadeiro e não possui ergosterol na membrana citoplasmática, o principal sítio de ação deste antifúngico. No entanto, a PRI deste fármaco possibilitou a retenção de concentrações elevadas no tecido, aumentando a eficácia terapêutica da anfotericina B, inclusive para microorganismos menos susceptíveis, como o *Pythium insidiosum* (Dória et al., 2012).

Vale ressaltar que outras terapias normalmente utilizadas para pitiose cutânea, como o iodeto de potássio, podem resultar em hipotireoidismo congênito em potros quando administrados durante a gestação. Enquanto que não há contra-indicação específica da utilização da Anfotericina B em éguas gestantes (Stewart, 2009), como no relato de caso em que foi utilizado com sucesso a PRI com a associação de anfotericina B e DMSO na égua no terço final da gestação, com ausência de malformações do potro.

Informações referentes a diferentes possibilidades terapêuticas e prognóstico relacionado com a pitiose cutânea em éguas gestantes são escassas. Da mesma forma que são raras informações quanto à viabilidade do procedimento anestésico e intoxicação fetal após o uso de drogas que são normalmente preconizadas no tratamento da pitiose equina. Este relato consta como a primeira descrição de tratamento de pitiose cutânea em égua gestante descrito no Brasil e certamente auxiliará quanto à decisão do protocolo terapêutico a ser adotado em novos casos de pitiose cutânea em éguas gestantes.

Referências

- CHAFFIN, M.K.; SCHUMACHER, J.; McMULLAN, W.C. Cutaneous pythiosis in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. v. 11, n. 1, p. 91-103, 1995.
- CRUZ, A.M.; RUBIO-MARTINEZ, L.; DOWLING, T. New antimicrobials, systemic distribution, and local methods of antimicrobial delivery in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. v. 22, p. 297-322, 2006.
- DÓRIA, R.G.S.; CARVALHO, M.B.; FREITAS, S.H.; LASKOSKI, L.M.; COLODEL, E.M.; MENDONÇA, F.S.; SILVA, M.A.G.; GRIGOLETTO, R.; NETO, P.F. Evaluation of intravenous regional perfusion with amphotericin B and dimethylsulfoxide to treat horses for pythiosis of a limb. *BMC Veterinary Research*. v.11, p. 1-7, 2015.
- DÓRIA, R.G.S.; FREITAS, S.H.; LINARDI, E.L.; MENDONÇA, F.S.; ARRUDA, L.P.; BOABAID, F.M.; VALADÃO, C.A.A.. Treatment of pythiosis in equine limbs using intravenous regional perfusion of amphotericin b. *Veterinary Surgery*. v. 41, p. 759-765, 2012.
- DÓRIA, R.G.S.; FREITAS, S.H.; MENDONÇA, F.S.; ARRUDA, L.P.; BOABAID, F.M.; FILHO, A.M.; COLODEL, E.M.; VALADÃO, C.A.A. Utilização da técnica de imuno-histoquímica para confirmar casos de pitiose cutânea equina diagnosticada por meio de caracterização clínica e avaliação histopatológica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v. 66, n.1, p. 27-33, 2014.
- DOS SANTOS, C.E.P.; UBIALI, D.G.; PESCADOR, C.A.; ZANETTE, R.A.; SANTÚRIO, J.M.; MARQUES, L.C. Epidemiological survey of equine pythiosis in the Brazilian pantanal and nearby areas: result of 76 cases. *Journal of Equine Veterinary Science*. v. 34, p. 270-274, 2014.
- HEADLEY, S.A.; JUNIOR, H.N.A. Equine cutaneous pythiosis: a report of four cases. *Ciência Rural*. v. 34, n.1, p. 289-292, 2004.
- MENDOZA, L.; AJELLO, L.; MCGINNIS, M.R. Infections caused by the oomycetes pathogen *Pythium insidiosum*. *Journal de Mycologie Medicale*. v. 6, p.151-164, 1996.
- MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. *Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998, 373 p.
- MOSBAH, E.; KARROUF, G.I.A.; YOUNIS, E.A.; SAAD, H.S.; AHDI, A.; ZAGHLOUL, A.E. Diagnosis and surgical management of pythiosis in draft horses: report of 33 cases in Egypt. *Journal of Equine Veterinary Science*. v. 32, p. 164-169, 2012.
- MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. *Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy*. 2. ed., Missouri: Saunders, 2009, 478 p.
- STEWART, A.J. *Respiratory Fungal Infections*. In: ROBINSON, N.E.; SPRAYBERRY, K.A. Current Therapy in Equine Medicine, 6 ed., Missouri: Saunders, 2009, p. 307-312.
- TROST, M.E.; GABRIEL, A.L.; MASUDA, E.K.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; KOMMERS, G.D. Aspectos clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos da pitiose gastrintestinal canina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v. 29, n. 8, p. 673-679, 2009.
- WORSTER, A.A.; LILLICH, J.D.; COX, J.H.; RUSH, B.R. Pythiosis with bone lesions in a pregnant mare. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v. 216, n. 11, p. 1795-1798, 2000.