

EXÉRESE DE NEUROFIBROSARCOMA ASSOCIADA A ELETROQUIMIOTERAPIA E USO DE MONOSSIALOGLANGLIOSÍDEO SÓDICO COMO ADJUVANTE NA REABILITAÇÃO DE MEMBRO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO: RELATO DE CASO

Milena Rodrigues¹
Rodrigo Casemiro Pinto Monteiro¹
Jordana Casemiro Pinto Monteiro¹
Caio Cavalcanti Balençuela¹
Caroline Marques da Silva¹
Simone Rodrigues Ambrósio¹
Élida Oliveira Thomaz¹
Thais Navarro²
Racquel Andrade Fernandes¹

RESUMO

O neurofibrossarcoma é descrito como um sarcoma de tecidos moles, caracterizado por um tumor maligno originado das bainhas de nervos periféricos. Atendeu-se no Hospital Veterinário da Universidade São Judas, um cão, Bernese Mountain, com sete anos de idade e pesando 41,5 kg, acompanhando um histórico de claudicação do membro torácico esquerdo há sete meses. Após avaliação clínica, associada a exames complementares de imagem, constatou-se a presença de atrofia em região escapular esquerda, dor profunda à palpação do membro, subjetivando uma neoformação em região axilar esquerda. Instituiu-se uma terapia analgésica com eletroacupuntura e laser, incorporada à administração de gabapentina por via oral. Em conjunto, foi solicitado um exame tomográfico da região cervical e escápulo-umeral esquerda. Após o tratamento inicialmente prescrito, não houve melhora clínica significativa, preconizando pela exérese cirúrgica, realização de eletroquimioterapia transoperatória e uma terapia de suporte com neuroprotetor (Sygen[®]) capaz de converter grupos motores inicialmente paralisados em ativos. O animal veio a óbito após 912 dias da realização da exérese cirúrgica, garantindo 182 dias a mais do que a média esperada para tal patologia.

Palavras-Chave: sarcoma, tumor, neuroprotetor, gangliosídeo, cães.

NEUROFIBROSARCOMA RESECTION ASSOCIATED WITH ELECTROCHEMOTHERAPY AND THE USE OF SODIUM MONOSSIALOGLANGLIOSIDE AS AN ADJUVANT IN POSTOPERATIVE LIMB REHABILITATION: CASE REPORT

ABSTRACT

Neurofibrosarcoma is described as a soft tissue sarcoma, characterized by a malignant tumor originating from the peripheral nerve sheaths. A seven-year-old Bernese Mountain dog weighing 41.5 kg was seen at the Veterinary Hospital of the Universidade São Judas, with a history of claudication of the left thoracic limb for seven months. After clinical evaluation, associated with complementary imaging exams, the presence of atrophy in the left scapular region, deep pain on palpation of the limb, and a neoformation in the left axillary region were found. An analgesic therapy with electroacupuncture and laser was instituted, incorporated to

¹ Universidade São Judas Tadeu. <https://orcid.org/0000-0003-0189-9604>

² Universidade de São Paulo. *Correspondência: thaisnavarr@gmail.com

the administration of gabapentin orally, together with a tomographic exam of the left cervical and scapulohumeral region. After the initially prescribed treatment, there was no significant clinical improvement, recommending surgical excision, a transoperative electrochemotherapy and a supportive therapy with a neuroprotector (Sygen®) capable of converting initially paralyzed motor groups into active ones. The animal died 912 days after the surgical excision, surviving 182 days longer than the expected average for this condition.

Keywords: sarcoma, tumor, neuroprotector, ganglioside, dogs.

EXÉRESIS DE NEUROFIBROSARCOMA ASOCIADA A ELECTROQUIMIOTERAPIA Y USO DE MONOSIALOGLICÓLIPIDO SÓDICO COMO ADYUVANTE EN LA REHABILITACIÓN DE MIEMBRO EN EL PERÍODO POSTOPERATORIO: REPORTE DE CASO

RESUMEN

El neurofibrosarcoma se describe como un sarcoma de tejidos blandos, caracterizado por un tumor maligno originado en las vainas de los nervios periféricos. Se atendió en el Hospital Veterinario de la Universidad São Judas a un perro de raza Bernese Mountain, de siete años de edad y con un peso de 41,5 kg, presentando un historial de claudicación en el miembro torácico izquierdo desde hacía siete meses. Tras la evaluación clínica, junto con exámenes complementarios de imagen, se constató la presencia de atrofia en la región escapular izquierda, dolor profundo a la palpación del miembro, lo que sugirió una neoformación en la región axilar izquierda. Se instauró una terapia analgésica con electroacupuntura y láser, junto con la administración de gabapentina por vía oral. Paralelamente, se solicitó un examen tomográfico de la región cervical y escápulo-humeral izquierda. Después del tratamiento inicialmente prescrito, no hubo una mejora clínica significativa, por lo que se recomendó la exéresis quirúrgica, la realización de electroquimioterapia transoperatoria y una terapia de apoyo con neuroprotector (Sygen®) capaz de convertir grupos motores inicialmente paralizados en activos. El animal falleció 912 días después de la exéresis quirúrgica, sobreviviendo 182 días más que el promedio esperado para dicha patología.

Palabras Clave: sarcoma, tumor, neuroprotector, gangliósido, perros.

RELATO DE CASO

As neoplasias primárias de nervos periféricos podem se originar das células de *Schwann*, recebendo a denominação de schwannomas benigno ou maligno, ou originar-se de fibroblastos do endoneuro ou epineuro, denominados neurofibroma ou neurofibrossarcoma (1). Classificado como um sarcoma de tecidos moles, o neurofibrossarcoma é definido como um tumor maligno mesenquimal, podendo se desenvolver em regiões distintas no organismo, todavia, se estabelece principalmente em localizações cutâneas e subcutâneas, nervos próximos ao sistema nervoso central, e ainda localizados no plexo braquial ou lombossacral (2; 3).

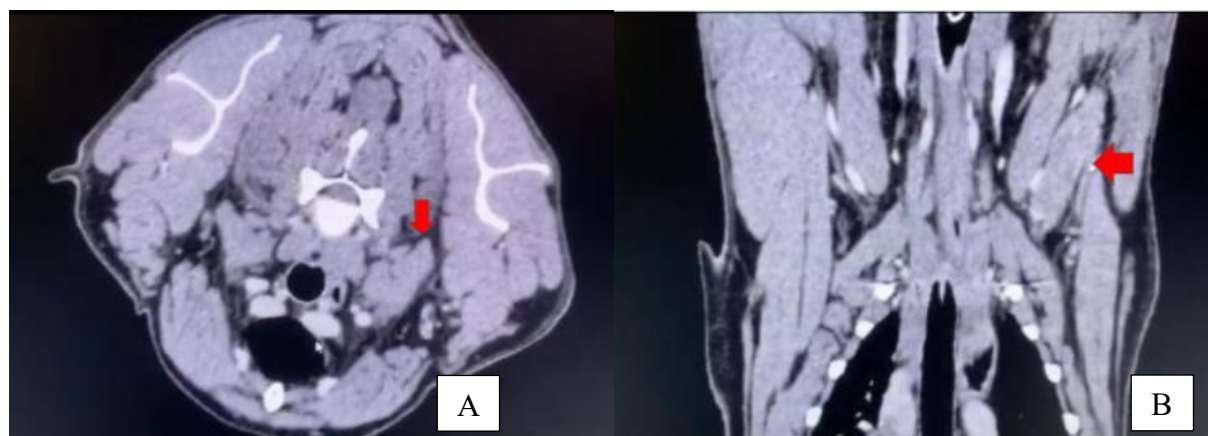
Estes tumores se apresentam macroscopicamente como formações de massas nodulares, espessamento verrucosos ou fusiformes, constatados por meio do exame clínico e complementares, como a radiografia, tomografia computadorizada e histopatológico (4) Os tumores malignos da bainha do nervo periférico são raros em cães (5) com incidência relatada de 0,5% a 2,0% de todos os tumores de pele destacando-se nos animais com idade média de 8,3 anos, não tendo predileção por raça ou sexo (6).

O tratamento descrito em literatura indicado para a resolução destas formações neoplásicas é a exérese cirúrgica (7). A utilização de um neuroprotetor como o monossialogangliosídeo, em casos de reabilitação neural, permite que o processo de recuperação seja facilitado, tendo em vista seu mecanismo de ação, que reduz a extensão do dano secundário, limitando a neurotoxicidade dos aminoácidos excitatórios e promovendo uma neuroplasticidade (8). Devido a sua ação neuroprotetora, o monossialogangliosídeo é capaz de converter grupos motores inicialmente paralisados em ativos (9).

Foi atendido no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade São Judas, um cão, Bernese Mountain Dog, com sete anos de idade e pesando 41,5 kg, acompanhado de um histórico de claudicação do membro torácico esquerdo há sete meses. Prosseguiu-se com o exame clínico rotineiro, onde durante palpação da musculatura em região escapular, notou-se uma atrofia moderada do membro, dor profunda responsiva ao toque e uma cervicalgia acentuada, com sensibilidade ao movimento de extensão. Durante o exame clínico locomotor, foi possível observar uma diminuição da propriocepção em membro torácico esquerdo, além de uma hiperreflexia ao passo. Foram solicitados exames complementares de imagem, como a radiografia, nas projeções: latero-lateral cervical, médio-lateral da articulação escápulo-umeral e úmero-rádio-ulnar; além do exame tomográfico de região cervical e escápulo-umeral esquerda.

O tratamento ambulatorial primário, se baseou em uma terapêutica conservativa na realização de três sessões de acupuntura/eletroacupuntura no local afetado, assim como a aplicação da laserterapia e suplementação com vitamina B12 por via oral. Posterior ao tratamento inicial, o animal apresentou melhora, com maior capacidade de apoio do membro, demonstrando menos dor, todavia, a ascensão na melhora do quadro não foi progressiva, quando, ao passar três dias após as sessões, os sintomas eram novamente manifestados. Consequente à terceira sessão, tornou-se necessária a instituição de gabapentina (7 mg/kg BID - duas vezes ao dia) por via oral até novas recomendações, associada ao carprofen por via oral (2,4 mg/kg SID - uma vez ao dia) durante 14 dias, para controle da dor.

Foi constatada a presença de uma formação radiopaca em região de escápula no exame radiográfico, adicionada a tomografia, a qual revelou achados condizentes com neoplasia de bainha neural, medindo aproximadamente 8,2 centímetros de comprimento, 3,0 centímetros de largura e 3,6 de altura, se apresentando com as características de uma massa amorfa, alongada, com margens regulares e limites bem definidos, notando extensão da formação para a região cefálica e para próximo do forame neural esquerdo da sétima vértebra cervical e primeira torácica. Por meio da avaliação tomográfica (Figura 1), foi possível observar nas imagens inclusas do tórax, a ausência de nódulos no parênquima pulmonar, sendo possível inferir a ausência de processos metastáticos. Após avaliação clínico-cirúrgica do quadro, juntamente com a análise dos laudos contidos nos exames de imagem, decidiu-se pela exérese cirúrgica do tumor, encaminhando o animal para realização dos exames pré-operatórios de rotina, sendo estes, o perfil hematológico e bioquímico, precedidos por jejum de sólidos por 8 horas e hídrico de 4 horas, assim como o eletrocardiograma; por ambos estarem de acordo com a conformidade fisiológica normal, o procedimento foi realizado.



Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

Figura 1. (A) Tomografia computadorizada da região torácica esquerda, evidenciando um aumento de volume em região axilar, caudal a veia braquiocéfálica esquerda e paralela ao linfonodo axilar esquerdo. (B) Tomografia computadorizada com vista dorsal da massa tumoral, evidenciando seu comprimento e espessura, localizando-se ventralmente e medialmente ao ombro.

O protocolo anestésico foi instituído com base na aplicação de Acepromazina (0,03 mg/kg), Midazolam (0,2 mg/kg) e Metadona (0,4 mg/kg) via intramuscular. Em seguida, foram administrados Propofol (2 mg/kg) e Cetamina (2 mg/kg) por via endovenosa, viabilizando a indução anestésica e o paciente foi mantido em fluidoterapia com ringer lactato a 5ml/kg/hora. A manutenção anestésica seguiu por meio do uso de Isoflurano diluído em O₂ a 100%, em circuito sem reinalação. Foi realizado bloqueio epidural torácico com Bupivacaína (0,5%) e durante transanestésico foi realizada a administração de Remifentanil (0,15 mg/kg/min).

O paciente foi posicionado em decúbito lateral esquerdo, com o membro direito relaxado e perpendicular em relação ao tronco. Com o auxílio de uma caneta dermatográfica estéril foi realizada a demarcação de onde seria a origem do neurofibrossarcoma, bem como seu direcionamento e, por conseguinte, a delimitação da incisão crânio-dorsal paralela a linha da espinha da escápula. Realizou-se incisão de cerca de 8 cm na região axilar e divulsão do tecido subcutâneo para identificação e remoção do linfonodo axilar. Em seguida, foram isolados os músculos braquiocéfálico e redondo maior e a ligadura dos vasos adjacentes, por transfixação, com fio *nylon 3-0* e ácido poliglicólico 3-0. A neoplasia foi ligada em suas extremidades e excisada com ampla margem de segurança, com aproximadamente 3 centímetros adjacentes aos bordos da neoplasia (Figura 2). Após a exérese do tumor, seguiu-se então para a realização da eletroquimioterapia no leito cirúrgico com máquina VetCP e bleomicina IV 15.000U, aguardando sete minutos para iniciar a aplicação dos impulsos elétricos (protocolo utilizado: 1300V/cm, 100M e 8 pulsos). A musculatura foi suturada com fio *nylon 2-0* em padrão de sutura simples contínuo, o tecido subcutâneo, reduzido, com fio *nylon 2-0* em padrão *Cushing* e, por último, a pele com *nylon 2-0* em padrão de sutura Wolf. Ao término do procedimento, a massa retirada foi encaminhada para análise histopatológica. No pós-cirúrgico realizou-se terapia analgésica, anti-inflamatória e antibiótica. Dez dias depois do procedimento o animal retornou para reavaliação e retirada dos pontos. Como auxílio no tratamento do paciente, foi instituído protocolo com o fármaco Sygen[®] (monossialogangliosídeo sódico - GM1), na dose de 100mg (5ml) a cada vinte e quatro horas, administrado por via intramuscular, sendo realizado por 60 dias.



Fonte: Arquivo Pessoal, 2021.

Figura 2. Após a realização das ligaduras dos vasos adjacentes, fez-se então a exérese da massa tumoral, com ampla margem de segurança.

Mediante resultado da análise histopatológica, caracterizou-se a neoformação como tumor maligno de nervo periférico, onde, pela microscopia foi possível caracterizar como uma proliferação neoplásica de aspecto lobular formando feixes celulares com arranjo randômico, com áreas exibindo disposição concêntrica. Observou-se ainda, múltiplas áreas de necrose de coagulação, e focos de infiltração em estroma peritumoral. As células neoplásicas foram caracterizadas como pleomórficas, predominantemente fusiformes, apresentando anisocariose moderada, com núcleos redondos e ovalados com nucléolos ora inconspícuos, ora proeminentes.

Em um levantamento retrospectivo, realizado sobre a casuística de sarcomas de tecidos moles realizado por Silveira *et al* (10) em um período de trinta anos, foi possível observar uma maior predominância das neoformações em cães em idades de 7 a 10 anos. Obteve-se ainda, a conclusão de que os cães sem raça definida foram mais acometidos (40%).

As terapias complementares se limitam ao exercer um papel resolutivo para a causa, tendo como exemplo a eletroquimioterapia. Esta técnica atua com base nos mecanismos da quimioterapia convencional, associada da eletroporação, a qual aumenta a permeabilidade das membranas plasmáticas celulares, favorecendo o transporte dos fármacos e diminuição da dosagem dos mesmos, minimizando os efeitos colaterais (11).

Em estudos realizado por Spugnini *et al.* (12) avaliou-se a utilização da eletroquimioterapia no leito cirúrgico concomitantemente à ressecção cirúrgica sem margens de segurança em 22 cães com sarcomas de tecidos moles em região de membros e tronco, com a aplicação de bleomicina por toda extensão tumoral com mais um centímetro de tecido adjacente, e pode-se obter uma remissão completa em mais de 90% dos cães, com média de tempo livre de doença de 730 dias, porém existem relatos de 90 dias até a apresentação da recidiva (13). O resultado obtido neste estudo traz evidências que corroboram com os resultados obtidos na associação da eletroquimioterapia no transcirúrgico do caso relatado. O prognóstico para cães com tumores malignos da bainha de nervo periférico é mau devido à sua localização, ao seu comportamento agressivo e a falta de resposta terapêutica (14).

A utilização da terapia neuroprotetora na clínica de pequenos animais ainda é pouco mencionada, contudo, algumas substâncias como antioxidantes, antagonistas dos canais de cálcio e opiáceos, são empregados nos tratamentos em que visam prevenir ou limitar as lesões no sistema nervoso, como as injúrias em medula espinhal (15). Com a incorporação do neuroprotetor Sygen[®] no protocolo terapêutico, tornou-se possível delimitar uma nova alternativa para o tratamento do paciente; se distinguindo da opção primária, a qual restringia a

resolução do caso por meio da amputação do membro. O emprego dessa terapia tornou-se essencial para a manutenção do membro acometido, por permitir uma reabilitação gradual, funcionalidade e conforto.

O animal do presente relato veio a óbito após 912 dias da realização da exérese cirúrgica por metástase e recidiva da neoplasia, porém, teve um aumento da expectativa de vida de aproximadamente 182 dias quando comparado aos estudos de Spugnini *et al* (12) aqui discutidos. O resultado da associação da eletroquimioterapia transcirúrgica e a aplicação do monossialogangliosídeo sódico – Sygen[®] – promoveram uma provável melhora no prognóstico e na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Hendrick MJ. Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ. Tumors in domestic animals. 5th ed. Ames: John Wiley & Sons; 2017. p. 142-75.
2. Daleck CR, De Nardi AB. Oncologia em cães e gatos. 2a ed. Rio de Janeiro: Rooca; 2016.
3. Liptak JM, Forrest LJ. Soft tissue sarcomas. In: Withrow SJ, Vail DM. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 4th ed. Saint Louis: Elsevier Saunders; 2007. p. 425-54.
4. Brehm DM, Vite CH, Steinberg S, Haviland J, Van Winkle T. A retrospective evaluation of 51 cases of peripheral nerve sheath tumors in the dog. J Am Anim Hosp Assoc. 1995;31:349-59.
5. Higgins RJ, Bollen AW, Dickinson PJ, Sisó-Llonch S. Tumors of the nervous system. In: Meuten DJ. Tumors in domestic animals. 5th ed. Ames: John Wiley & Sons; 2017. p. 888-9.
6. Caplan ER. Nervous system. In: Simon TK, Séguin B, editors. Veterinary surgical oncology. 3rd ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2012. p. 465-90.
7. Silva EO, Zanoni FP, Ferioli RB, Souza MSB, Santis GW. Tumor maligno da bainha de nervo periférico envolvendo raízes nervosas do terceiro segmento medular lombar em um cão. Semina Cienc Agrar. 2012;33(6):2397-402.
8. Fighera MR. Efeito do monossialogangliosídeo GM1 sobre as alterações comportamentais, euroquímicas e eletrográficas induzidas pelo ácido glutárico e nas defesas antioxidantes no SNC de ratos [tese]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2006.
9. Rodrigues D. Sygen[®], monografia do produto - monossialogangliosídeo sódico. São Paulo: TRB Pharma Indústria Química e Farmacêutica; 2012.
10. Silveira MF, Gamba CO, Guim TN, Bonel-Raposo J, Fernandes CG. Características epidemiológicas de sarcomas de tecidos moles caninos e felinos: levantamento de 30 anos. Rev Acad Cienc Agrar Ambient. 2012;10(4):361-5.
11. Horta RS, Lavallo GE. O câncer em pequenos animais. Cad Tec Vet Zootec. 2013;(70):9-11.

12. Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, Santini D, Dotsinsky I, Mudrov N, et al. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo*. 2007;21:819-22.
13. Rodrigues SES. Tumor maligno de bainha de nervo periférico mamário em cadela: relato de caso. [trabalho de conclusão de curso]. Areia (PB): Universidade Federal da Paraíba; 2022.
14. Silva EO, Zanoni FP, Ferioli RB, Souza MSB, Santis GW. Tumor maligno da bainha de nervo periférico envolvendo raízes nervosas do terceiro segmento medular lombar em um cão. *Semina Cienc Agrar*. 2012;33(6):2397-402.
15. Olby N, Jeffery N. Pathogenesis of diseases of the central nervous system. In: Slatter D, editor. *Textbook of small animal surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003. Cap. 77, p. 1132-47.

Recebido em: 08/10/2024

Aceito em: 01/04/2025