

## **SÍNDROME DA LISE TUMORAL INDUZIDA PELO USO DO FIROCOXIBE, EM CADELA ACOMETIDA COM CARCINOMA MAMÁRIO INFLAMATÓRIO: RELATO DE CASO**

*TUMORAL LYSIS SYNDROME INDUCED BY THE USE OF FIROCOXIB, IN A FEMALE DOG WITH INFLAMMATORY MAMMARY CARCINOMA: CASE REPORT*

**B. S. MOREIRA<sup>1</sup>, I. V. CARNEIRO<sup>2</sup>, D. P. PEREIRA<sup>3</sup>, S. M. L. FERNANDES<sup>4</sup>**

### **RESUMO**

Síndrome da lise tumoral é considerada uma emergência metabólica grave, caracterizada pela liberação de substâncias citotóxicas na circulação sanguínea, podendo acarretar acidose láctica, distúrbio eletrolítico e elevado risco de morte em um período de evolução relativamente pequeno. É considerada uma condição rara em pequenos animais e pouco relatada na literatura veterinária, principalmente quando associada à presença de neoplasmas sólidos. Este relato correlaciona o uso do antiinflamatório não esteróide firocoxibe, utilizado como base terapêutica na remissão da reação inflamatória neoplásica, com o desenvolvimento abrupto da síndrome da lise tumoral, em um paciente canino, da raça Schnauzer miniatura, acometido com carcinoma mamário inflamatório em estágio inicial.

**PALAVRAS-CHAVE:** Coxibe, Emergência oncológica, nefropatia, oncologia.

### **SUMMARY**

Tumor Lysis Syndrome is considered a serious metabolic emergency, characterized by the release of cytotoxic substances into the bloodstream, which can lead to lactic acidosis, electrolyte disturbance, and high risk of death in a relatively small clinical course. It is considered a rare condition in small animals, especially when associated with the presence of solid neoplasms. This report correlates the influence of the use of the non-steroidal anti-inflammatory firocoxib, used as a therapeutic base in the remission of the neoplastic inflammatory reaction, and as a consequence there was the abrupt development of the Tumor Lysis Syndrome in a canine patient of the miniature Schnauzer breed, with early inflammatory breast carcinoma.

**KEY-WORDS:** Coxib, nephropathy, oncology, oncologic emergency.

---

<sup>1</sup> HV-UFU. Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. E-mail: brunna\_moreira@hotmail.com

<sup>2</sup> HV-UFU. Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

<sup>3</sup> Médico veterinário autônomo. Pronto Socorro Veterinário. PSV.

<sup>4</sup> Médica veterinária autônoma. Pronto Socorro Veterinário. PSV.

## INTRODUÇÃO

A síndrome da lise tumoral (SLT) é descrita como uma emergência metabólica grave, desencadeada por massiva e aguda lise celular, com consequente liberação de ácido úrico, fósforo, potássio e cálcio na corrente sanguínea, capaz de prejudicar a homeostase e elevar o risco de óbito (CAIRO; BISHOP, 2004; DAVIDSON et al., 2004; MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

Pacientes com alta carga tumoral que, após quimioterapia, desenvolvem duas ou mais das seguintes anormalidades metabólicas: hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia, são classificados em SLT aguda (BICKERT; REILLY, 2004). Acidose metabólica e azotemia também são alterações comuns. Ao exame físico, esses indivíduos podem apresentar letargia, êmese, diarreia hemorrágica e choque (WALTERS et al., 2003).

Na Medicina Veterinária, a SLT é considerada de ocorrência rara e tem sido associada a tratamentos quimio ou radioterápicos de linfoma (LAIN; CARTER, 1988; VICKERY; THAMM, 2007) e após tratamento cirúrgico de hemangiossarcoma (CHOHAN; GREENE, 2009).

Queiroga (2005) e Clemente e colaboradores (2013), sugerem o uso de inibidores específicos para COX-2, como uma potente opção terapêutica para tratamento adjuvante de carcinoma inflamatório canino (CIM) em cadelas, cuja hipótese é fundamentada na redução da metastatização e redução da angiogênese tumoral.

O firocoxibe, um fármaco AINE inibidor seletivo da COX-2, tem sido utilizado na terapia de algumas neoplasias, tais como: carcinomas mamários e metástases pulmonares (DEL CASTILLO et al., 2010; SUÁREZ et al., 2010; MAGÁN; VÁZQUEZ, 2011), carcinomas de células de transição de bexiga (ACENÑA et al., 2009; LLAMAS, 2010) e hemangiossarcomas prostáticos (RAMOS et al., 2010).

Em relação à atuação do COX-2 no CIM, estudos apontam a presença de um fenótipo angiogênico que estimula a proliferação de vasos linfáticos sob estímulo da ciclo-oxigenase 2. Observou-se uma correlação entre um alto teor de imunomarcagem para COX-2 e para super-expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu receptor (VEGFR-2), nos quais, quando associadas, promove a multiplicação de vasos linfáticos, resultando na elevada função linfagiogênica e linfangiotropismo metastático, ambos presentes no carcinoma mamário inflamatório (CLEMENTE et al., 2013).

Este trabalho teve como objetivo relatar a ocorrência de síndrome da lise tumoral induzida pelo uso de firocoxibe, em cão acometido com carcinoma mamário inflamatório.

## RELATO DE CASO

Uma cadela, adulta, da raça Schnauzer Miniatura, acometida com neoplasia mamária, foi

encaminhada para o setor de pronto atendimento do Hospital Pronto Socorro Veterinário (PSV) na cidade Uberlândia – MG, apresentando sinais clínicos condizentes com descompensação hemodinâmica e choque. O tutor relatou prostração repentina, associado à dispnéia em poucas horas de evolução.

Ao exame físico a paciente apresentava prostração, fraqueza muscular, taquipnéia, taquicardia, mucosas hipocoradas, tempo de preenchimento capilar igual a quatro segundos, pulso fraco, hipotensão, saturação de oxigênio 82%, temperatura retal 36.4°C e temperatura periférica 27.7°C com  $\Delta T$  de 8.7°C.

Diante da gravidade da situação clínica, a cadela foi encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), para que fossem iniciadas as medidas de suporte à vida. Para estabilização da paciente procedeu-se com implementação de oxigenoterapia, recuperação volêmica, por meio de provas de carga à base de solução salina isotônica, suplementação de dextrose endovenosa, e antibioticoterapia de amplo espectro.

Além disso, exames laboratoriais foram solicitados, à exemplo de lactato sérico, glicemia, gasometria venosa e hemograma completo. Mediante resultados, foi constatado acidose láctica (pH 7.22, pO<sub>2</sub> 39.4, pCO<sub>2</sub> 12.4, HCO<sub>3</sub> 5.0, excesso de base -19.7), hiperlactatemia (16 mmol/L), hipoglicemia (29 mg/dL), anemia com sinais de regeneração (hemácias 2.13 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina 5.8g/dL; hematócrito 17.8%; anisocitose com policromatofilia e metarrubricito +++), além de leucocitose neutrofilica sem desvio para esquerda.

A terapia intensiva não foi capaz de causar resposta de estabilidade cardiovascular e hemodinâmica, e a paciente evoluiu para parada cardiorrespiratória, não responsiva aos ciclos de ressuscitação cardiopulmonar (RCP), declarando assim o óbito.

A cadela havia sido atendida há sete dias da data do óbito, sob queixa principal de crescimento acelerado (aproximadamente uma semana) de uma neoformação exsudativa em glândula mamária (M5 direita), arredondada, irregular, firme, hiperêmica, ulcerada, aderida, focal, dolorida, imóvel e com aproximadamente três centímetros de diâmetro.

Foi realizado o estadiamento clínico oncológico, de acordo com o sistema TNM (T: tamanho do tumor; N: metástase em linfonodo; M: metástase à distância), conforme proposto por Owem (1980). O paciente foi classificado em estágio 4, no qual foi observado metástase em linfonodo sentinela e não foram constatados focos de metástases à distância.

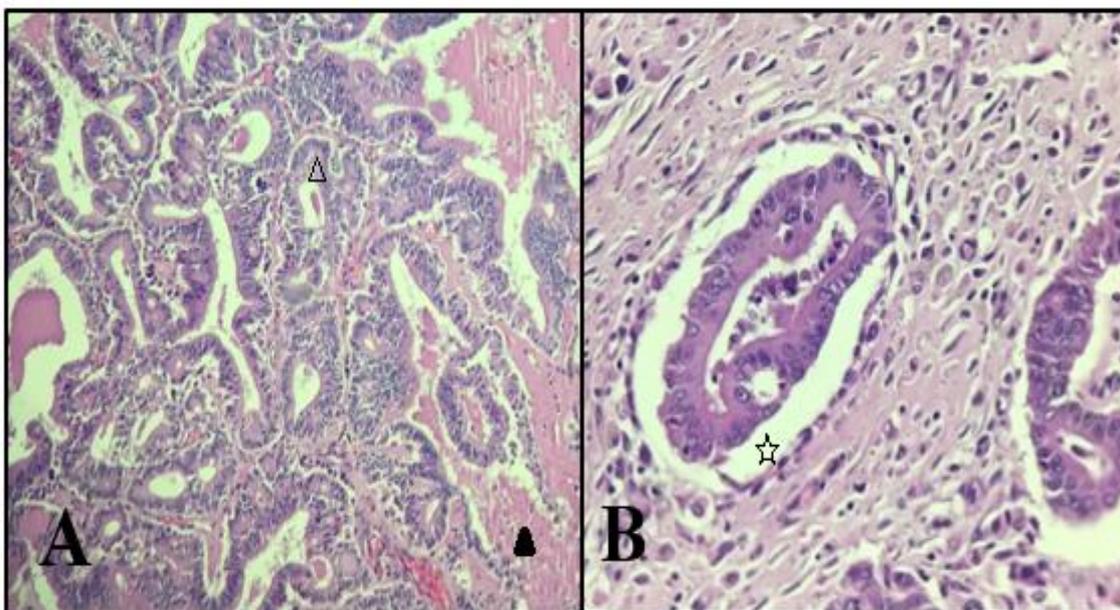
Os exames hematológicos [hemograma, albumina, creatinina sérica, ureia, alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e glicose sérica] encontravam-se dentro dos valores de normalidade para a espécie. A uroanálise indicou sinais de glomerulonefrite com proteinúria, cilindrúria moderada, densidade urinária igual a 1.028, e elevação da relação proteína/creatinina urinária (3.02). Ao exame ultrassonográfico, verificou-se: presença de

nefrolitíase direita, litíase vesical, com alteração morfoestrutural apenas no rim direito. Porém a paciente demonstrava-se estável e todos os parâmetros fisiológicos dentro da normalidade para a espécie.

Diante disso, optou-se pela realização da terapia medicamentosa visando a redução do processo inflamatório e exsudativo da neoformação, para a realização de biópsia incisional. O protocolo terapêutico foi constituído por cefalexina 20 mg/kg/VO/BID/7 dias, ômega 3 500 mg/VO/SID/30 dias, firocoxibe 5 mg/kg/VO/SID/5 dias, curativo tópico BID/ANR. Após o início da terapia, o tutor relatou melhora da condição clínica e bem-estar da

paciente, porém com descompensação abrupta no sexto dia, quando foi levada ao Hospital Pronto Socorro Veterinário.

À necropsia, o animal encontrava-se em bom estado físico. Notou-se redução de aproximadamente 50% do tamanho do tumor localizado na M5 direita, quando comparado ao exame físico inicial, além de cicatrização da ulceração. Ao exame histopatológico do fragmento mamário, foi constatada a presença de carcinoma mamário papilífero grau III, com extensa invasão linfática (Figura 1), além de metástase em linfonodo inguinal direito.



**Figura 1** – Microscopia da neoplasia mamária de cadela com síndrome da lise tumoral. [A] Destaca-se a presença de arranjos papilíferos e micropapilíferos (ponta de seta aberta), estroma fibroso escasso (ponta de seta fechada) (aumento de 10x). [B] Áreas de invasão linfática (estrela) (aumento de 40x). Coloração de Hematoxilina & Eosina.

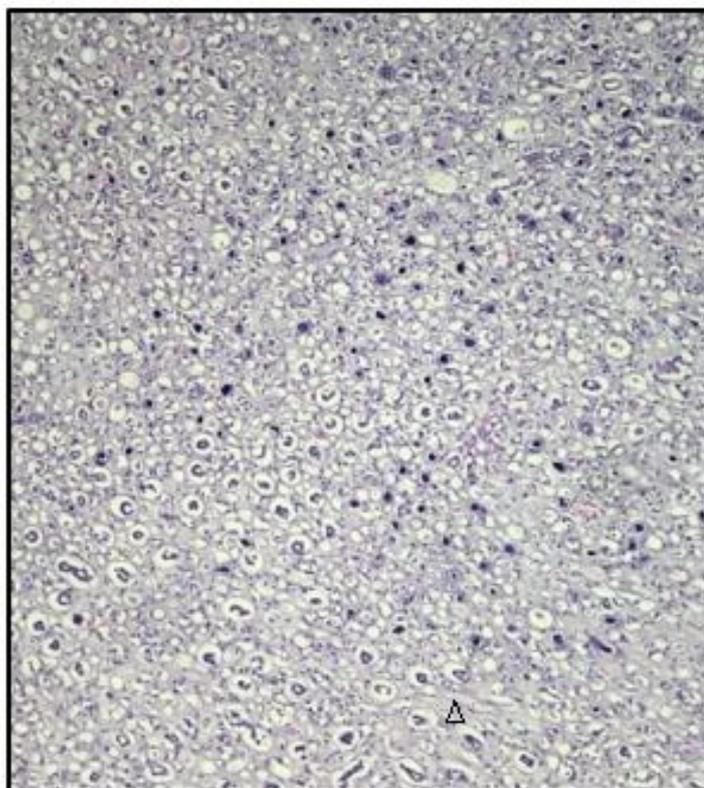
Observou-se também, proliferação de células com alto pleomorfismo nuclear, núcleos amplos, vesiculosos, nucléolo exuberante, com arranjos papilíferos e micropapilíferos, estroma fibroso escasso, presença de cistos, e numerosas figuras de mitose, caracterizando assim o carcinoma inflamatório.

Nos demais sistemas, a alteração de maior relevância foi constatada nos rins. Na macroscopia observou-se: assimetria renal (rim direito: 3.7 cm e rim esquerdo: 4.42 cm), rim direito de superfície irregular, aderência de cápsula, firme, parênquima irregular com áreas de perda de distinção córtico-medular, por vezes substituído por material firme esbranquiçado, e cortical com múltiplas áreas de infarto. Na pelve renal, observou-se ligeira dilatação com presença de estrutura

de aproximadamente 0.62 cm x 0.34 cm de diâmetro, irregular, duro, coloração acastanhada, localizado, condizente com urólito.

Ao exame microscópico do fragmento renal de ambos os rins, os achados corroboraram com um processo crônico de pielonefrite fibrinohemorrágica associado à nefrocalcinose e tireoidização renal (Figura 2). De maneira secundária, notou-se intenso quadro de hidronefrose, mesclando áreas de deposição de fibrina e amplos focos de necrose e esclerose glomerular, hemorragia subcapsular e agregados de macrófagos, além de ausência de características que demonstram malignidade na amostra.

Demais sistemas não apresentaram alterações macroscópicas.



**Figura 2** - Microscopia do fragmento renal de cadela acometida com síndrome da lise tumoral. Nota-se a presença de nefrocalcinose (ponta de seta aberta) e tireoidização renal (fase consolidada), com perda de arquitetura tecidual renal decorrente de intenso quadro inflamatório crônico ativo. (aumento de 5x). Coloração de Hematoxilina & Eosina.

## DISCUSSÃO

Em relação ao uso de inibidores de COX-2 em neoplasias mamárias, Queiroga e colaboradores (2007) apontam que o predomínio de COX-2 nessas neoplasias é de maior complexidade, pelo fato de sua grande variabilidade histológica, no qual 56% dos carcinomas mamários e 24% dos adenomas mamários são expressivos para COX-2, prevalecendo um predomínio em casos de tumores malignos.

Leon (2007) e McCann (2004) citam que as moléculas presentes na formulação do firocoxibe apresentam maior seletividade sobre COX-2, e menor para COX-1, cuja eficácia anti-tumoral é relativamente maior quando comparada aos AINE's tradicionais. O uso de firocoxibe na dose de 5mg/kg, foi capaz de induzir redução considerável no tamanho, reação inflamatória e exsudação tumorais, ratificando o que foi proposto em relação a sua eficácia anti-tumoral e na melhoria no bem-estar da paciente.

De acordo com Matiz e Vargas-Hernández (2016), existem vários fatores de risco desencadeantes para o estabelecimento da SLT, em destaque neoplasias com alta taxa mitótica, neoplasias sensíveis aos agentes quimioterápicos, e até mesmo lesão renal preexistente. Neste caso, a invasão linfática e a elevada proliferação celular localizada na estrutura do carcinoma mamário inflamatório, podem ter sido capazes de contribuir para a liberação maciça de metabólitos e células tumorais para a circulação sanguínea, quando fornecida a terapia adjuvante antiinflamatória.

Em humanos, observa-se um ligeiro aumento de manifestações da SLT em pacientes com tumores sólidos, com nefropatia prévia, urina ácida e oligúria (MICHALLET *et al.* 2005). A nefropatia crônica ocasionada por lítise do presente paciente não causou manifestação clínica e foi considerada um achado. Apesar de exames complementares demonstrarem alterações tais como glomerulonefrite, com proteinúria e cilindrúria moderadas, e elevação da razão proteína/creatinina urinárias, sugere-se um processo de compensação do rim contralateral, o qual se apresentava morfologicamente preservado, culminando em níveis normais de creatinina sérica. No entanto, é sabido que a doença renal atua como um grande fator de risco para o desenvolvimento da síndrome (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

Ademais, fosfatos liberados em grande quantidade na corrente sanguínea podem precipitar com o cálcio nos tecidos, na forma de fosfato de cálcio. Ao atingir os rins podem lesioná-los, levando à nefrocalcinose, como observado neste caso, e também à obstrução urinária nos túbulos renais coletores (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

Os principais mecanismos fisiopatológicos que ocorrem quando estabelecida a SLT, são: a presença de acidose láctica, ocasionada por apoptose celular maciça da massa tumoral, e a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), induzida pela liberação de citocinas pelas células mononucleares, o que pode justificar as alterações encontradas no leucograma do paciente. Considerada uma condição grave, pode evoluir para lesão

e falência renal, falência múltipla de órgãos, e óbito (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

Pacientes com neoplasias mamárias epiteliais em estágio 4, apresentam metástase em linfonodo sentinela e ausência de metástase à distância, com qual possibilita o estabelecimento do prognóstico, avaliação de sobrevida, e principalmente a escolha da terapia adjuvante (OWEN, 1980; HATAKA, 2004). No presente caso, o rápido curso de desenvolvimento da síndrome e malignidade neoplásicas, associado à má resposta ao tratamento emergencial, culminaram em um prognóstico reservado à desfavorável.

A tomada de decisão para a introdução do protocolo terapêutico em pacientes oncológicos deve ser iniciada com cautela em casos de nefropatias, mesmo que compensadas, e também ponderada como fator limitante quando em associação à neoplasias sólidas, especialmente naquelas em que há presença de sítios de distribuição linfática no tumor, como em casos de carcinoma inflamatório de mama. Sendo assim, quando iniciada a terapia com fármacos que induzem a remissão tumoral maciça, há elevado fator de risco ao desenvolvimento de SLT em cães.

## CONCLUSÃO

O uso de firocoxibe foi capaz de induzir a remissão da reação inflamatória tumoral, e consequente no desenvolvimento de quadro agudo de síndrome da lise tumoral, nesse paciente nefropata portador de carcinoma mamário inflamatório.

## REFERÊNCIAS

ACEÑA, M. C.; TORRES, D.; PACÍN, J. R.; DIMENTO, V.; GÓMEZ, P.; BOROBIA, M. Carcinoma de células de transición de vejiga: uso de firocoxib como agente único em el tratamiento. **Revista Argos**. 2009; 105: 32.

BICKERT, B.; REILLY, A. Pediatric tumor lysis syndrome. **Journal of Pharmacy Practice**. 2004; 17:447-454.

CAIRO, M. S.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. **British Journal of Haematology**. 2004; 127:3-11.

CHOHAN, A. S.; GREENE S. A. Anesthesia case of the month. Acute intraoperative tumor lysis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 2009; 234:746-749.

CLEMENTE, M; SÁNCHEZ-ARCHIDONA A. R.; SARDÓN D.; Díez L.; MARTÍN-RUIZ A.; CACERES S.; SASSI F.; DOLORES PÉREZ-ALENZA M.; ILLERA J. C.; DUNNER S.; PEÑA L. Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. **The Veterinary Journal**, v. 197, p. 427-432, 2013.

OUTO, C. G. Management of complications of cancer chemotherapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 1990; 20:1037-1053.

DAVIDSON, M. B.; THAKKAR, S.; HIX, J. K.; BHANDARKAR, N. D.; WONG, A.; SCHEREIBER, M. J. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. **The American Journal of Medicine**, 2004; 116:546-554.

DEL CASTILLO N.; ACEÑA C.; DOMINGO V.; GRAU-BASSAS E. R. Firocoxib em el tratamiento de tumores de mama metastásicos o inoperables. **Revista Argos**. 2010; 118: 76-77.

HATAKA, A. Citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: valor e significado para diagnóstico e prognóstico do câncer de mama em cadelas. Botucatu – SP Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2004. 90p. Tese de Doutorado – Área de clínica veterinária.

LAING, E. J.; CARTER, R. F. Acute tumor lysis syndrome following treatment for canine lymphoma. **J. Am. Anim. Health Assoc**. 1988; 24:691-696.

LEÓN M. Firocoxib, últimos avances en oncología. **Revista Argos**. 2007; 94:64-65.

LLAMAS A. Uso de firocoxib em um perro com um carcinoma de células de transición de vejiga. **Revista Argos**. 2010; 123:18-19.

MAGÁN NDEL C.; VÁZQUEZ F. Manejo de un tumor mamário canino con firocoxib: a propósito de um caso clinico. **Rev Consulta**. 2011; 155:41-44.

MATIZ, O. R. S.; VARGAS-HERNÁNDEZ, G. Síndrome da Lise Tumoral. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B., eds. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016: 420-425.

McCANN, M. E.; ANDERSEN D. R.; ZHANG D; BRIDEAU C.; BLACK W. C.; HANSON P. D.; HICKEY G. J. In Vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.4, p. 503-512, 2004.

MICHALLET A. S.; TARTAS S.; COIFFIER B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. **Supportive Cancer Therapy**. 2005;2(3):159-66.

OWEN, L. N. The TNM Classification of tumors in domestic animals. **Geneva: World Health Organization**, 1980.

QUEIROGA, F. L. P. G. Tumores mamários da cadela: estudo de fatores biológicos (cicloxigenases 1 e 2; prolactina; hormônio do crescimento; fator I de crescimento tipo insulina) e da sua implicação clínica e prognóstica. 2005. 170f. Tese (Doutorado em Veterinária)

– Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-dos-Montes E Alto Douro, Vila Real, 2005.

QUEIROGA F. L., ALVES A., PIRES I., LOPES C. Expression of COX-1 and COX-2 in Canine Mammary Tumours. **Journal of comparative pathology**, 2007; 136:177-185

RAMOS, V. S.; ESPINOSA, M. Z. A.; SUÁREZ-BONNET, A.; GRAU-BASSAS, E. R. Remisión parcial de um hemangiosarcoma prostático obtenida com terapia metronómica. In: XXVII Congresso Anual de AMVAC; 2010; Madrid, Espanha.

SUÁREZ, N. R.; PEÑA, L.; ILLERA, J. C.; CLEMENTE, M.; ALENZA, M. D. P. Medicamentos anti-cox-2 como tratamento paliativo em perras com câncer de mama com metástases a distancia. In: Pôster, European Society of Veterinary Oncology Congress; 2010 Mar 18-20; Turino, Italy.

VICKERY, K. R.; THAMM, D. H. Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**; 2007; 21:1401-1404.

WALTERS J. M.; CONALLY, H. E.; OGILVIE, G. K.; HACKETT, T. B.; MAZZAFERRO, E. M. **Emergency complication associated with chemotherapeutics and cancer**. *Compendium* 2003; 25:676-688.