

22 **ABSTRACT**

23 Tumor Lysis Syndrome is considered a serious metabolic emergency, characterized by the release
24 of cytotoxic substances into the bloodstream, which can lead to lactic acidosis, electrolyte
25 disturbance, and high risk of death in a relatively small evolutionary period. It is considered a
26 rare condition in small animals, especially when associated with the presence of solid neoplasms.
27 This report correlates the influence of the use of the non-steroidal anti-inflammatory Firocoxib,
28 used as a therapeutic base in the remission of the neoplastic inflammatory reaction, and as a
29 consequence there was the abrupt development of the Tumor Lysis Syndrome in a canine patient
30 of the miniature Schnauzer breed, female, adult, and 5.8 kg with early inflammatory breast
31 carcinoma.

32 **Keywords:** Coxib. Mammary carcinoma. Nephropathy. Oncology.

33

34

INTRODUÇÃO

35 A síndrome da lise tumoral (SLT) é descrita como uma emergência metabólica grave,
36 desencadeada por massiva e aguda lise celular, com conseqüente liberação de ácido úrico,
37 fósforo, potássio e cálcio na corrente sanguínea, capaz de prejudicar a homeostase e elevar o risco
38 de óbito (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016; CAIRO; BISHOP, 2004; DAVIDSON et al.,
39 2004).

40 Pacientes com alta carga tumoral que, após quimioterapia, desenvolvem duas ou mais das
41 seguintes anormalidades metabólicas: hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e
42 hiperuricemia, são classificados em SLT aguda (BICKERT; REILLY, 2004). Acidose metabólica

43 e azotemia também são alterações comuns. Ao exame físico, esses indivíduos podem apresentar
44 letargia, êmese, diarreia hemorrágica e choque (WALTERS et al., 2003).

45 Na Medicina Veterinária, é considerado de ocorrência rara e tem sido associada a
46 tratamentos quimio ou radioterápicos de linfoma (VICKERY; THAMM, 2007; LAING;
47 CARTER, 1988) e após tratamento cirúrgico de hemangiossarcoma (CHOHAN; GREENE,
48 2009).

49 O firocoxibe, um fármaco AINE inibidor seletivo da COX-2, utilizados na prevenção e
50 terapia de algumas neoplasias, tais como: carcinomas mamários e metástases pulmonares (DEL
51 CASTILLO et al., 2010; MAGÁN; VÁZQUEZ, 2011; SUÁREZ et al., 2010), carcinomas de
52 células de transição de bexiga (ACEÑA et al., 2009; LLAMAS, 2010) e hemangiossarcomas
53 prostáticos (RAMOS et al., 2010).

54
55 Em relação à atuação do COX-2 no carcinoma inflamatório canino (CIM), estudos apontam
56 a presença de um fenótipo angiogênico que estimula a proliferação de vasos linfáticos sob
57 estímulo da ciclo-oxigenase 2. Observou-se uma correlação entre um alto teor de imunomarcção
58 para COX-2 e para super-expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu
59 receptor (VEGFR-2), nos quais quando associadas promove a multiplicação de vasos linfáticos,
60 resultando na elevada função linfagiogênica e linfangiotropismo metastático, ambos presentes
61 no carcinoma mamário inflamatório (CLEMENTE et al., 2013).

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

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

67

68 **RELATO DE CASO**

69 Uma cadela, adulta, da raça Schnauzer Miniatura, acometida com neoplasia mamária, foi
70 encaminhada para o setor de pronto atendimento do Hospital Veterinário X na cidade Y,
71 apresentando sinais clínicos condizentes com descompensação hemodinâmica e choque. O tutor
72 relatou a mudança de comportamento repentino, evoluindo para prostração intensa e dispneia em
73 poucas horas.

74 Ao exame físico a paciente apresentava prostração, nível de consciência baixo, fraqueza
75 muscular, taquipnéia, taquicardia, mucosas hipocoradas, tempo de preenchimento capilar igual a
76 4 segundos, temperatura retal 36,4°C, pulso fraco, hipotensão, saturação de oxigênio 82%, e
77 temperatura periférica 27,7°C com ΔT de 8,7°C.

78 Diante da gravidade da situação clínica, a cadela foi encaminhada para a Unidade de
79 Terapia Intensiva (UTI), para que fosse iniciada as medidas de suporte a vida. A estabilização do
80 paciente iniciou-se baseada em metas, através da introdução de oxigenoterapia, recuperação
81 volêmica através de provas de carga a base de solução salina isotônica, suplementação de
82 dextrose endovenoso, e antibioticoterapia de amplo espectro.

83 Foi solicitado exames laboratoriais, dentre os quais lactato sérico, glicemia, gasometria
84 venosa e hemograma completo. Mediante resultados, foi constatado acidose láctica (pH 7,22, pO₂
85 39,4, pCO₂ 12,4, HCO₃ 5,0, excesso de base -19,7), hiperlactatemia (16 mmol/L), hipoglicemia
86 (29 mg/dL), anemia com sinais de regeneração (hemácias 2,13 milhões/mm³; hemoglobina

87 5,8g/dL; hematócrito 17,8%; anisocitose com policromatofilia e metarrubricito +++), além de
88 leucocitose neutrofílica sem desvio para esquerda.

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

92 A cadela havia sido atendida há sete dias antecidos ao óbito, cuja queixa principal era da
93 presença de uma neoformação exsudativa em glândula mamária (M5 direita), arredondada,
94 irregular, firme, hiperêmica, ulcerada, aderida, focal, dolorida, imóvel, e com aproximadamente 3
95 cm de diâmetro, além de crescimento acelerado (aproximadamente 1 semana).

96 Foi realizado o estadiamento oncológico, no qual não foram constatados focos de
97 metástases à distância. Os exames hematológicos (hemograma, albumina, perfil renal e hepático),
98 se encontravam dentro do valor de normalidade. A uroanálise indicou sinais de glomerulonefrite
99 com proteinúria e cilindrúria moderada, e elevação da relação proteína/creatinina urinária (3.02).
100 No exame ultrassonográfico constatou presença de nefrolitíase direita, litíase vesical, com
101 alteração morfoestrutural apenas no rim direito. Porém a paciente demonstrava-se estável e todos
102 os parâmetros fisiológicos dentro da normalidade para a espécie.

103 Optou-se então, pela realização da terapia medicamentosa para redução do processo
104 inflamatório e exsudativo da neoformação, para a realização do procedimento cirúrgico de
105 biópsia incisional. O protocolo terapêutico foi constituído por cefalexina 20 mg/kg/VO/BID/7
106 dias, ômega 3 500 mg/VO/SID/30 dias, firocoxibe 5 mg/kg/VO/SID/5 dias, curativo tópico
107 BID/ANR. Tutor relatou melhoria da condição clínica e bem-estar da paciente após o início da
108 terapia, porém com descompensação abrupta apenas no sexto dia.

109 Na necropsia o animal se encontrava em bom estado físico e nutricional. Notou-se redução
110 de aproximadamente 50% do tamanho do tumor localizado na M5 direita, quando comparado ao
111 exame físico inicial, com cicatrização da ulceração. Ao exame histopatológico do fragmento
112 mamário foi constatada a presença de carcinoma mamário papilífero grau III, com extensa
113 invasão linfática (FIGURA 1), além de metástase em linfonodo adjacente.

114 Nos demais sistemas orgânicos, a alteração de maior relevância foi constatada nos rins. Na
115 macroscopia observou-se assimetria renal (RD= 3,7 cm e RE= 4,42 cm), rim direito de superfície
116 irregular, aderência de cápsula, firme, parênquima irregular com áreas de perda de distinção
117 cortico-medular, por vezes substituído por material firme esbranquiçado, e cortical com múltiplas
118 áreas de infarto. Na pelve renal observou-se ligeira dilatação com presença de estrutura de
119 aproximadamente 0,62 cm x 0,34 cm de diâmetro, irregular, duro, coloração acastanhada,
120 localizado, condizente com urólito.

121 Ao exame microscópico do fragmento renal de ambos os rins foi observado à presença de
122 pielonefrite crônica fibrinohemorrágica associado ao quadro de nefrocalcinose e tireoidização
123 renal (fase consolidada) (FIGURA 2). Notou-se de maneira secundária intenso quadro de
124 hidronefrose, mesclando áreas de deposição de fibrina e amplos focos de necrose e esclerose
125 glomerular. Mesclando hemorragia subcapsular e agregados de macrófagos. Além da ausência de
126 características que demonstra malignidade na amostra.

127 Demais sistemas não apresentavam alterações macroscópicas.

128

129

DISCUSSÃO

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

135 Leon (2007) e McCann (2004) citam que as moléculas presentes na formulação do
136 firocoxibe apresentam maior seletividade sobre COX-2, e menor para COX-1, cuja eficácia anti-
137 tumoral é relativamente maior quando comparada aos fármacos tradicionais. O uso de firocoxibe
138 na dose proposta, foi capaz de resultar na citoredução tumoral, minimização da reação
139 inflamatória e exsudação, corroborando o que foi proposto em relação a sua eficácia anti-tumoral,
140 e melhoria no bem-estar do paciente.

141 De acordo com Matiz e Vargas-Hernández. (2016), existem vários fatores de risco
142 desencadeantes para o estabelecimento da SLT, em destaque neoplasias com alta taxa mitótica,
143 neoplasias sensíveis aos agentes quimioterápicos, e até mesmo lesão renal preexistente. Neste
144 caso, a invasão linfática e a elevada proliferação celular localizada na estrutura do carcinoma
145 mamário inflamatório, foi capaz de contribuir para a liberação maciça de metabólitos e células
146 tumorais para a circulação sanguínea, quando fornecida a terapia adjuvante anti-inflamatória, já
147 que foi evidente sua redução macroscópica, corroborando assim para o desenvolvimento da
148 síndrome. Portanto, pacientes com pouca massa tumoral e disfunção renal concomitante podem
149 facilmente desenvolver esta síndrome.

150 Em humanos, observa-se um ligeiro aumento de manifestações da SLT em pacientes com
151 tumores sólidos, com nefropatia prévia, urina ácida, e oligúria (MICHALLET *et al.* 2005). A
152 nefropatia crônica ocasionada por lítíase presente na paciente, não possuía manifestação clínica e

153 foi considerada um achado. Diante o resultado prévia da análise do perfil renal, concluiu-se que
154 havia uma preservação da função renal por compensação do rim contralateral, que apresentava-se
155 morfológicamente preservado. Porém a doença renal torna-se um grande fator de risco para o
156 desenvolvimento da síndrome (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

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

161 As principais ocorrências fisiopatológicas citadas, quando estabelecida a condição de SLT,
162 são a presença de acidose láctica ocasionada por apoptose celular maciça da massa tumoral, além
163 de acarretar também a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), pela liberação
164 maciça de citocinas através das células mononucleares, justificando as alterações encontradas no
165 leucograma da paciente. Considerada uma condição grave, pode evoluir para lesão e falência
166 renal, falência múltipla de órgãos, e morte (MATIZ; VARGAS-HERNÁNDEZ, 2016).

167 No presente caso, o curso rápido do desenvolvimento da síndrome e da malignidade da
168 neoplasia, associados à má resposta ao tratamento emergencial levaram ao quadro de pobre
169 prognóstico.

170 A tomada de decisão para a introdução do protocolo terapêutico em pacientes oncológicos,
171 deve ser iniciada com cautela em casos de nefropatias de diversas origens etiológicas mesmo que
172 compensadas, e também devem ser ponderada como fator limitante quando presente em pacientes
173 com neoplasias sólidas, principalmente quando há a presença de sítios de distribuição linfática no
174 tumor, como em casos de carcinoma inflamatório de mama. Demonstrando-se assim ser grande

175 fator de risco ao desenvolvimento de SLT em cães, quando iniciada a terapia com fármacos que
176 induzem a remissão tumoral maciça.

177

178

CONCLUSÃO

179 O uso de firocoxibe neste caso em específico, foi capaz de induzir a remissão tumoral
180 maciça, e conseqüentemente desenvolver o quadro agudo de síndrome da lise tumoral.

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

REFERÊNCIAS

- 195 ACEÑA, M.C.; TORRES, D.; PACÍN, J.R.; DIMENTO, V.; GÓMEZ, P.; BOROBIA, M.
196 Carcinoma de células de transición de vejiga: uso de firocoxib como agente único em el
197 tratamiento. **Revista Argos**. 2009; 105: 32.
- 198 BICKERT, B.; REILLY, A. Pediatric tumor lysis syndrome. **Journal of Pharmacy Practice**.
199 2004; 17:447-454.
- 200 CAIRO, M.S.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and
201 classification. **British Journal of Haematology**. 2004; 127:3–11.
- 202 CHOHAN, A.S.; GREENE S.A. Anesthesia case of the month. Acute intraoperative tumor lysis.
203 **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 2009; 234:746-749.
- 204 CLEMENTE, M. et al. Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and
205 non-inflammatory mammary cancer. **The Veterinary Journal**, v. 197, p. 427-432, 2013.
- 206 COUTO, C.G. Management of complications of cancer chemotherapy. **Veterinary Clinics of**
207 **North America: Small Animal Practice**. 1990; 20:1037-1053.
- 208 DAVIDSON, M.B.; THAKKAR, S.; HIX, J.K.; BHANDARKAR, N.D.; WONG, A.;
209 SCHEREIBER, M.J. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis
210 syndrome. **The American Journal of Medicine**, 2004; 116:546-554.
- 211 DEL CASTILLO N.; ACEÑA C.; DOMINGO V.; GRAU-BASSAS ER. Firocoxib em el
212 tratamiento de tumores de mama metastásicos o inoperables. **Revista Argos**. 2010; 118: 76-77.
- 213 LAING, E.J.; CARTER, R.F. Acute tumor lysis syndrome following treatment for canine
214 lymphoma. **J. Am. Anim. Health Assoc**. 1988; 24:691-696.

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

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

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

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

222 McCANN, M.E. *et al.* In Vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor
223 in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**,
224 v.65, n.4, p. 503-512, 2004.

225 MICHALLET A.S., TARTAS S., COIFFIER B. Optimizing management of tumor lysis
226 syndrome in adults with hematologic malignancies. **Supportive Cancer Therapy**.
227 2005;2(3):159-66.

228 QUEIROGA, F.L.P.G . Tumores mamários da cadela: estudo de fatores biológicos
229 (cicloxygenases 1 e 2; prolactina; hormônio do crescimento; fator I de crescimento tipo insulina) e
230 da sua implicação clínica e prognóstica. 2005. 170f. Tese (Doutorado em Veterinária) –
231 Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-dos-Montes E Alto Douro, Vila
232 Real, 2005.

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

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

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

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

243 WALTERS J.M.; CONALLY, H.E.; OGILVIE, G.K.; HACKETT, T.B.; MAZZAFERRO, E.M.
244 **Emergency complication associated with chemotherapeutics and cancer.** Compendium 2003;
245 25:676-688.

246

247

248

249

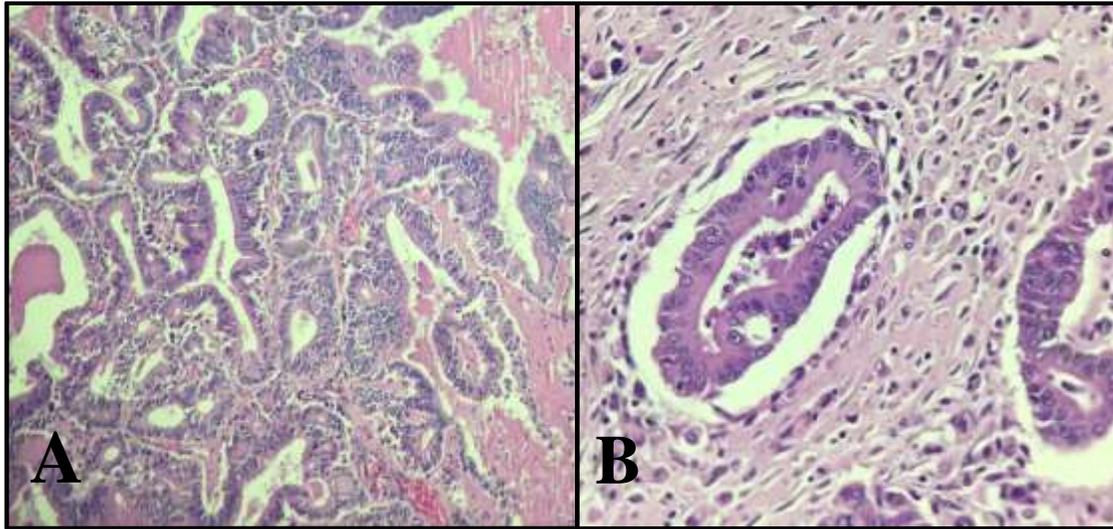
250

251

252

253

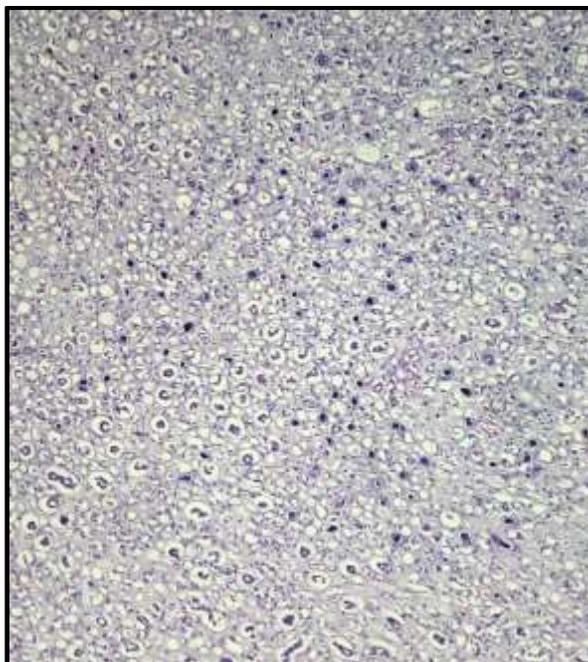
254



256

257 **Figura 1** – Microscopia da neoplasia mamária. [A] Nota-se proliferação de células com alto
258 pleomorfismo nuclear, núcleos amplos, vesiculosos, nucléolo exuberante, com arranjos
259 papilíferos e micropapilíferos, estroma fribroso escasso, presença de cistos, e numerosas figuras
260 de mitose, caracterizando assim o carcinoma inflamatório (aumento de 10x). [B] Áreas de
261 invasão linfática (aumento de 40x).

262



263

264 **Figura 2** - Microscopia do fragmento renal, nota-se a presença de nefrocalcinose e tireoidização
265 renal (fase consolidada), com perda de arquitetura tecidual renal decorrente de intenso quadro
266 inflamatório crônico ativo, representado por neutrófilos degenerados, macrófagos e agregados
267 linfoplasmocitários envolvendo difusamente o parênquima renal. (aumento de 5x).

268

269