

## NÍVEIS DE CÁLCIO SÉRICO DE CADELAS PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA

### SERUM CALCIUM LEVELS OF DOGS WITH MAMMARY TUMOURS

Lobo e Silva, M.A.M<sup>1</sup>.; Manzan, R.M<sup>2</sup>.; Doretto, J.S<sup>3</sup>.; Tavares, A.B.M.M.<sup>4</sup>.; Cavalcanti, J.N<sup>5</sup>.

#### RESUMO

A hipercalcemia é uma complicação de algumas neoplasias malignas, que pode ser resultado de metástases ósseas que determinam osteólise ou devido à produção de uma proteína que age de maneira semelhante ao paratohormônio (PTH), chamada Proteína-Relacionada ao PTH (Pr-PTH). Este trabalho objetivou verificar a ocorrência de hipercalcemia em cadelas portadoras de tumor de mama. Foram estudados 17 animais, dos quais apenas dois apresentaram hipercalcemia e nove, hipocalcemia. Palavras-chave: tumor, mama, cadelas, cálcio sérico

#### ABSTRACT

Malignant tumours have been recognised as the most common cause of hypercalcemia in the dog, attributed to osteolytic processes secondary to bony metastases and to humoral factors causing increased bone resorption and decreased renal excretion of calcium. Parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) is a humoral factor that has been associated with hypercalcemia. We here report 17 patients with mammary gland neoplasia. Hypercalcemia was finding in 2 animals and hipocalcemia in 9 dogs.

Key words: mamary tumours, dog, serum calcium

---

<sup>1</sup> Docente do Curso de Medicina Veterinária do UNIPINHAL- Esp.Santo do Pinhal, SP

<sup>2</sup> In memorian - Docente do Curso de Medicina Veterinária do UNIPINHAL- Esp.Santo do Pinhal, SP

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina Veterinária do UNIPINHAL- Esp.Santo do Pinhal, SP

<sup>4</sup> Acadêmica do curso de Medicina Veterinária do UNIPINHAL- Esp.Santo do Pinhal, SP.

<sup>5</sup> Docente do Curso de Medicina Veterinária da FESB, Bragança Paulista, SP.

## INTRODUÇÃO

Hipercalcemia associada a neoplasias malignas tem sido atribuída a processos osteolíticos secundários à metástases ósseas e à fatores humorais que causam aumento da reabsorção óssea e diminuição da excreção renal de cálcio. A Proteína relacionada ao Paratohormônio (Pr-PTH) é um fator humoral que tem sido associado com hipercalcemia em carcinomas das células renais, das células escamosas, da bexiga, em melanomas e outros (ATTIA et al., 2003).

Hipercalcemia e hipermagnesemia são desordens que ocorrem em várias doenças, mas parecem ser infrequentes em cães e gatos. Porém em tumores malignos podem ocorrer em decorrência da produção de Pr-PTH, que promove reabsorção óssea osteoclástica (MARTIN, 1998).

A Pr-PTH foi identificada em 1982 como um importante fator semelhante ao paratohormônio (PTH), e que desempenha um papel central na patogênese da hipercalcemia de doenças malignas (MOSELY & GILESPIE, 1995), sendo mais importante que a vit. D ativa (1,25-dihidroxi-D3) em tumores induzidos experimentalmente em ratos (BENITEZ et al., 1994).

Um estudo retrospectivo realizado entre 1985 e 1990 em Cambridge, mostrou que 40 animais portadores de doenças neoplásicas atendidos no Departamento de Clínica Veterinária, apresentaram hipercalcemia. Em 18 casos a condição primária foi doença linfoproliferativa com linfoma multicêntrico. Os demais apresentaram adenocarcinoma de glândulas apócrinas anais, tumor pulmonar, timona, osteossarcoma, adenoma de paratireóide e alguns casos não tiveram diagnóstico fechado (ELLIOTT et al., 1991).

Um outro estudo retrospectivo foi realizado por HARRENSTIEN (1996), devido a alta incidência de tumor de mama em felídeos de zoológico, nos quais a progestina contraceptiva (acetato de melengestrol ) havia sido utilizada. Esses animais apresentaram hipercalcemia, cuja causa não ficou esclarecida.

O Paratohormônio (PTH) regula a função osteoblástica via receptor para proteína-G-ligada-PTH e à Pr-PTH. Foi estudado o mecanismo de repressão genética do receptor para PTH e Pr-PTH em ratos (KAWANE et al., 2003).

GUIMARÃES et al. (2001) observaram hipercalcemia em portadoras humanas de tumor de pequenas células de ovário, conseqüente à produção tumoral de Pr-PTH. O diâmetro tumoral variou de 8,8 a 23 cm, com média de 14 cm. Todas as pacientes apresentavam hipercalcemia, com cálcio total de 8,9, 10,8 e 16,7 mEq/dL (VN = 8,8 a 10,2) e cálcio iônico de 1,26, 1,27 e 1,21 mEq/dL (VN = 1,12 a 1,23), respectivamente. Concluíram que dentre os indicadores prognósticos de maior importância encontram-se: o estágio inicial da neoplasia, a idade, a presença de hipercalcemia, tamanho tumoral, presença de grandes células, tipo de cirurgia realizada e tempo para início do tratamento.

SUZUKI et al. (2002) relataram hipercalcemia devido à produção tumoral de Pr-PTH em portadoras humanas de tumor de cérvix uterina.

Em uma série de 102 tumores de mama, removidos cirurgicamente, a presença de Pr-PTH foi detectada através de imunohistoquímica, no tecido tumoral, em 60% das portadoras (humanas), mas a hipercalcemia não foi observada em nenhuma paciente (SOUTHBY et al., 1990).

O objetivo deste estudo é aferir a ocorrência de hipercalcemia associada à tumores de mama em cães.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 17 cadelas portadoras de tumor de mama, atendidas no Hospital Veterinário do Curso de Medicina Veterinária do CREUPI, no município de Espírito Santo do Pinhal, SP.

Foram colhidos 5 mL de sangue, através de punção venosa, utilizando-se seringa e agulha descartáveis, colocados em frasco sem anticoagulante para obtenção de soro no qual foram realizadas as determinações de cálcio<sup>6</sup> por espectrofotometria<sup>7</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observamos que 8 animais (47,05%) apresentaram valores normais de cálcio sérico, considerando-se os valores entre 9,0 a 11,3 mg/dL, como referência, de acordo com KANEKO (1997). Apenas 2 animais apresentaram hipercalcemia (11,76%) e 9 (52,94%), hipocalcemia.

A ocorrência de hipercalcemia em animais ou seres humanos portadores de neoplasias malignas vem sendo associada à secreção da Pr-PTH pelas células tumorais (ELLIOTT et al., 1991; BENITEZ, 1994; MARTIN, 1998; ATTIA et al., 2003 e KAWANE et al., 2003).

No entanto, há relatos de portadoras humanas de tumor de mama que não apresentaram hipercalcemia, mas a Pr-PTH foi detectada, por métodos imunohistoquímicos, no tecido tumoral (SOUTHBY et al., 1990). Portanto, existe a possibilidade destes pacientes desenvolverem hipercalcemia posteriormente.

---

<sup>6</sup> Kits Labtest

<sup>7</sup> Espectrofotômetro CELM E-225D

A possibilidade de ocorrer ou não hipercalcemia em portadoras de tumor de ovário é corroborada por GUIMARÃES et al. (2001), que estabeleceu critérios para determinar o prognóstico dessas neoplasias, incluindo a hipercalcemia como um indicador de mau prognóstico.

Neste trabalho, algumas pacientes foram submetidas à mastectomia. Porém, não acompanhamos a evolução desses animais. Não podemos, portanto, concluir se nos animais hipercalcêmicos houve uma sobrevida menor, se ocorreram metástases, enfim, se a hipercalcemia é indicador de pior prognóstico. Tampouco, podemos concluir que em tumores de mama da espécie canina, a hipercalcemia é um achado ocasional. Para tanto, precisaríamos acompanhar animais com tumores em vários estágios de desenvolvimento e aumentar o número de animais estudados.

Quanto à secreção de Pr-PTH por células mamárias neoplásicas de cadelas, nada podemos concluir deste estudo, porque não pesquisamos sua presença no tecido tumoral, através de colorações imunohistoquímicas, ou sua presença no soro desses animais.

Os resultados deste estudo concordam com MARTIN (1998) que afirma ser rara a hipercalcemia em cães e com SOUTHBY et al. (1990), que não observaram hipercalcemia em portadoras humanas de tumor de mama. HARRENSTIEN (1996), no entanto, detectou hipercalcemia em felídeos de zoológico portadores de tumor de mama, mas não esclareceu sua possível causa.

Tab.I: Níveis de cálcio sérico dos cães portadores de tumor de mama e a descrição macro e microscópica dos mesmos.

NOME DO ANIMAL	CÁLCIO SÉRICO (mg/dL)
XUXA	9,43
LAIKA	<b>13,39*</b>
CAMILA	<b>8,14**</b>
MADONA	<b>8,10**</b>
KELLY	9,76
XUXA-2	<b>8,35**</b>
REBECA	<b>7,90**</b>
MINIE	<b>12,50*</b>
CHIQUINHA	<b>8,22**</b>
NEGA	11,20
HANNA	<b>7,51**</b>
JULIETA	<b>8,58**</b>
UCHA	<b>5,47**</b>
RUBI	<b>7,16**</b>
LUNA	11,25
FERONÇA	11,21
SUZI	10,45

\* HIPERCALCÊMICOS

\*\* HIPOCALCÊMICOS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTIA, P.; PHAN, G. Q.; DURAY, P.; ROSENBERG, S.A. Parathyroid Hormone-Related Protein and Hypercalcemia in Patients With Metastatic Melanoma: Case Report and Review. **American Journal of Clinical Oncology**, v.26, n.1, p.42-45, 2003.

BENITEZ, J.; MUNCIO, M.J.; ESBRIT, P.; TRABA, M.L. Role of parathyroid hormone-related protein and 1,25-dihydroxyvitamin D in the hypercalcemia of Walker 256 tumor-host rats. **Horm. Metab. Res.** v.26, n.2, p.309-310, 1994.

ELLIOTT, J.; DOBSON, J.M.; DUNN, J.K.; HERRTAGE, M.E.; LACKSON, K.F. Hypercalcemia in the dog: a study of 40 cases. **J. Small An. Pract.**, v.32, n.4, p.564-571, 1991.

GUIMARAES, G. C., NOVIK, P. R., GADELHA, A. P. *et al.* Carcinoma de Pequenas Células Hipercalcêmico do Ovário. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.23, n.7, p.451-455, 2001.

HARRIENSTIEN, L.A. *et al.* Mammary cancer in captive wild felids and risk factors for its development: a retrospective study of clinical behavior of 31 cases. **J. Zoo and Wildlife Med.** V.27, n. 4, 1996. p. 468-476

KANEKO, J.J. Clinical biochemistry of domestic animals. 5<sup>a</sup> ed. San Diego: Academic Press. 1997. 932 p.

KAWANE, T.; MUIMURA, J.; FUJI-KURIYAMA, Y.; HORIUCHI, N. Parathyroid hormone (PTH) down-regulates PTH/PTH-related protein receptor gene expression in UMR-106 osteoblast-like cells via a 3',5'-cyclic adenosine monophosphate-dependent, protein kinase A-independent pathway. **Journal of Endocrinology**, V. 178, N. 2, p. 247-256, 2003.

MARTIN, L.F. Hypercalcemia and hypermagnesemia. **Vet. Clin. North. Am.; Small Anim. Pract.**, v. 28, n. 3, may, 1998. p. 565 – 585.

MOSELY, J.M.; GILLESPIE, M.T. Parathyroid hormone-related protein. **Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.**, v.32, n.2, p.299-343, 1995.

MOULTON, J.E. Tumors in domestic animals. 4.ed. California: California Press. 1990. p.518-549.

SOUTHBY J. *et al.* Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. **Cancer Res.** v.50, p.7710-7716, 1990.

SUZUKI, C.; MATSUMOTO, T.; FUKUNAGA, M.; ITOGA, T.; FURUGEN, Y.; KUROSAKI, Y.; SUDA, K.; KINISHITA, K. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors producing parathyroid hormone-related of the uterine cervix. **Pathology International**, v.52, n.2, p.164, 2002.