

## **AValiação HISTOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS DE GLÂNDULAS MAMÁRIAS ADJACENTES A GLÂNDULAS COM NEOPLASMA MALIGNO EM CADELAS**

**ANA CAROLINE DA ROSA GRIMM<sup>1</sup>, CARLOS EDUARDO FONSECA ALVES<sup>2</sup>,  
LEONARDO GRUCHOUSKEI<sup>3</sup>, FABIANA ELIAS<sup>4</sup>**

### **1 INTRODUÇÃO**

Os neoplasmas são caracterizados como um crescimento descontrolado de células, que sofrem alterações genéticas e passam a não responder aos mecanismos de controle do ciclo celular, ou seja, é uma doença genética e a patogênese envolve fatores genéticos e também fatores como condição ambiental, exposição à radiação ultravioleta, uso de hormônios exógenos e exposição à agrotóxicos (GARRAWAY; LANDER, 2013).

Os neoplasmas mamários são comuns em cães, principalmente em países em que a ovariectomia (OSH) não é realizada comumente, como no Brasil, onde os casos podem ultrapassar 50% do total de tumores em cadelas em virtude das flutuações hormonais (RIBAS et al., 2012; BIONDI, et al., 2014; PEÑA et al., 2014). As fêmeas não castradas ovulam e liberam hormônios relacionados ao estro, estimulando o epitélio glandular a apresentar hipertrofia e hiperplasia transitória (CAMPOS; CASSALI; FERREIRA, 2017), e essa estimulação crônica induz a formação de lesões pré-neoplásicas nestes animais.

Há várias técnicas para a avaliação de neoplasmas mamários na rotina dos laboratórios de patologia, como a citologia, a histologia e a imuno-histoquímica. Esta última vem ganhando espaço no cotidiano médico hospitalar e principalmente no campo da pesquisa. Dentre os marcadores imuno-histoquímicos que avaliam os mecanismos de apoptose celular, destacando-se o Bax, que é um marcador pró apoptótico, e o Bcl-2 que é um marcador anti-apoptótico. Há também os receptores hormonais, como o Receptor de estrógeno alfa (ER $\alpha$ ) e o Receptor de progesterona (PR), presentes no tecido mamário neoplásico e normal, que são

1 Acadêmica do curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza, contato: ana.grimm@estudante.uffs.edu.br

2 Docente, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, *campus* Bauru.

3 Técnico do Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza.

4 Docente, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Realeza, **Orientador**.

visualizados com intensidade variável nas células neoplásicas, onde seus níveis são associados ao comportamento biológico, analisado pela morfologia histopatológica.

O estudo de lesões pré-neoplásicas, em humanos, demonstrou-se de grande relevância científica, auxiliando na compreensão do comportamento dos diversos neoplasmas mamários, promovendo melhor abordagem clínica e terapêutica (LI et al., 2014). Resultados preliminares de estudos realizados no setor de Patologia Veterinária da Superintendência Unidade Hospitalar Veterinária (SUHVU) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus Realeza*, mostraram que mais de 90% dos neoplasmas mamários nas cadelas diagnosticadas eram malignos (dados não publicados), assim, a avaliação de alterações pré neoplásicas pode contribuir para o entendimento do alto índice de tumores malignos na região.

## 2 OBJETIVOS

Avaliar a presença de lesões pré-neoplásicas em cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos.

## 3 METODOLOGIA

As cadeias mamárias analisadas foram provenientes de excisões cirúrgicas, denominadas mastectomias, de animais com neoplasmas mamários, realizadas no Setor de Clínica Cirúrgica Animal da SUHVU/UFFS *Campus Realeza*, que foram encaminhadas para o Setor de Patologia Veterinária. As amostras foram fixadas em formol 10%, após foram clivadas, acondicionadas em cassetes plásticos e processadas de acordo com a técnica de rotina do laboratório segundo Caputo, Gitirana e Manso (2010). Na sequência foram coradas com hematoxilina e eosina, analisadas em microscópio de luz e, posteriormente classificadas histologicamente de acordo com Goldschmidt et al (2011). Os dados relacionados à idade, raça, peso animal, uso ou não de contraceptivos e realização de castração foram obtidas das fichas que requisição da cada animal.

Após isso o material foi separado e preparado para ser encaminhado ao laboratório de Patologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *Campus Botucatu* para a realização das técnicas de imuno-histoquímica. Devido às restrições impostas pela pandemia e ao atraso na entrega dos reagentes, esta avaliação será realizada nos próximos meses. As lesões pré-neoplásicas serão avaliadas a partir dos anticorpos RE, RP, BAX e BCl-2.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudos foram analisadas cadeias mamárias de 51 cadelas, uma delas com duas cadeias mamárias, oriundas da técnica cirúrgica de mastectomia. Das 52 cadeias mamárias, 40 possuíam as cinco glândulas mamárias (M1, M2, M3, M4 e M5), três não possuíam a glândula M1, uma não possuía a M2, duas não possuíam a M3, duas não possuíam a M4 e quatro não possuíam a M5, totalizando 248 glândulas mamárias.

Para definir as interferências bióticas e abióticas, como idade, predisposição racial, uso de contraceptivos injetáveis e intervenções cirúrgicas como a OSH, foram levantados os dados cadastrais de 51 animais atendidos entre os anos de 2016 e 2020 na SUHVU da UFFS, Campus Realeza – PR e analisados. Com base nos dados coletados, a idade média dos animais foi de 10 anos, variando de quatro à 17 anos, que pode estar relacionado com esta idade estar dentro do período senil das cadelas, onde a incidência de tumores mamários é maior devido à exposição a diversos fatores ao longo dos anos anteriores, inclusive fatores hormonais e nutricionais. O peso médio dos animais foi de 10,25 kg, variando de 3,00 à 35,70 kg. Entre os 51 animais analisados, 52,95% são Sem Raça Definida (SRD), 21,57% são da raça Poodle, 15,68% variam entre Boxer, Labrador, Pinscher e Yorkshire, 7,84% são das raças Cocker, Lhasa Apso, Pastor alemão e Pastor Belga, e 1,96% não possuía raça informada no cadastro. Esses resultados são semelhantes aos encontrados em uma pesquisa realizada por Oliveira Filho et al. (2010), na qual [ também observou-se maior prevalência de neoplasmas mamários entre os animais Sem Raça Definida e da raça Poodle. Porém esses dados podem variar de acordo com a região, cultura ou preferências por determinadas raças (MALINSKI et al., 2020).

Sobre o histórico de uso de contraceptivos exógenos, 43,14% dos animais possuíam histórico de uso, 27,45% nunca recebeu esses fármacos e o restante não possuía essa informação no histórico. Além disso, 66,67% dos animais não haviam sido submetidos à ovariectomia antes da técnica de mastectomia, o que pode contribuir para o número de casos de neoplasmas mamários, pois ocorrem constantemente processos de ovulação e liberação de hormônios relacionados ao estro, que estimulam o epitélio glandular a hipertrofiar e formar hiperplasias transitórias, que podem ocasionar a formação de lesões pré-neoplásicas após determinado tempo (CAMPOS; CASSALI; FERREIRA, 2017).

Neste estudo 80,77% dos casos eram malignos e, destes, 69,23% possuíam lesões pré-neoplásicas, 45,24% possuía histórico de uso de contraceptivo exógeno e somente 14,28%

havia passado pela OSH antes da mastectomia. Entre as alterações malignas mais frequentes estão o carcinoma tumor misto (28,77%), seguido do carcinoma tipo complexo (26,03%) e do carcinoma tubulopapilar (16,44%). As alterações benignas mais comuns foram o adenoma complexo (25,00%), seguido do adenoma ductal e do tumor misto benigno, ambos com 22,22% cada. Entre as lesões pré-neoplásicas mais frequentes estão a epiteliose (30,55%), a adenose regular (16,66%) e a adenose com atividade secretora (15,27%).

Dessa forma, pode-se afirmar que é de extrema importância se atentar ao aparecimento de lesões pré-neoplásicas, pois essas lesões intraepiteliais proliferativas não invasivas podem estar relacionadas com o aparecimento de diversos carcinomas mamários invasivos (CASSALI, 2014). Sabe-se que no processo de carcinogênese, a modificação celular ocorre de forma gradativa, iniciando com uma proliferação celular típica, evoluindo para a atípica e por fim transformando-se em carcinomas não invasivos (WILSON, 2017). Para auxiliar na pesquisa, também será realizada a técnica de imuno-histoquímica, permitindo compreender a patogênese do neoplasma e, com isso, contribuir para o estudo sobre a doença incluindo novos tratamentos.

## 5 CONCLUSÃO

Os animais mais acometidos pelas neoplasias mamárias foram os sem raça definida e os da raça poodle, sendo a maioria dos neoplasmas mamários malignos e, destes, 69,23% possuíam pelo menos uma lesão pré-neoplásica, com maior frequência a epiteliose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIONDI, L. R. et al. Canine mammary tumors in Santos, Brazil: clinicopathological and survival profile. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, São Paulo, v. 51, n. 3, p.252-262, 16 dez. 2014.

CAMPOS, C. B. D.; CASSALI, G. D.; FERREIRA, E. **Patologia Mamária Canina: Do Diagnóstico Ao Tratamento**. 1. ed. São Paulo: Medvet Livros, 2017.

CAPUTO, L. F. G.; GITIRANA, L. de B.; MANSO, P. P. de A. **Técnicas histológicas**. In: MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R.. **Conceitos e Métodos para Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde: Volume 2**. Rio de Janeiro: IOC, 2010. Cap. 3. p. 89-188.

CASSALI, G. D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**. v. 7, n. 2, p.38-69, jul. 2014.

GARRAWAY, L. A.; LANDER, E. S.. **Lessons from the Cancer Genome**. Cell: Leading Edge Review, Philadelphia, v. 153, n. 1, p.17-37, 28 mar. 2013.

GOLDSCHMIDT, M. *et al.* Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 117-131, jan. 2011.

LI, Z. *et al.* Incidental atypical proliferative lesions in reduction mammoplasty specimens in patients with a history of breast cancer. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 45, n. 1, p.104-109, jan. 2014.

MALINSKI, A. C. *et al.* Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica de neoplasmas mamários em cadelas e detecção de micrometástases em linfonodo regional no período de janeiro de 2016 até junho de 2020. In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA UFFS, 10. 2020, [S. 1.]. **Anais Eletrônicos**, [S. 1.]: JIC, 2020. p. 1-4. Disponível em: <https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/JORNADA/article/view/14108>. Acesso em 15 out. 2021.

OLIVEIRA FILHO, J. C. *et al.* Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v 30, n 2, p.177-185, 2010.

PEÑA, L. *et al.* Canine Mammary Tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 51, n. 1, p.127-145, jan. 2014.

RIBAS, C. R. *et al.* Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Archives Of Veterinary Science**, Curitiba, v. 17, n. 1, p.60-68, jun. 2012.

WILSON, T. M. **Lesões não neoplásicas da glândula mamária de cadelas e sua relação com neoplasias adjacentes**. 2017. 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias.) - Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Uberlândia, UBERLÂNDIA, 2017.

**Palavras-chave:** Cães; Histologia; Lesões intraepiteliais; Marcadores apoptóticos; Receptores hormonais.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES 2020-0310

**Financiamento:** Fundação Araucária.