

PADRONIZAÇÃO DE UM MODELO EXPERIMENTAL DE CARCINOGENESE QUÍMICA EM ROEDORES

Letícia Gonçalves dos Santos Nogueira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Maria Carolina do Valle; Bruna Gomes Sydor; João Paulo Salvaterra Pasquini; Alice Maria de Souza-Kaneshima; Tania Cristina Alexandrino Becker; Edilson Nobuyoshi Kaneshima (Orientador), e-mail: leticiagsnogueira@hotmail.com.

Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento conforme tabela do [CNPq/CAPES](#)
40105008 ANATOMIA PATOLÓGICA E PATOLOGIA CLÍNICA

Palavras-chave: carcinogênese, câncer de mama, DMBA.

Resumo:

O câncer de mama é a neoplasia maligna visceral mais frequente e a principal causa de mortalidade entre as mulheres brasileiras. Este estudo teve por objetivo induzir quimicamente o câncer de mama em ratas *Wistar* pela administração em dose única de 7,12 – dimetilbenzantraceno (DMBA) e, para isso, foram utilizados 21 ratos *Wistar* fêmeas com idade de 50 dias, separados em dois grupos: Controle Positivo (com DMBA) e Controle Negativo (sem DMBA). Semanalmente, os animais foram submetidos à avaliação ponderal e observação de possíveis alterações físicas ou comportamentais. A eutanásia foi realizada 13 semanas após o início do estudo e fragmentos da mama, foram devidamente processados para análise histopatológica. Os resultados obtidos sugerem que foi possível a indução da carcinogênese mamária nos animais do grupo Controle Positivo. No entanto, recomenda-se um maior intervalo de tempo entre a administração do DMBA e a realização da eutanásia, com o intuito de que também possam ser observadas alterações macroscópicas sugestivas de câncer de mama.

Introdução

É inquestionável que o câncer é um sério problema de saúde pública. Para o biênio 2016-2017 existe a estimativa da ocorrência, aqui no Brasil, de aproximadamente 420 mil casos novos de câncer, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. Esta estimativa também aponta que o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres com 58 mil possíveis novos casos e risco estimado de 56,2/100 mil mulheres (INCA, 2016). Assim, considerando as características e tendências epidemiológicas dessa doença, é fundamental conhecer precisamente todas as etapas da carcinogênese, a fim de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado.

A carcinogênese ocorre em múltiplas etapas (transformação neoplásica; crescimento das células transformadas; progressão tumoral para

a malignidade; invasão e metástase) que acarretam na formação de massas tumorais, podendo ser induzida experimentalmente pelo contato ou exposição direta a agentes exógenos, tais como substâncias químicas, agentes físicos ou biológicos (Brasileiro Filho, 2011).

O 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) é um hidrocarboneto policíclico aromático classificado como pró-carcinógeno, uma vez que requer uma ação metabólica para se tornar ativo. Neste caso, o DMBA é metabolizado no fígado e seus metabólitos são acumulados no tecido adiposo (Avanzo, 2011). Assim, este estudo tem por objetivo induzir quimicamente o câncer de mama em ratas Wistar pela administração em dose única de DMBA.

Materiais e métodos

Neste estudo foram utilizados ratos *Wistar* fêmeas com idade de 50 dias, uma vez que nesta idade os animais são mais suscetíveis ao carcinoma mamário induzido pelo DMBA. Os animais foram acomodados em condições laboratoriais padronizadas e divididos em dois grupos: Controle Negativo (sem DMBA) - nove animais – três caixas com três animais e Controle Positivo (com DMBA) - doze animais - quatro caixas com três animais. Ao grupo Controle Negativo foi administrado por gavagem 1 mL de óleo de milho. Enquanto que ao grupo Controle Positivo foi administrado em dose única por gavagem, 20 mg de DMBA diluídos em 1 mL de óleo de milho. Os animais foram pesados no primeiro dia do experimento e posteriormente a cada sete dias durante treze semanas, até a data da eutanásia. Neste período, os animais foram observados diariamente para avaliar a formação de possíveis alterações, como lesões ou presença de massas tumorais no tecido mamário e também a ocorrência de óbitos. Os animais foram anestesiados com Tiopental 40 mg/Kg e eutanasiados, conforme descrito no Guia de Boas Práticas para Eutanásia do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). Posteriormente, o tecido mamário foi identificado e dissecado, sendo encaminhado para o processamento histopatológico de rotina. As lâminas obtidas foram coradas pela hematoxilina/eosina. E durante a avaliação histopatológica foram identificadas e observadas alterações histopatológicas sugestivas de neoplasias malignas ou outras patologias não neoplásicas.

Resultados e Discussão

Na 2ª semana após a administração do DMBA, um animal do grupo Controle Positivo foi a óbito. Os demais animais deste grupo sobreviveram até a data da eutanásia (treze semanas após a administração de DMBA) e não apresentaram alterações significativas na evolução ponderal em relação ao grupo Controle Negativo, nem apresentaram lesões visíveis ou presença de massas tumorais no tecido mamário. Todos animais do grupo Controle Negativo sobreviveram durante este período de tratamento e também não apresentaram lesões ou massas tumorais no tecido mamário. A análise histopatológica demonstrou que o tecido mamário dos animais pertencentes ao grupo Controle Negativo não apresentou nenhuma alteração patológica. No entanto, 100% das análises histopatológicas do tecido mamário dos

animais sobreviventes do grupo Controle Positivo (11/11) apresentaram alterações patológicas sugestivas de hiperplasia epitelial sem atipias; 90% (10/11) hiperplasia epitelial atípica e 63% (7/11) neoplasia *in situ* (vide Tabela 1 e Figura 1). A escolha do DMBA como agente indutor de processo neoplásico na glândula mamária tem fundamento nos fatos de que já está comprovada a associação deste carcinógeno químico e de seus derivados com diferentes tipos de neoplasias no ser humano, uma vez que é capaz de reagir com o DNA (diretamente ou após a biotransformação) e também pelo fato do DMBA ter a tendência de se acumular no tecido adiposo que está presente em quantidades consideráveis na mama, conferindo um certo tropismo entre o carcinógeno e o tecido mamário (Alves, 2013).

Tabela 1- Alterações histopatológicas presentes no tecido mamário de animais do grupo Controle Positivo

Identificação do animal	Hiperplasia Epitelial sem Atipias	Hiperplasia Epitelial Atípica	Neoplasia <i>in situ</i>
4.1	Presença	Presença	Presença
4.2	Presença	Presença	Presença
4.3	Presença	Presença	Ausência
5.1	Presença	Presença	Presença
5.2	Presença	Presença	Ausência
5.3	Presença	Presença	Presença
6.1	Presença	Presença	Ausência
6.2	Presença	Presença	Presença
6.3	Presença	Presença	Presença
7.1	*	*	*
7.2	Presença	Ausência	Ausência
7.3	Presença	Presença	Presença

* Tecido mamário não avaliado em decorrência do óbito do animal ainda na 2ª semana de tratamento

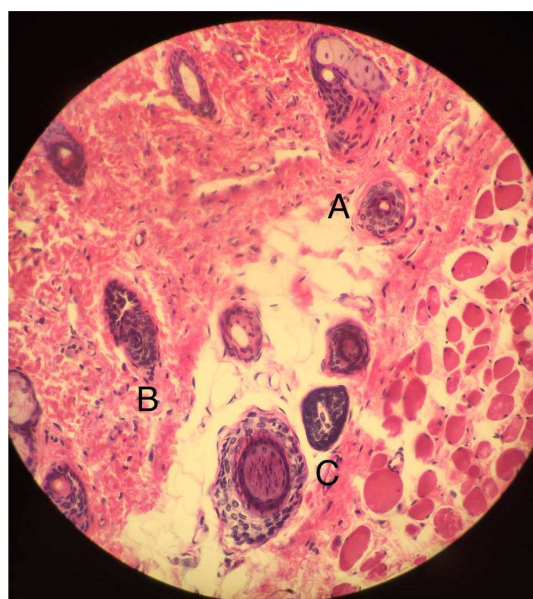


Figura 1 – Alterações histopatológicas observadas no tecido mamário de animais do grupo Controle Positivo. (A) Hiperplasia Epitelial sem Atipias; (B) Hiperplasia Epitelial Atípica; (C) Neoplasia *in situ*

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem que foi possível a indução da carcinogênese mamária nos animais do grupo Controle Positivo DMBA. No entanto, recomenda-se um maior intervalo de tempo entre a administração do DMBA e a realização da eutanásia, com o intuito de que também possam ser observadas alterações macroscópicas sugestivas de câncer de mama.

Agradecimentos

Ao programa PIBIC/CNPq/FA/UEM pela bolsa concedida.

Referências

1 - BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2011.

2 - Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil: **A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292003000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 23/07/17.

3 – **Incidência de câncer no Brasil**, ESTIMATIVA 2016, INCA. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>. Acesso em 23/07/17.

4 - Alves, G. N. G. S. **Cavidade Oral e o Efeito do 7,12 dimetilbenzantraceno (DMBA)**. 2013. 26 f. Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

5- Avanzo GU. **Padronização do modelo de carcinogênese mamária induzida quimicamente por DMBA em camundongos**. Dissertação de Mestrado. 2008. FMVZ Universidade de São Paulo.