

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NAS MAMAS, FÍGADO E PULMÕES DE RATAS WISTAR TRATADAS COM DMBA.

Elizia Meira Zane (PIC/UEM), Bruna Nogueira Canedo (PIC/UEM), Alice Maria Souza-Kaneshima (co-orientadora), Priscilla de Laet Santana (Orientadora) e-mail plsamariano2@uem.br.

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

Área 40100006 - Medicina, Subárea: 40105008 - Anatomia Patológica e Patologia Clínica

Palavras-chave: neoplasia, câncer de mama, carcinógeno.

Resumo

O câncer é uma doença proveniente da formação de tumores devido a mutações celulares. Um tumor pode ser maligno ou benigno, neste o crescimento celular é mais lento, organizado e não há invasão tecidual. Já no tumor maligno (câncer) a proliferação celular é maior, mais rápida, ocorre invasão tecidual e posterior formação de metástase. Os fatores que contribuem para a carcinogênese são sedentarismo, consumo de álcool, tabaco e obesidade. Para o câncer de mama adiciona-se o fator sexual (sexo feminino), idade, histórico familiar e presença dos genes BRCA1 e BRCA2. Existe a possibilidade de vários tratamentos para esta patologia como, radioterapia, imunoterapia, quimioterapia entre outros, a maioria destes processos visa inibir/diminuir a proliferação celular. O 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) é um produto químico com alto potencial carcinogênico e assim, utilizado em vários estudos sobre desenvolvimento do câncer. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar a condição histopatológica das ratas Wistar expostas ao DMBA. Avaliaram-se as mamas, pulmão e fígado em busca de alterações histopatológicas. De acordo com a análise, foi possível concluir que a administração do DMBA no tempo e dose utilizada não foi capaz de induzir câncer de mama nas ratas e apresentou elevada toxicidade para o fígado e pulmão. Mais estudos podem ser realizados para adequar um protocolo para indução de câncer experimental em ratas mais eficiente e com menor toxicidade.

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), um tumor é formado através da proliferação independente de um tipo celular, onde as células podem se dividir rapidamente, e ao se tornarem agressivas e incontroláveis, formam o câncer. O câncer de mama ocorre pela multiplicação desordenada das células do órgão, como as do epitélio dos ductos e glândulas mamárias. Existem vários fatores que predispõe uma mulher a desenvolver essa patologia, sendo a idade avançada, presença de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 e histórico familiar, além de características reprodutivas, hábitos de vida e influências ambientais (DA SILVA E

DA SILVA RIUL, 2011).Atualmente, alguns tratamentos são empregados para o câncer de mama, como a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, entre outros. Dentre o tratamento quimioterápico, a ciclofosfamida (CPA) é um agente alquilante que possui efeito citotóxico devido à interação de suas moléculas com os grupos do DNA, pelo qual a alquilação provoca quebras na fita que diminuem a efetividade da replicação celular (FERNANDES, 2008).

O 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA), é um poluente ambiental, da classe dos hidrocarbonetos com potencial carcinogênico. É um composto bastante utilizado para estudos experimentais de cânceres em geral, pelo seu alto poder de alteração na fita de DNA, provocando a formação de células malignas. Por sua molécula ser altamente lipofílica, ele é amplamente utilizado no estudo de cânceres de mama, tendo em vista que a mama é um órgão com grande quantidade de tecido adiposo, sendo que essa propriedade certamente se relaciona com a atividade do DMBA no tecido mamário (KERDELHUÉ et al, 2016). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar aspectos histopatológicos das mamas, fígado e pulmões de ratas Wistar após aplicação de um protocolo de indução de câncer com a administração de DMBA.

Materiais e métodos

Foram incluídos nesta análise tecidos provenientes de ratas Wistar submetidas anteriormente a um protocolo de indução de câncer de mama com DMBA. Foram analisadas lâminas histológicas com cortes das mamas, fígado e pulmão, coradas pela técnica de Hematoxilina e Eosina, que estavam armazenadas no laboratório de Patologia Geral da UEM (DBS). A presença de alterações histopatológicas como congestão, necrose, hemorragia, edema, hiperplasia, neoplasia e displasia foi avaliada por meio de microscopia óptica. Os tecidos analisados eram provenientes de quatro grupos de animais: Grupo I - Controle negativo sem ciclofosfamida; Grupo II - Controle negativo tratado com ciclofosfamida, administrada uma vez a cada sete dias por meio de gavagem na dose de 62 mg/kg; Grupo III – DMBA administrado em dose única por meio de gavagem na concentração de 65 mg/Kg; Grupo IV – DMBA + Ciclofosfamida nas mesmas dosagens anteriores.

Resultados e Discussão

Foram observadas alterações histopatológicas nas ratas em que foi utilizado o indutor do câncer (DMBA) como, no pulmão presença de congestão de vasos e capilares alveolares, focos inflamatórios e áreas de necrose (Figura 1). O fígado foi o órgão mais afetado apresentando congestão, focos inflamatórios, hemorragia com lesão celular intensa e necrose de hepatócitos (Figura 2). Essas alterações se deram, pois, de acordo com CAVALCANTI e colaboradores (1986), o DMBA é metabolizado no fígado, através das enzimas do citocromo P-450 produzindo metabólitos reativos, sendo estes os responsáveis pela toxicidade. Quanto às mamas, o composto não foi capaz de induzir alterações como displasia e neoplasia, provavelmente devido à dose utilizada e o tempo do experimento. Entretanto observou-se presença de hiperplasia das células das glândulas e dutos (Figura 3). Com relação ao grupo tratado com a ciclofosfamida + DMBA, não foi possível

realizar a análise visto que os animais vieram a óbito antes do final do experimento. Provavelmente existe uma relação de elevada toxicidade entre a dose e o uso concomitante dos dois compostos que levou a morte prematura dos animais.

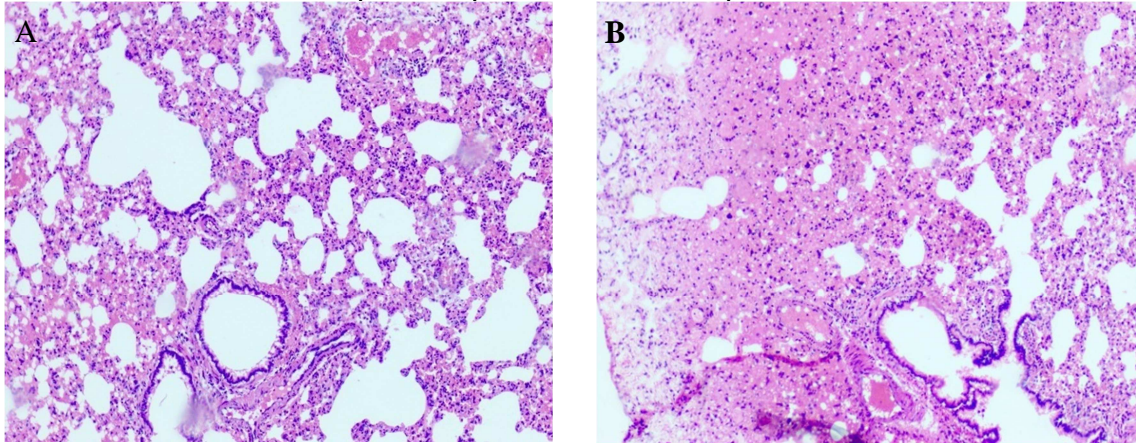


Figura 1. Pulmão de ratas que receberam DMBA. **A** – Septos espessados, congestão de vasos e dos capilares alveolares, proliferação de células inflamatórias (100x). **B** – Extensa área de necrose tecidual (100x).

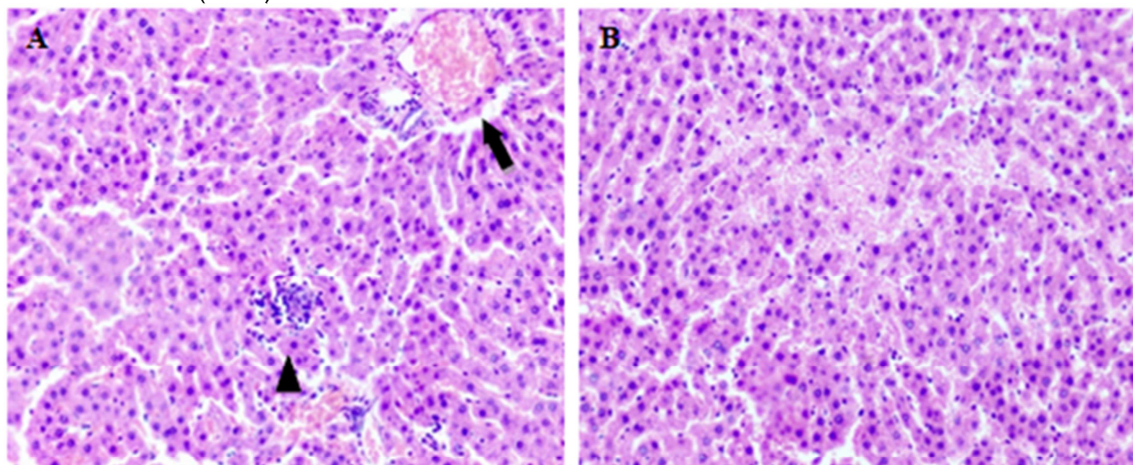


Figura 2. Fígado de ratas que receberam DMBA. **A** – Congestão (seta) e focos inflamatórios (cabeça de seta) (200x). **B** – Área hemorrágica central com lesão celular intensa e necrose de hepatócitos (200x).

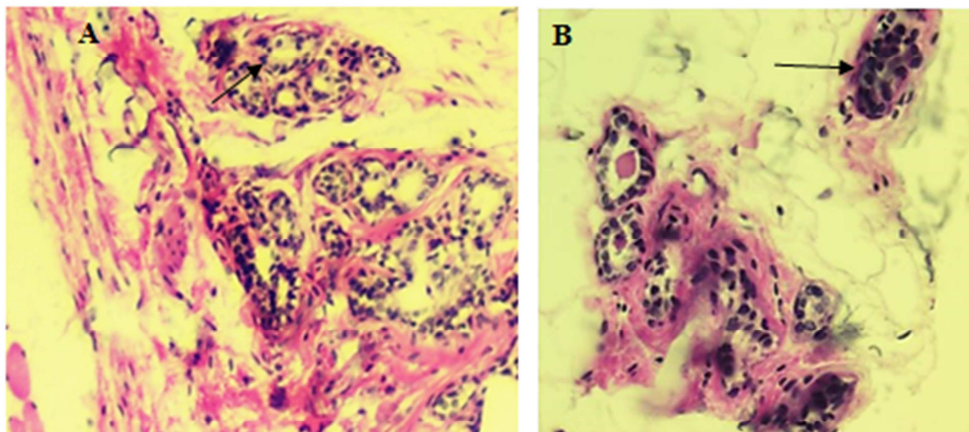


Figura 3. Hiperplasia epitelial em mamas de ratas que receberam DMBA. **A** – Hiperplasia epitelial sem atipias (seta) (100X); **B** – Hiperplasia epitelial atípica (seta) (400X);

Conclusões

Foi possível concluir que apesar da sua propriedade carcinógena, o DMBA foi incapaz de desenvolver câncer experimental nas mamas nas condições de tempo de exposição e dose utilizada. Entretanto foi observada elevada toxicidade do composto para o fígado e pulmões das ratas. Mais estudos podem ser realizados para adequar um protocolo para indução de câncer experimental em ratas mais eficiente e com menor toxicidade.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer às professoras, a equipe do Laboratório de Patologia Geral-UEM e ao Programa de Iniciação Científica da UEM.

Referências

CAVALCANTI, T. C. S. **Efeito do 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) e de Dietas lipídicas sobre a atividade da ATPase mitocondrial e a composição dos ácidos graxos dos lipídios de mitocôndrias do tecido mamário de ratas.** 1986. 135 f. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 1986.

DA SILVA, Pamella Araújo; DA SILVA RIUL, Sueli. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2011.

FERNANDES, Bruno José Dumêt. **Farmacocinética enantiosseletiva da ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama.** 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

KERDELHUÉ, Bernard; FLORESTA, Claude; COUMOUL, Xavier. Dimetil-Benz (a) antraceno: Um carcinógeno mamário e um disruptor neuroendócrino. **Biochimie open**, v. 3, p. 49-55, 2016.

INCA, **Instituto Nacional do Câncer.** O que é câncer? 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 09 de agosto de 2020.