

FIBROSSARCOMA MAMÁRIO EM FÊMEA DE RATO WISTAR (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) - RELATO DE CASO*

MAMMARY FIBROSARCOMA IN FEMALE WISTAR RAT (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) - CASE REPORT

Sávio Freire Bruno¹, Camila da Silva Longa², Sabrina Destri Emmerick Campos², Fabio de Oliveira Monteiro³, Phillipe Bauer de Araújo Dória⁴ e Carlos Henrique Campello Costa⁵

ABSTRACT. Bruno S.F., Longa C. da S., Campos S.D.E., Monteiro F. de O., Dória P.B. de A. & Costa C.H.C. [**Mammary fibrosarcoma in female Wistar rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) - Case report**]. Fibrossarcoma mamário em fêmea de ratazana Wistar (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 33(3):171-176, 2011. Departamento de Patologia e Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói, RJ 24230-360, Brasil. E-mail: saviobruno@vm.uff.br

This paper reports the development of malignant tumor, fibrosarcoma, sustaining the connective tissue of the mammary gland in female Wistar rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) with 21 months of age. The animal had a non-ulcerated nodule of firm consistency in the abdominal region. After physical examination and radiographic evaluation was chosen by the surgical removal of this nodule. Inhalation anesthesia was performed for regional mastectomy and was established antibiotic and anti-inflammatory medication postoperatively. The tumor removed was stored in 10% formalin solution for histopathology which revealed fibrosarcoma with low malignancy. The animal has recovered satisfactorily from surgery. Recurrence occurred after six months of surgery with growth of three nodules. However, in a second attempt to remove the nodules, the animal died

KEY WORDS. Neoplasm, histopathology, *Rattus norvegicus*.

RESUMO. Relata-se um caso de neoplasia maligna, fibrossarcoma, do tecido conjuntivo de sustentação da glândula mamária em uma fêmea de rato (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769), variedade Wistar, com 21 meses de idade. O animal apresentava um nódulo não ulcerado e de consistência firme na região abdominal. Após exame físico e avaliação radiográfica optou-se pela remoção cirúrgica desse

nódulo. Utilizou-se anestesia inalatória para a mastectomia regional e foram instituídos antibioticoterapia e medicação anti-inflamatória no pós-operatório. A massa tumoral removida foi acondicionada em solução de formol 10% para histopatologia que revelou fibrossarcoma de baixa malignidade. O animal recuperou-se satisfatoriamente havendo melhora em sua qualidade de vida. Após seis meses do

*Recebido em 30 de dezembro de 2010.

Aceito para publicação em 23 de maio de 2011.

¹ Médico-veterinário, *Dr. med. vet.* Departamento de Patologia e Clínica Veterinária (DPCV), Faculdade de Veterinária (FV), Universidade Federal Fluminense (UFF), Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói, RJ 24230-360, Brasil. E-mail: saviobruno@vm.uff.br

² Médica-veterinária. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Clínica e Reprodução Animal), FV, UFF, Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói, RJ 24230-360. E-mail: s.destri@gmail.com - bolsista CAPES.

³ Médico-veterinário, *MSc.* Setor de Anestesiologia, DPCV, FV, UFF, Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói, RJ 24230-360. E-mail: fomonteiro@gmail.com

⁴ Médico-veterinário, *Med. Vet.* DPCV, FV, UFF, Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói, RJ 24230-360. E-mail: phillipebauer@hotmail.com

⁵ Médico-veterinário. Pesquisador. Departamento de Anatomia Patológica, Empresa de Pesquisa Agropecuária do estado do Rio de Janeiro (PESAGRO-RIO), Alameda São Boa Ventura, 770, Niterói, RJ 24120-191, Brasil. E-mail: chcampello@yahoo.com.br

procedimento cirúrgico houve recidiva com crescimento de três nódulos. Entretanto, em uma segunda tentativa de remoção o animal veio a óbito.

PALAVRAS-CHAVE. Neoplasia, histopatologia, *Rattus norvegicus*.

INTRODUÇÃO

Na ratazana (*Rattus norvegicus*), a variedade Wistar, denominada rato-branco-de-laboratório, possui características recessivas como o albinismo, sendo amplamente utilizada em pesquisas (Quinton 2005, Pessoa 2007). Todavia, esses animais, tradicionalmente de biotérios vêm sendo comercializados e criados como animais de companhia e estudos sobre as neoplasias espontâneas nessas espécies tornam-se cada vez mais relevantes na Medicina Veterinária (Werner et al. 1998, Trotte et al. 2008).

A nutrição também é um tópico conhecido na influência e desenvolvimento de doenças neoplásicas (Kohn & Barthold 1984). A ingestão de gordura alimentar tem sido relacionada ao aumento do risco de tumor de mama em humanos (Howe et al. 1990, Boyd et al. 1993) e roedores (Welsch 1992). Entretanto, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda precisa ser melhor elucidado (Ip et al. 1994). Uma dieta rica em gordura, ou seja, de alta densidade calórica, pode aumentar a energia metabolizável e conduzir à proliferação do tumor (Ip et al. 1994).

Nos miomorfos, as neoplasias mamárias são mais comuns em ratos do que em camundongos (Quinton 2005). Existem muitos relatos sobre as prevalências e diferentes tipos de tumores encontrados nas variedades de ratos, diferenças essas que ocorrem em função de fatores genéticos e ambientais (Kohn & Barthold 1984). Entretanto, as informações acerca das neoplasias em animais silvestres ainda são prematuras quando comparadas a animais domésticos (Cavalli et al. 2008).

HISTÓRICO

Uma fêmea de ratazana, variedade Wistar, com 21 meses de idade, foi encaminhada ao Setor de Animais Selvagens do Hospital Universitário de Medicina Veterinária Professor Firmino Marsico Filho na Universidade Federal Fluminense (HU-VET), apresentando um nódulo não ulcerado e de consistência firme na região abdominal.

De acordo com relato do proprietário, o nódulo apresentava crescimento progressivo há aproximadamente dois meses e durante o primeiro ano

de vida o animal recebia dieta altamente calórica, basicamente uma mistura de sementes, com predominância de sementes de girassol. Foi relatado também que, à época, a paciente estava sendo mantida em gaiola para pequenos roedores, com limpeza diária e alimentação a base de vegetais e ração específica para a espécie.

Ao exame físico, o animal pesou 250g e apresentava bom estado geral, com mucosas normocoradas, capacidade de locomoção inalterada, sem sinais de alterações respiratórias, apetite preservado, normodipsia, normúria e normoquesia. A equipe médica veterinária decidiu pelo tratamento cirúrgico, uma vez que o nódulo apresentava crescimento rápido. Como avaliação pré-operatória, realizou-se exames radiográficos simples, nas projeções, lateral e ventro-dorsal, para avaliação cárdio-respiratória e pesquisa de metástase pulmonar.

Para a realização do procedimento não foi adotado período de jejum alimentar. No centro cirúrgico realizou-se a medicação pré-anestésica a base de tartarato de burtofanol, 0,4mg/kg; cloridrato de cetamina, 10 mg/kg e midazolam, 0,5 mg/kg, administrados por via intramuscular. O animal foi posicionado em decúbito dorsal para tricotomia, antisepsia e isolamento do campo operatório. A indução e manutenção anestésicas foram promovidas com sevoflurano sob máscara facial e para o monitoramento dos sinais vitais utilizou-se eletrocardiografia em DII, oximetria de pulso, aferição da temperatura retal e avaliação de qualidade de pulso pelo método *doppler* na artéria caudal. Utilizou-se ainda colchão térmico para auxílio da manutenção da temperatura corpórea.

A técnica cirúrgica baseou-se na mastectomia regional, buscando ampla margem cirúrgica em todos os planos de implantação do tumor. No pós-operatório foi instituída antibioticoterapia a base de enrofloxacin, por via oral, na dose de 5mg/Kg, a cada 12 horas, durante sete dias de acordo com Quinton (2005), Pessoa (2007) e Viana (2007). Como medicação anti-inflamatória foi utilizado cloridrato de benzidamina, por via oral, na dose de 6mg/kg, a cada 24 horas, durante 5 dias. Para a antisepsia da ferida cirúrgica foi prescrita limpeza diária com solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% e posterior aplicação tópica de spray antimicrobiano a base de rifamicina, a cada 12 horas até a completa cicatrização.

O nódulo removido foi acondicionado em solução de formol 10% e encaminhado para análise

histopatológica, realizada no Laboratório de Biologia Animal da Empresa de Pesquisa Agropecuária do estado do Rio de Janeiro (PESAGRO-RIO). A amostra foi processada pelas técnicas histológicas habituais de inclusão em parafina, cortes de 5 micra, montagem e coloração das lâminas pela hematoxilina-eosina (HE), com posterior avaliação em microscopia óptica.

A paciente recuperou-se bem do procedimento cirúrgico, tendo o mesmo promovido melhora em sua qualidade de vida, uma vez que o crescimento das massas tumorais compromete atividades fisiológicas dos ratos, como locomoção, escalada e higiene. Contudo, após seis meses, o animal foi novamente encaminhado ao HUVET com três tumorações em estágio de crescimento avançado, sendo duas grandes tumorações em região torácica ventral e outra em região inguinal. Uma vez que não foram encontrados sinais de metástase pulmonar e que o animal apresentava-se clinicamente estável, este foi submetido à nova cirurgia, vindo, entretanto, a óbito.

A histopatologia do referido nódulo mamário revelou a presença de células mesenquimatosas fusiformes compatíveis com fibroblastos imaturos (Figura 1a). Uma visão geral da lâmina histológica permitiu a visualização de áreas com diferentes graus de celularidade. Nas áreas de maior celularidade figuras de mitoses típicas foram facilmente encontradas, além de poucas células pleomórficas e hiper cromáticas (Figura 1b). Entretanto, nos locais de baixa celularidade havia grande quantidade de colágeno e poucas mitoses estavam presentes. As demarcações entre a massa tumoral e o tecido glandular mamário permitiram definir o tumor como fi-

brossarcoma do tecido conjuntivo de sustentação da glândula mamária e a diversidade entre os parâmetros de malignidade permitiram classificá-lo como fibrossarcoma de baixa malignidade.

DISCUSSÃO

O presente estudo ressalta a importância da conduta clínica do médico veterinário de animais silvestres e exóticos na decisão por um procedimento cirúrgico ou terapêutica conservadora. Clinicamente, Cavalli et al. (2008) consideram que todas as massas devem ser cuidadosamente palpadas e mensuradas, registrando sua localização, tamanho, coloração e consistência, além de presença ou ausência de mobilidade e demais características relevantes que, no presente estudo, foi realizado por meio de ficha de avaliação individual. No caso em questão, o nódulo palpado localizava-se na região abdominal esquerda e apresentava cerca de 2,0cm, consistência firme, textura irregular e mobilidade à manipulação digital, porém sem alopecia ou ulceração da pele. Não foram observadas alterações em linfonodos regionais.

Após avaliação clínica do paciente, considerando-se o curto tempo de evolução do tumor, a idade e o estado físico geral do animal, além dos possíveis riscos e complicações anestésicas, optou-se pela cirurgia. Segundo Trotte et al. (2008), características clínicas do tumor, tais como velocidade e modo de crescimento, volume total e envolvimento de linfonodos regionais e distantes são fundamentais nas determinações de prognóstico e possíveis tratamentos. O modo de crescimento de uma neoplasia é frequentemente associado à sua capacidade de invasão aos tecidos adjacentes, assim, tumores expansivos e

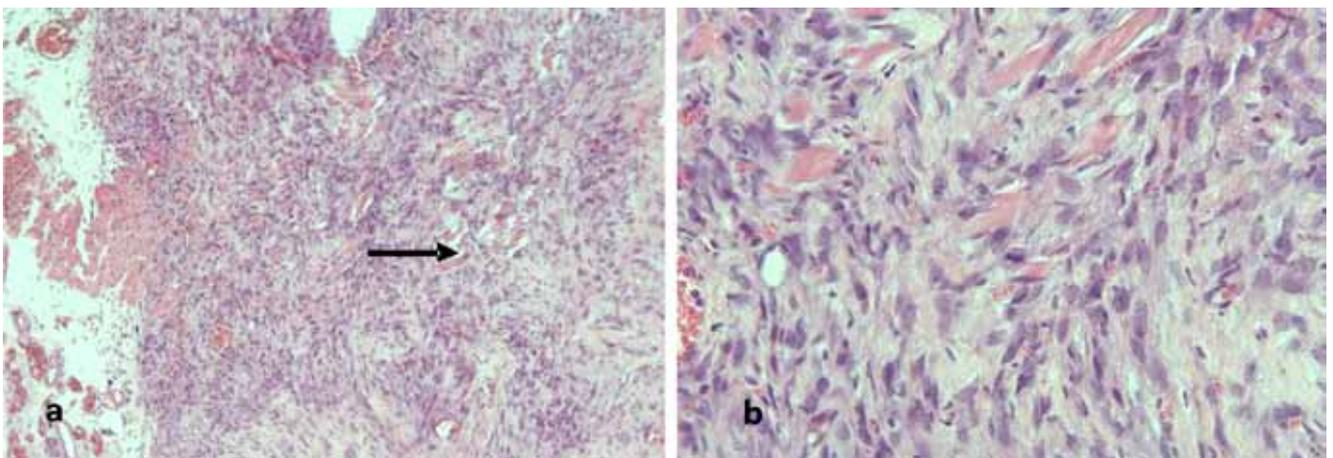


Figura 1. Proliferação de fibroblastos imaturos (seta) com infiltração de músculos esqueléticos (a). 100X. Fibroblastos dissociando fibras musculares esqueléticas, exibindo figura mitótica central (b). H.E., 400X.

circunscritos são mais facilmente removidos cirurgicamente do que tumores de proliferação invasiva (Coutinho 2008).

A excisão cirúrgica da massa tumoral é, em geral, recomendada em animais com neoplasia mamária com objetivo terapêutico (Quinton 2005, Werner 2008). A avaliação clínica minuciosa, com exames laboratoriais, radiografia torácica, palpação das glândulas mamárias, linfonodos periféricos, tecido mole adjacente e estruturas ósseas são importantes recomendações para tratamento cirúrgico (Cavalli et al. 2008). Como forma de avaliação pré-operatória, procedeu-se a realização de radiografias torácicas com objetivo de pesquisa de metástase pulmonar e avaliação preliminar das condições cárdio-respiratórias, de acordo com o referido em Anderson (1998) e Cavalli et al. (2008), uma vez que, embora casos de metástase sejam raros nessa espécie, o sítio principal para seu aparecimento sejam os pulmões (Stannaro & Pulley 1978, Wilcock 1993).

Embora Anderson (1998) descreva que o preparo cirúrgico de ratos adultos possa ser realizado com jejum alimentar de 2 horas, o procedimento nesse estudo foi realizado sem a manutenção prévia de jejum alimentar semelhante ao adotado por Avino (2006) em estudo sobre traqueoplastia em ratos. O plano anestésico foi obtido com uso de sevoflurano. Anderson (1998) e Quinton (2005) descrevem que para procedimentos anestesiológicos, a técnica mais segura é, de fato, a anestesia inalatória e para esses animais, que se resfriam rapidamente, é indispensável prevenir a hipotermia com uso de colchão térmico, inclusive durante a recuperação anestésica, cuidados adotados também no caso presente.

Uma das principais preocupações quanto ao uso de antibióticos em roedores deve ser evitar a destruição da flora intestinal, uma vez que bactérias gram-positivas povoam naturalmente o intestino desses animais e o uso de antimicrobianos que atuem sobre essa microflora pode reduzi-la, permitindo o crescimento de bactérias gram-negativas e do gênero *Clostridium*, causadores de enterotoxemias fatais (Cubas 2002). Por esta razão, no pós-operatório em questão, o antibiótico eleito foi a enrofloxacin, uma fluoroquinolona de 2ª geração, bactericida e de amplo espectro, atuando predominantemente contra microrganismos gram-negativos (Viana 2007).

Trotte et al. (2008) preconizam que as massas cirúrgicas sejam remetidas inteiras à avaliação histopatológica, uma técnica de diagnóstico com

principal objetivo de determinar o padrão lesional histológico da doença, muitas vezes, concluindo o diagnóstico. Os autores descrevem ainda que mesmo quando o diagnóstico é conhecido antes da cirurgia, a histopatologia da amostra final pode ser útil no delineamento do prognóstico, uma vez que além de fornecer o diagnóstico histológico, o profissional pode relatar o grau de diferenciação celular, identificando a classe do tumor bem como sua malignidade e comprometimentos de margens cirúrgicas.

Em análise microscópica, o fibrossarcoma consiste em um bloco de fibroblastos imaturos e moderado número de fibras colágenas, sendo mais celular do que o fibroma (Stannaro & Pulley 1978). São tumores de crescimento localmente invasivo que constantemente reincidem após remoção cirúrgica, mas metástases ocorrem apenas em cerca de 10% dos casos, em geral por via hematogênica com tumores secundários encontrados mais frequentemente nos pulmões e mais raramente em linfonodos locais (Stannaro & Pulley 1978, Wilcock 1993).

Fibrossarcomas com muitas mitoses, pleomorfismo nuclear, hiper cromasia celular e nuclear e presença de células gigantes tumorais com um ou vários núcleos podem ser definidos como altamente malignos, enquanto aqueles com poucas mitoses e produção abundante de colágeno podem ser referidos como fibrossarcomas de baixo grau de malignidade (Stannaro & Pulley 1978, Wilcock 1993).

Tumores espontâneos de pele, subcutâneo e anexos cutâneos são incomuns em ratos, excetuando os de origem na glândula mamária, uma vez que em muitas variedades de fêmeas de ratos, a glândula mamária é o local mais frequente de neoplasias, com incidência de 30% a 60% (Squire et al. 1978, Kohn & Barthold 1984). Ratos com idade entre 18 e 30 meses formam o grupo de maior risco para as neoplasias mamárias, embora o sexo do animal também seja um dado importante, uma vez que somente de 1% a 6% dos tumores mamários ocorrem em machos (Squire et al. 1978, Harkness & Wagner 1993, Hillyer & Quesenberry 1997, Quinton 2005). Tais dados são compatíveis com o presente estudo, uma vez que se tratava de uma fêmea com 21 meses de idade.

Em geral, os tumores mamários de rato são do grupo de tumores fibroepiteliais benignos (Squire et al. 1978, Quinton 2005), o que contrasta com os resultados do presente estudo, que revelaram a presença de um fibrossarcoma. Embora os fibroadeno-

mas sejam os tumores mais comuns, adenocarcinomas também podem ocorrer, originando metástase para linfonodos regionais e pulmões (Kohn & Barthold 1984, Hillyer & Quesenberry 1997). Tumores mesenquimais malignos tais como fibrossarcomas e sarcomas indiferenciados também podem ser vistos; entretanto, estes são provavelmente tumores primários do tecido conectivo da glândula mamária e não da glândula em si (Squire et al. 1978), reafirmando os resultados do caso em análise.

Inúmeros dados encontram-se disponíveis na literatura relacionando o aumento no consumo de gordura e a estimulação de tumores mamários em modelos animais, de forma que muitos autores acordam que um aumento na ingestão de gordura leva a um aumento na incidência de tumores mamários (Freedman et al. 1990, Welsch 1992). No corrente trabalho, muitos fatores podem estar relacionados à predisposição para o aparecimento da neoplasia mamária, como a idade do animal e as características genéticas e ambientais. Entretanto, não se pode descartar o fato de que um manejo nutricional excessivamente rico em componentes oleosos possa ter contribuído para o estabelecimento deste processo patológico.

CONCLUSÃO

O presente trabalho alerta para a ocorrência de neoplasias malignas em pequenos roedores de companhia, ressaltando que uma vez diagnosticados precocemente e após avaliação pré-operatória, os tumores podem ser removidos cirurgicamente, proporcionando melhora na qualidade de vida do animal, conforme ocorrido após a primeira cirurgia. Contudo, muitas neoplasias malignas se apresentam recidivantes, podendo comprometer o sucesso do tratamento. No caso em questão houve recidiva, contudo, esta só ocorreu após seis meses do procedimento cirúrgico, evidenciando que durante esse período, a paciente permaneceu em bom estado clínico, o que pode ser considerado satisfatório em função da curta expectativa de vida da espécie, sugerindo que a remoção precoce tem importância no tratamento e prognóstico das neoplasias mamárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson N.L. Criação e Medicina Básicas dos Animais de Estimação “de bolso”, p.1523-1552. In: Bichard S.J. & Sherding R.G. (Eds), *Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais*. Roca, São Paulo, 1998.
- Avino A.J.G. *Traqueoplastia em Ratos: Apresentação de modelo com suporte endoluminal*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006. 40p. (<<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/11365>>)
- Boyd N.F., Martin L.J., Noffel M., Lockwood G.A. & Tritchler D.L. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Brit. J. Canc.*, 68:627-636. 1993
- Cavalli G.D., Malta M.C.C. & Costa M.E.L.T. Neoplasia Mamária em Onça Parda (*Puma concolor*) e Leoa (*Panthera leo*). *Clin. Vet.*, 77:86-90, 2008.
- Coutinho R.F. *Adenocarcinoma mamário em Rato Branco (Rattus norvegicus)*. Monografia Curso de Pós-Graduação de clínica Médica e cirúrgica de Animais Selvagens e Exóticos, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, 2008. 24p. (<<http://www.qualittas.com.br/documentos/Adenocarcinoma%20Mamario%2020 Rogerio%20Figueiredo%20Coutinho.pdf>>)
- Cubas Z.S. Terapêutica dos Animais Silvestres, p.569-589. In: Andrade S.F. (Ed.), *Manual de Terapêutica Veterinária*. 2ed. Roca, São Paulo, 2002.
- Freedman L.S., Clifford C. & Messina M. Analysis of Dietary Fat, Calories, Body Weight, and the Development of Mammary Tumors in Rats and Mice: A Review. *Canc. Res.*, 50:5710-5719, 1990.
- Harkness J. & Wagner J. *Biologia e clínica de coelhos e roedores*. 3ed. Roca, São Paulo, 1993. 238p.
- Hillyer E. & Quesenberry K. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: clinical medicine and surgery*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1997. 432p.
- Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G., Iscovich J.M., Yuan J.M., Katsoyanni K., Lubin F., Marubini E., Modan B., Rohan T.J. Toniolo P. & Shunzhang Y. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *Nat. Canc. Inst.*, 82:561-569. 1990
- Ip C., Singh M., Thompson H.J. & Scimeca J.A. Conjugated Linoleic Acid Suppresses Mammary Carcinogenesis and Proliferative Activity of the Mammary Gland in the Rat. *Canc. Res.*, 54:1212-1215, 1994.
- Kohn D.F. & Barthold S.W. Biology and Diseases of Rats, p.91-122. In: Fox J.G., Cohen B.J. & Loew, F.M. (Eds), *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press, San Diego, 1984.
- Pessoa C.A. Rodentia – Roedores de Companhia (Hamster, Gerbil, Cobaia, Chinchila, Rato), p.432-474. In: Cubas Z.S., Silva J.C.R. & Catão-Dias J.L. (Eds), *Tratado de Animais Selvagens*. São Paulo, Roca, 2007.
- Quinton J.F. Miomorfos: Rato, Camundongo, Hamster, Gerbil, p.213-222. In: Quinton J.F. (Ed.), *Novos Animais de Estimação – Pequenos Mamíferos*. Roca, São Paulo, 2005.
- Squire R.A., Goodman D.J., Valerio M.G., Fredrickson T., Levitt M.H., Lingerman C.H., Harshbarger J.C. & Dawe C.J. Tumors, p.1051-1284. In: Benirschke K., Garner F.H. & Jones T.C. (Eds), *Pathology of Laboratory Animals*. Springer-Verlag, New York, 1978.
- Stannaro A.A. & Pulley L.T. Tumors of the skin and soft tissues, p.16-74. In: Moulton J.E. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 2nd ed. Univ. of California Press, Davis, 1978.

- Trotte M.N.S., Menezes R.C. & Tortelly R. Neoplasias Espontâneas em ratos wistar de um Centro de Criação de Animais de Laboratório do estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cienc. Rur.*, 38:2549-2551, 2008.
- Viana F.A.B. Drogas e Apresentações Comerciais, p.17-336. In: Viana F.A.B. (Ed.), *Guia Terapêutico Veterinário*. 2ed. CEM, Lagoa Santa, 2007.
- Welsch C.W. Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: A review and Critique. *Canc. Res.*, 52:2040-2048. 1992
- Werner J. Padrões Dermatohistopatológicos no Diagnóstico Dermatológico. *Clin. Vet.*, 73:38-42, 2008.
- Werner P.R., Chiquito M. & Pachaly J.R. Estudo Retrospectivo das Neoplasias Diagnosticadas em Animais Selvagens ou Exóticos pelo serviço de Patologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná entre 1974 e 1996. *Arch. Vet. Sci.*, 3:39-44, 1998.
- Wilcock B.P. Neoplastic diseases of skin and mammary gland, p.706-738. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds), *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed. Academic Press, San Diego, 1993.