

A APLICABILIDADE DA IMUNOHISTOQUÍMICA NA ONCOLOGIA VETERINÁRIA

Guilherme Nunes Moraes Filho¹, Carla Cristina Assis de Jesus¹, Milena Ribeiro Cabral da Cruz¹, Ana Clara Boechat Nunes¹, Maria Luíza Fiorido Siqueira¹, Leonardo Oliveira Trivilin¹, Anderson Barros Archanjo²

¹Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Departamento de Medicina Veterinária, Alto Universitário, S/N, Guararema - 29500-000 - Alegre-ES, Brasil.

² Faculdade Multivix de Cachoeiro de Itapemirim/ Departamento de Farmácia, Rua Moreira, 29/39, Independência - 29306-320 - Cachoeiro de Itapemirim-ES, Brasil, medvetguilhermenunes@gmail.com, carla.cristina170302@gmail.com, milena.cruz.medvet@gmail.com, acbn274@gmail.com, ml.fioridos@gmail.com, leotrivilin@gmail.com, andersonarchanjo@gmail.com

Resumo

Neoplasmas são doenças complexas, com etiologia multifatorial e comportamento biológico diferenciado. Dessa forma, a definição da etiologia e o diagnóstico são essenciais para determinar a melhor abordagem terapêutica e definir o prognóstico do paciente, sendo muitas vezes necessário o uso de técnicas diagnósticas apuradas e menos dispendiosas, como por exemplo a imunohistoquímica (IHQ). Assim, objetivou-se realizar uma revisão de literatura nas bases de dados de artigos selecionados entre os anos de 2020 a 2025 sobre a aplicabilidade da imunohistoquímica na oncologia veterinária. Com isso, utilizando critérios de relevância e priorizando estudos que abordaram o tema de forma clara e ampla, foram evidenciados 10 artigos científicos demonstrando a aplicabilidade da imunohistoquímica no diagnóstico, na sobrevida e consequentemente na resposta ao tratamento de pacientes oncológicos na medicina veterinária. Portanto, foi possível concluir que a marcação de proteínas específicas por meio da imunohistoquímica auxiliam na medicina veterinária oncológica em fatores de avaliação da proliferação celular, progressão tumoral, neoangiogênese e no diagnóstico de neoplasmas específicos

Palavras-chave: Diagnóstico. Imunofenotipagem. Imunologia. Neoplasmas.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

Neoplasia é o crescimento descontrolado e anormal de células em um tecido ou órgão, o que leva à formação de tumores. Esses tumores geralmente aparecem como nódulos, compostos por células semelhantes ou diferentes entre si, e de graus variados de malignidade e o surgimento da doença pode ocorrer por mutações genéticas espontâneas ou por causa de agentes carcinogênicos. Esses agentes carcinogênicos têm a capacidade de modificar o ciclo de vida das células, provocando proliferação descontrolada e prejudicando o processo natural de morte celular programada, conhecido como apoptose (Zuccari *et al.*, 2016).

O exame histopatológico é imprescindível para a oncologia veterinária, pois permite a determinação do diagnóstico das neoplasias por meio da análise microscópica dos tecidos, fornecendo informações detalhadas sobre a natureza, gravidade, extensão da lesão e possibilitando a melhor abordagem terapêutica e diagnóstica. Entretanto, devido ao grande número de informações acerca da biologia tumoral de diferentes neoplasmas, se exige acurácia diagnóstica, abrangendo assim, características celulares e moleculares que ultrapassam definições de malignidade (Cassali *et al.*, 2020)

A imunohistoquímica é uma das técnicas que faz a análise e permite detectar proteínas por meio de anticorpos primários específicos em tecidos ou cortes histológicos que foram processados durante a rotina histotécnica (Renshaw, 2017).

A técnica de imunohistoquímica não serve apenas para auxiliar na confirmação do diagnóstico, mas também oferece informações importantes sobre como a doença pode evoluir, ou seja, o prognóstico e qual o melhor tratamento a ser adotado em relação a um determinado câncer (Gamba *et al.*, 2013). Também é usada para identificar os marcadores tumorais, que são proteínas presentes no citoesqueleto de algumas células normais e cancerosas (Zuccari *et al.*, 2016).

A imunohistoquímica permite o diagnóstico preciso de neoplasmas, visto que em alguns casos a técnica de coloração com hematoxilina e eosina (HE) pode ser inespecífica e não proporcionar os diagnósticos adequadamente; mas, por meio da identificação de marcadores histológicos, a IHQ consegue auxiliar na determinação do prognóstico do paciente (Cassali *et al.*, 2020).

Na medicina veterinária, a técnica de imunohistoquímica atua como ferramenta auxiliar no diagnóstico, principalmente, de neoplasmas indiferenciados e é também, responsável na determinação da origem celular das metástases, visto que a identificação dos receptores celulares e moleculares relacionados a progressão tumoral permite definir a imunofenotipagem das células com transformação neoplásica (Gamba *et al.*, 2013).

Contudo, o uso da imunohistoquímica na medicina veterinária tem suas limitações, devido a uma baixa produção de anticorpos contra antígenos espécie específico, visto que a maioria são produzidos em camundongos, coelhos e cabras contra antígenos de origem humana, além da sua dependência de reatividade cruzada entre antígenos e os de tecidos humanos, além da baixa quantidade de trabalhos relacionados ao assunto na área (Ruiz *et al.*, 2005).

Objetiva-se realizar levantamento da aplicabilidade da técnica na oncologia veterinária, a fim de evidenciar para a comunidade científica se estamos usufruindo bem ou mal da ferramenta.

Metodologia

Realizou-se análise de dados secundários por meio de revisão de literatura, sendo Pubmed – MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *Science Direct*, *NCBI (National Center for Biotechnology Information)* e Periódicos Capes as plataformas de base de dados científicos relevantes utilizadas para a pesquisa de artigos, publicados apenas em inglês e revisados por pares, relacionados a aplicabilidade da imunohistoquímica na medicina veterinária oncológica.

Com a utilização de filtros para datas de publicação entre 2020-2025 e com a combinação conjugada dos descritores *immunohistochemistry and biomarkers and medicine veterinary* (imunohistoquímica e biomarcadores e medicina veterinária), *immunohistochemistry and diagnostics and medicine veterinary* (imunohistoquímica e diagnósticos e medicina veterinária), *immunohistochemistry and treatment responses and medicine veterinary* (imunohistoquímica e respostas a tratamento e medicina veterinária), *immunohistochemistry and canine tumors* (imunohistoquímica e tumores caninos) e *immunohistochemistry and feline tumors* (imunohistoquímica e tumores felinos) foi possível realizar a coleta de dados, usando como critério de inclusão a indexação nas bases de dados citadas anteriormente e conteúdo na íntegra, assim como aqueles que possuíam maior relação com o objetivo proposto para estudo e resultados satisfatórios.

Resultados

O levantamento bibliográfico resultou em 10 artigos selecionados que foram agrupados na Tabela 1 e organizados em ordem cronológica. No âmbito do diagnóstico, marcadores como lisozima, CD1a e Thy1 têm sido empregados na identificação de histiocitose cutânea, enquanto a combinação de citoqueratina e vimentina auxilia em casos de meningioma e metástase pulmonar em cães. Assim como o uso de AE1/AE3, CK16, COX-2, VEGF e Ki-67 na caracterização e estadiamento de carcinomas mamários e seus subtipos e o Melan-A em melanomas orais.

Quanto ao prognóstico e sobrevida, proteínas como VEGF e CRYAB foram associadas a hemangiossarcomas, ao passo que a expressão de Ki-67, BAX, Caspase-3 e VEGF mostrou relevância no comportamento de linfomas em felinos.

Outros marcadores de interesse incluem PD-L1, PD-1 e CTLA-4, relacionados à resposta imune tumoral em melanoma oral, e MCL-1, cuja expressão se mostrou ligada à evolução clínica do carcinoma hepatocelular em cães.

Tabela 1 -Aplicabilidade da técnica de imunohistoquímica em oncologia veterinária

Aplicação	Proteína Marcada	Resultado	Autores
Diagnóstico	Lisozima, CD1a e Thy1	Diagnóstico de histiocitose cutânea canina.	Bonfim <i>et al.</i> , 2020.
Diagnóstico	Citoqueratina e vimentina	Diagnóstico de meningioma microcístico e metástase pulmonar em cão.	Zamboni <i>et al.</i> , 2020
Diagnóstico e prognóstico	AE1/AE3, CK5/6, COX-2, VEGF e KI-67	Diagnóstico e prognóstico de um carcinoma em cadela.	Lamounier <i>et al.</i> , 2021
Sobrevida	VEGF e CRYAB	Avaliação do prognóstico em hemangiossarcomas caninos.	Figueiredo, 2023
Sobrevida	Ki67	Prognóstico em carcinomas papilares e tubulares em cadelas.	De Sá, 2023
Sobrevida	Ki67, BAX, Caspase-3 e VEGF	Prognóstico em linfomas felinos.	Faraldo, 2024
Diagnóstico	Citoqueratina AE1/AE3	Diagnóstico de carcinoma mamário tubulopapilar.	Barraza <i>et al.</i> , 2024
Diagnóstico	Melan-A	Diagnóstico de neoplasias melanocíticas felinas.	Davidson; Smith; Dobromylskyj, 2025
Sobrevida	PD-L1, PD-1, CTLA- 4	Não há relação no prognóstico do melanoma oral canino.	Foiani, <i>et al.</i> , 2025
Sobrevida	MCL-1	Eficácia como marcador de prognóstico em carcinoma hepatocelular canino	Baek <i>et al.</i> , 2025.

Fonte: elaborado pelo autor.

Discussão

Para Davidson, Smith e Dobromylskyj (2025) a aplicabilidade da imunohistoquímica favorece no diagnóstico de melanoma e como na diferenciação destes para os melanocitomas, utilizando de imunomarcagem com Melan-A, positivos apenas para os melanomas. Zaha (2014) afirma que o diagnóstico por meio da IHQ também diferencia neoplasias mamárias, visto que o tecido mamário glandular normal é composto de três tipos de células que expressam diferentes subconjuntos de proteínas: luminal, basal e mioepitelial. Com isso, as células mioepiteliais expressam CKs do tipo basal e marcadores específicos: actina do músculo liso, calponina, S100 e p63, enquanto os tipos de células basais expressam citoqueratinas.

A expressão de CD1a associada a expressão de Thy1, conforme evidenciado por Bonfim *et al.* (2020) favorecem o diagnóstico de histiocitose, assim como a expressão de lisozima, que é uma enzima produzida pelos histiócitos. Lamounier *et al.* (2021) evidenciou que a expressão dos marcadores AE1/AE3 pode ser aplicada para isolar células epiteliais de células não epiteliais. E a CK5/6 para detectar carcinomas.

Não só para o diagnóstico das neoplasias principais, a IHQ também pode ser utilizada para diagnóstico e determinação das metástases (Cassali *et al.*, 2020). Isso corrobora o estudo de Zamboni *et al.* (2020) que identificou metástase pulmonar de um meningioma microcístico por meio da expressão de citoqueratina e vimentina. Como também na identificação de metástase em linfonodo regional de um carcinoma mamário por meio da expressão de citoqueratina AE1/AE3 (Barraza *et al.*, 2024).

A avaliação de certos marcadores celulares, como a proliferação celular pelo Ki-67, a formação de novos vasos sanguíneos através do VEGF, a expressão de COX-2, entre outros, serve como uma ferramenta importante para prever o comportamento de vários tipos de câncer (Horta *et al.*, 2012)

Stragliotto *et al.* (2013) afirma que a expressão do VEGF nas células tumorais é correlacionada com prognósticos desfavoráveis. Entretanto, Faraldo (2024), evidenciou que a expressão de VEGF em linfomas alimentares em felinos não afeta a sobrevida desses animais, como em outras classificações de linfomas na espécie. Assim como não tem relação com piora de prognóstico em casos de hemangiossarcomas caninos (Figueiredo, 2023).

A imuno-histoquímica quando aplicada para a marcação do índice de proliferação celular, com marcação do Ki-67, em diferentes neoplasmas permite a avaliação da taxa de proliferação tumoral que, por sua vez, pode ser associada ao prognóstico (Cassali *et al.*, 2020). De uma forma geral, tumores com maiores índices proliferativos apresentam curso mais agressivo com aumento do risco de metástases, mas melhor à quimioterapia. Estudos evidenciaram que a superexpressão de Ki-67 demonstraram piores prognósticos em casos de carcinomas mamários papilares e tubulares (De Sá, 2024). Contudo, Faraldo (2024), evidenciou que a expressão de Ki67 em linfomas alimentares em felinos não afeta a sobrevida desses animais.

Outro fator que pode ser determinado pela imunohistoquímica é o fator de progressão tumoral, quando utilizado a imunomarcagem da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2). Essa enzima é responsável por inibir a apoptose, diminuir adesão celular, destruir membrana basal, induzir proliferação celular, promover angiogênese e perpetuar o processo inflamatório, tendo assim um prognóstico ruim ao paciente quando ocorre uma superexpressão de COX-2. Quando um tumor tem alta expressão de COX-2 tende a apresentar maior progressão tumoral, e consequentemente, um pior prognóstico, evidenciado por estudos (Bonfim *et al.*, 2020; Lamounier, 2021).

A progressão tumoral interfere na sobrevida do animal e proteínas que determinam essa interferência podem ser marcadas por meio da imunohistoquímica, como evidenciado pelos trabalhos de Baek *et al.* (2025) que identificou a eficácia da proteína MCL-1 como um marcador de prognóstico em casos de carcinoma hepatocelular canino. Entretanto, Foiani *et al.* (2025) realizou um painel de marcações em casos de melanoma orais, utilizando PD-L1, PD-1 e CTLA-4, e apresentou que estes apesar de estarem expressos nas afecções não interferiram na sobrevida dos pacientes acometidos.

Portanto, o uso da imunohistoquímica no âmbito da oncologia veterinária é de multipossibilidades, permitindo avaliação da proliferação celular, progressão tumoral, neoangiogênese e no diagnóstico de neoplasmas específicos.

Conclusão

O levantamento bibliográfico proporcionou a compreensão e determinação da aplicabilidade da imunohistoquímica na medicina veterinária oncológica e sua extrema relevância para a determinação não somente do diagnóstico, como também do prognóstico dos pacientes.

Por fim, ressalta-se que o estudo contínuo das neoplasias e do uso do exame de imunohistoquímica é essencial para a prática clínica veterinária e para o avanço da medicina veterinária.

Referências

BARRAZA, V. C. T. *et al.* Detection of occult metastases of mammary carcinomas in lymph nodes of dogs by immunohistochemistry combined with histochemistry techniques. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 44, p. 44:e07450, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-7450>

BAEK, J. *et al.* Overexpression of MCL-1 in canine hepatocellular carcinoma and its efficacy as a prognostic marker. **BMC Vet. Res.**, v.21, p. 349, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04798-6>

BONFIM, E. R. *et al.* Clinical, Histopathological and Immunohistochemistry Evaluation of Reactive Cutaneous Histiocytosis in Canine in Western Amazonia. **Acta Sci. Vet.**, v. 48, n. 1, p. 559, 2020. DOI: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.101367>

CASSALI, G. D. *et al.* Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Braz. J. Vet. Pathol.**, v. 13, n. 3, p. 555-574, 2020. DOI: [10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574](https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574)

DAVIDSON, A. G.; SMITH, S. H.; DOBROMYLSKYJ, M. J. Differentiation of feline cutaneous round cell tumours using immunohistochemistry. **J. Comp. Pathol.**, v. 219, p. 41-74, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2025.04.006>

DE SÁ, M. S. **Avaliação do índice de proliferação celular Ki67 como fator de prognóstico em cadelas com neoplasias mamárias dos histotipos carcinomas papilares e tubulares.** 2023. 44 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Vila Velha, 2023.

FARALDO, N. C. **Avaliação de Ki67, BAX, Caspase-3 e VEGF em linfomas felinos.** 2024. 40 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal) – Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, 2024.

FIGUEIREDO, N. M. **Expressão de marcadores tumorais CRYAB e VEGF em hemangiossarcomas caninos e sua relação com o grau histológico.** 2023. 36 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, 2023.

FOIANI, G. *et al.* PD-L1, PD-1, and CTLA-4 mRNA in situ expression by canine oral melanoma cells and immune cells of the tumour microenvironment. **Vet. Comp. Oncol.**, v.23, p. 141-151, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.13039>

GAMBA, C. O. *et al.* Histopathological and immunohistochemical assessment of invasive micropapillary mammary carcinoma in dogs: A retrospective study. **Vet. J.**, v. 196, n. 2, p. 241-246, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.022>

HORTA, R. S. *et al.* Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imuno-histoquímica. **Ciê. Rural**, v. 42, n. 6, p. 1033-1039, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782012000600013>

LAMOUNIER, A. R. *et al.* **Carcinoma na região cervical de cão – relato de caso.** 2021. 15 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, 2021.

RENSHAW, S. Immunohistochemistry and immunocytochemistry. *In*: _____. **Immunohistochemistry: essential methods.** 2. ed. Chichester: Wiley Blackwell, p. 35-101, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118717769.ch3>

RUIZ, F. S. *et al.* Immunohistochemistry in diagnostic veterinary pathology: a critical review. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 41, n. 4, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S167624442005000400008>

STRAGLIOTTO, A. *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Bitch's Mammary Tumors. **Acta Sci. Vet.**, v. 41, p. 1096, 2013. DOI: [biblio-1372625](https://doi.org/10.1590/S167624442005000400008)

ZAHA, D. C. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. **World J. Clin. Oncol.**, v. 10, n. 3, p. 382-392, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.382>

ZAMBONI, R. *et al.* Microcystic meningioma with pulmonary metastasis in canine: case report. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 72, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-11444>

ZUCCARI, D. A. P. de C. *et al.* Biologia do câncer. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos.** 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 766 p.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES).