



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG

CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL- CSTR

CAMPUS DE PATOS - PB

NELMARA SOUSA E SILVA

**REPERCUSSÃO PATOLÓGICA EM GLÂNDULA PARÓTIDA DE RATOS
ACOMETIDOS POR LESÕES HEPÁTICAS INDUZIDAS QUIMICAMENTE**

PATOS - PB

2015

NELMARA SOUSA E SILVA

**REPERCUSSÃO PATOLÓGICA EM GLÂNDULA PARÓTIDA DE RATOS
ACOMETIDOS POR LESÕES HEPÁTICAS INDUZIDAS QUIMICAMENTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos.

PATOS-PB

2015

S586r Silva, Nelmara Sousa e

Repercussão patológica em glândula parótida de ratos acometidos por lesões hepáticas induzidas quimicamente / Nelmara Sousa e Silva. – Patos, 2015.
71f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2015.

“Orientação: Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos”

Referências.

1. CCL4. 2. Parótida. 3. Lesões induzidas quimicamente. I. Título.

CDU 616.31

NELMARA SOUSA E SILVA

REPERCUSSÃO PATOLÓGICA EM GLÂNDULA PARÓTIDA DE RATOS
ACOMETIDOS POR LESÕES HEPÁTICAS INDUZIDAS QUIMICAMENTE

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Coordenação do curso de
Odontologia da Universidade Federal de
Campina Grande - UFCG como parte dos
requisitos para a obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

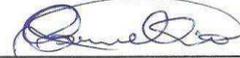
Data de Aprovação: 26/05/15

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos - Orientador

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG



Profa. Dra. Cynthia Helena Pereira de Carvalho - 1º Membro

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG



Profa. Dra. Keila Martha de Amorim Barroso - 2º Membro

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG

A Deus, por ter sempre me abençoado e me orientado ao longo da minha vida, sendo a fonte de toda a força e determinação que carrego dentro de mim.

Aos meus pais que são a razão e a essência de tudo que sou, meu irmão por seu apoio incondicional e toda minha família e amigos, que fazem parte da minha história.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, que é e sempre será minha fonte de tudo: de fé, sabedoria, força, e todas as bênçãos que possuo. Pois é nas mãos dele que entrego minha vida todos os dias ao despertar e é para o Senhor que dedico todas as minhas conquistas, portanto, do fundo do meu coração, muito obrigada meu Deus.

Aos meus pais: Rivaildo da Silva e Cleonice Sousa e Silva, que faltam-me palavras para descrever o que representam para mim, pois toda minha essência advém deles, tudo que sou se deve ao amor, à dedicação, fé, ética, caráter, bondade, simplicidade e os infinitos ensinamentos que eles me transmitem. Aprendo a cada dia que passa o quanto o amor incondicional deles é alicerce, e também quero agradecer por inúmeras vezes abdicarem de seus sonhos para realizarem os meus, com a felicidade estampada no rosto, incentivando-me incansavelmente, mostrando o verdadeiro sentido de ser PAI e de ser MÃE. Obrigada por esse sentimento que cativam em mim e por tanto amor, isso é apenas um pouco de toda alegria que quero proporcioná-los, essa vitória não é só minha, mas nossa! Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu irmão: Rivaildo da Silva Filho, pelo simples fato de existir e fazer parte de mim, por ser não só irmão, mas amigo, uma pessoa essencial na minha vida, obrigada por todo amor e carinho que me dedica, essa conquista é sua também!

Aos meus padrinhos: Gilberto Luiz de Sousa e Maria do Socorro Macêdo e Sousa pelo amor e carinho que tem por mim, ao meu primo-irmão Nelson Pereira de Sousa neto por sempre por todo amor, dedicação e sempre acreditar em mim.

Ao meu orientador: Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos, primeiramente por ser quem é, dono de uma personalidade ímpar, exemplo de bondade, sabedoria, ética e principalmente, portador de uma enorme simplicidade, que o torna admirável, e é exatamente esse o sentimento que dedico-lhe, o de admiração. Espelho-me na sua conduta como pessoa e também como profissional. Quero agradecer por toda paciência no decorrer não só dessa pesquisa, mas da graduação como um todo, obrigada por todos os conhecimentos que ensinou-me, pelo incentivo constante, ter

me permitido passar por experiências valiosas e principalmente pela sua amizade e as que me proporcionou com o grupo de pesquisa, que tenho certeza que é a maior honra que pude receber. Agradeço também pela excelente coordenação do curso, pois você conduziu a odontologia UFCG com o brilho de sempre, muito obrigada professor! Espero contar sempre com sua amizade.

As pessoas que me presentearam com sua presença na minha banca, as professoras Keila Martha Amorim Barroso e Cyntia Helena Pereira de Carvalho, muito obrigada por abrilhantar meu trabalho e também por todo aprendizado que transmitiram para mim durante esses cinco anos!

Aos meus mestres por terem me passado durante a graduação tudo aquilo que foi necessário para minha formação acadêmica e profissional, tanto na teoria como na prática, além disso, me incentivaram com seu afeto e caráter a seguir com amor à profissão e dar o meu melhor sempre, tendo como principal base, a ética, humanização e a simplicidade.

Dedico essa conquista aquelas que sem sombra de dúvidas são dádivas de Deus na minha vida, as meninas do fiat uno: Karina Gomes da Silva, Alzira Egina Ângelo Dantas, Bruna Honório de Queiroga, Bruna de Siqueira Nunes, Berthiene Medeiros Salvador Roberto e Thamyres Maria Silva Simões, simplesmente essenciais em todos os meus momentos, obrigada pela amizade verdadeira, pelos momentos que passamos juntas, que não foram poucos e pelo simples fato de vocês existirem, isso inclui a famílias que também fazem parte da minha história. Tenho certeza que vão estar sempre presentes independente de qualquer distância. É muito amor envolvido!

Agradeço também a minha excelente dupla de clínica, de amizade e companheirismo: Luana Samara Balduino de Sena, pessoa que a vida se encarregou de trazer para UFCG e para o meu convívio. Só ela sabe o quanto sua presença e o seu jeito de ser engradecem a minha caminhada até aqui, muito obrigada por todo carinho que tem por mim e tudo que aprendi ao seu lado nessa trajetória.

Outras pessoas que não tenho como expressar tudo que sinto, são as que pertencem a turma 2010.2, nosso caminho não foi o mais fácil, mas nossa

determinação e coragem para conquistar esse sonho nos trouxe até aqui, saibam que os considero como uma parte da minha família, gosto de todos e desejo o melhor para cada um, agradeço pela convivência, uma lição que levarei para toda vida, pelas amizades verdadeiras que me proporcionaram e todos os momentos de aprendizagem que passei com vocês. Muito obrigada, amo todos vocês.

Aos meus amigos Dayane Siqueira e Diogo Andrade por terem composto o quarteto de prótese (quarteto fantástico), foi muito bom dividir essa experiência com vocês, são amigos que irei levar para sempre. Muito obrigada!

Meus agradecimentos aos meus amigos de sempre que não vou citar nomes, pois são vários, mais cada um deles sabe o quanto são importantes para mim e se estou realizando esse sonho, devo um pouco a todos, muito obrigada por tanto carinho que recebo.

Ao Grupo de Pesquisa em Patologia Geral e Oral (GPPGO): Professor Pedro Paulo, Jakelyne Suéllen, Mayra Fernandes, Antonielson Santos, Moan Jéfter Fernandes e Rayssa Mendes pela contribuição nesse trabalho, e também pela amizade de vocês. Obrigada!

Aos meus pacientes da clínica escola da UFCG que depositaram confiança em mim, e que com toda paciência contribuíram de uma forma única para minha formação como pessoa e profissional. Muito obrigada.

Aos funcionários da clínica escola da UFCG: Antônio, Diana, Francisco, Neuma, Patrícia e Poliana por estarem sempre dispostos a ajudar no dia-a-dia de clínica. Obrigada!

A Kadmo Azevedo, por ter sido meu supervisor de estágio, ter recebido a mim e as meninas de braços abertos, passando um pouco do seu conhecimento para nós e tratando-nos com toda educação, muito obrigada pelo aprendizado que acrescentou muito na minha formação acadêmica, pelos laços que o senhor nos ajudou a formar na Unidade Básica de Saúde Ana Raquel. Só tenho a agradecer a todos que fazem parte dessa unidade.

Aos meus professores das escolas Instituto São José e do Colégio e curso evolução, sem os conhecimentos que eles me direcionaram eu não teria chegado onde estou hoje, muito obrigada!

Agradeço imensamente à Dr^a.Gardênia Florentino dos Santos pela paciência no meu estágio Extra- Muros, não tenho palavras para expressar minha gratidão para com você, toda equipe e comunidade que fazem a UBS Maia na cidade de Princesa Isabel-PB.

As minhas amiga Mary e Daguia que fizeram parte da minha história na UFCG, tornavam minhas horas de almoço muito mais agradáveis com suas conversas, obrigada pela amizade e pelo carinho. E também quero agradecer a Damião por todo carinho e atenção que ele tem por mim e por todos os alunos.

Aos meu amigos da UFCG: Anny Mirene, Isolda Mirelle, Ivanildo Júnior, Jamesson Macedo, Jeterson Fernades, Mirella Liberato, o meu muito obrigada pela amizade e o apoio que sempre encontro em vocês.

“Sou um pouco de todos que conheci, um pouco dos lugares que fui, um pouco das saudades que deixei, sou muito das coisas que gostei. Entre umas e outras errei, entre muitas e outras conquistei.”

Ramon Hasman

RESUMO

O fígado é vulnerável a uma grande variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatórios e neoplásicos. As principais doenças primárias do fígado são a hepatite viral, doença hepática alcóolica, a doença hepática gordurosa não alcóolica e o carcinoma hepatocelular. Em se tratando de glândulas salivares a parótida assim como as demais glândulas salivares são locais de inflamação ou de desenvolvimento neoplásico, enfatizando que a parótida é responsável pela maior produção de saliva e sede de maior acometimento de lesões. Uma possível relação entre danos hepáticos e lesão de parótida foi descrita pela primeira vez por Sprinzels em 1912 e desde então escassos estudos foram realizados a esse respeito, restringindo em sua maioria a relatos de casos ao longo desses anos. Realizamos a Indução química de danos hepáticos em ratos com a utilização da substância tetracloreto de carbono e fazer uma possível correlação de lesões hepáticas com danos secundários envolvendo glândulas parótidas, realizando para isso uma análise histopatológica tanto do fígado quanto da glândula parótida. Esta pesquisa consistiu em uma análise histopatológica descritiva de lâminas coradas em hemtoxilina-eosina (HE) das alterações em glândula parótida em ratos com lesões hepáticas induzidas quimicamente através do tetracloreto de carbono (CCL4), sendo utilizados para esta pesquisa 15 ratos machos (Grupo Teste) e 1 caso controle. Esse estudo apontou relação entre patologias hepáticas e o acometimento de glândulas parótidas, no entanto maiores estudos são necessários para a verificação mais profunda a cerca dessa correlação.

Palavras-chave: CCL4. Lesões induzidas quimicamente. Parótida.

ABSTRACT

The liver is vulnerable to a wide variety of metabolic, toxic, microbial, circulatory, and neoplastic insults. The main primary liver diseases are viral hepatitis, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic hepatocellular carcinoma. In the case of the parotid salivary glands like other salivary glands are sites of inflammation or neoplastic development, emphasizing that the parotid gland is responsible for the increased production of saliva and thirst for higher incidence of injuries. A possible relationship between liver damage and injury of parotid was first described by Sprinzels in 1912 and since then few studies have been conducted in this regard, mostly restricted to case reports over the years. We performed chemical induction of liver damage in rats with the use of carbon tetrachloride substance and make possible a correlation of liver damage with secondary damage involving parotid glands, for performing a histopathological analysis that both the liver as the parotid gland. This research consisted of a descriptive histopathology slides stained in hematoxylin-eosin (HE) of changes in parotid gland in rats with chemically induced liver injury through of carbon tetrachloride (CCl₄), being used for this study 15 male rats (Group Test) and one control case. This study found the relationship between liver disease and the onset of parotid glands, though larger studies are needed to deeper verification about this correlation.

Keywords: CCL4. Chemically induced injury. Parotid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Rato Wistar.....	41
Figura 2- Demonstração da Intoxicação do Rato Wistar pelo CCL4.....	41
Figura 3- Demonstração da técnica de deslocamento cervical.....	41
Figura 4- Remoção do fígado.....	41
Figura 5- Remoção da glândula parótida.....	41
Figura 6- Fixação em formol à 10%.....	41
Figura 7 - Micrografia mostrando hepatite Crônica(100x, HE).....	47
Figura 8 - Micrografia mostrando hepatite Crônica com áreas de Fibrose (100x, HE).....	47
Figura 9- Micrografia mostrando Esteatose Hepática (400x, HE).....	47
Figura 10- Micrografia mostrando área de Necrose, hemorragia e hepatócitos neoplásicos (400x, HE).....	47
Figura 11- Micrografia mostrando ilhas de células neoplásicas em fígado (400x, HE).....	48
Figura 12- Micrografia mostrando pleomorfismo celular, infiltrado inflamatório e pseudo-inclusões nucleares (1000x, HE).....	48
Figura 13- Micrografia mostrando infiltrado inflamatório periacinar e periductal em glândula parótida (100x, HE).....	48
Figura 14- Micrografia mostrando intenso infiltrado inflamatório causando a destruição de ácinos e área de necrose (100x, HE).....	48
Figura 15 - Micrografia mostrando intenso infiltrado inflamatório evidenciando a resistência dos ductos (400x, HE).....	48

Figura 16- Micrografia mostrando substituição da glândula destruída pelo tecido adiposo(400x, HE).....**48**

Figura 17- Micrografia mostrando hialinização periductal e perivascular em glândula parótida (400x, HE).....**49**

Figura 18 - Micrografia mostrando a formação de centros germinativos em glândula parótida alterada (100 x, HE).....**49**

Figura 19- Micrografia mostrando a Ilha epimioepitelial em glândula parótida com sialodente crônica(400x, HE).....**49**

Tabela 1- Lesões diagnosticadas nos casos de fígado intoxicados pelo CCL4.....**44**

Tabela 2- Lesões diagnosticadas em glândula parótida nos casos de fígado intoxicados pelo CCL4.....**44**

Tabela 3 - Alterações histopatológicas encontradas em glândula parótida.....**44**

Tabela 4 - Relação entre lesões hepáticas induzidas pelo CCL4 e lesões de glândulas parótidas**45**

Tabela 5 - Relação entre lesões hepáticas induzidas pelo CCL4 e lesões de glândulas parótidas em valores absolutos e percentuais.....**46**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAC	Carcinoma Adenóide Cístico
CCA	Colangiocarcinoma
CCL4	Tetracloroeto de carbono
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CHE	Células Hepáticas Estreladas
CME	Carcinomas Mucoepidermóides
CSTR	Centro de Saúde e Tecnologia Rural
DMOR-UFRN	Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
Excel	Microsoft Windows Vista Home edition®
HE	Hematoxilina-eosina
HNF	Hiperplasia Nodular Focal
LPO	Lipoperoxidação
MEC	Matriz Extracelular
NOS	Adenocarcinoma Salivar não especificado
PAS	Ácido Periódico Schiff
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	Maior
(·CCl ₃)	triclorometil
(OCCl ₃)	triclorometil peroxil
mm	milímetros
μm	micrometro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1 ALTERAÇÕES DA PROLIFERAÇÃO CELULAR.....	19
2.2 LESÕES HEPÁTICAS INDUZIDAS POR DROGAS OU TOXINAS	20
2.3 FIBROSE HEPÁTICA.....	20
2.4 HIPERPLASIAS NODULARES HEPÁTICAS	21
2.5 NEOPLASIA BENIGNA.....	22
2.5.1 Adenoma hepático	22
2.6 NEOPLASIAS MALIGNAS	23
2.6.1 Carcinoma Hepatocelular (CHC)	23
2.6.2 Colangiocarcinoma (CCA)	24
2.7 PRINCIPAIS LESÕES INFLAMATÓRIAS E NEOPLÁSICAS QUE COMPROMETEM AS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES.....	24
2.7.1 Sialolitíase	24
2.7.2 Sialoadenite	25
2.7.3 Sialoadenose	26
2.7.4 Adenoma Pleomórfico	27
2.7.5 Cistadenoma Papilífero Linfomatoso (Tumor de Warthin)	28
2.7.6 Carcinoma Mucoepidermóide	28
2.7.7 Carcinoma Adenóide Cístico (CAC)	30
2.7.8 Adenocarcinoma Salivar não especificado (NOS)	30
REFERÊNCIAS	32
3. ARTIGO	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
ANEXO A	61

ANEXO B.....	63
---------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

As principais condições patológicas com grande acometimento do fígado correspondem as de natureza inflamatória, como hepatites agudas ou crônicas e esteato-hepatites, as lesões da árvore biliar, como as malformações e as colangites, as alterações vasculares, que atingem principalmente os ramos venosos portais ou o sistema de drenagem do órgão. Os diversos padrões de lesão hepática podem levar a diversos distúrbios da arquitetura e da função hepática, culminando nas várias formas de cirrose, sendo as complicações mais importantes a hipertensão portal, insuficiência hepatocelular e transformação neoplásica, tendo o carcinoma hepatocelular como a principal neoplasia primária do fígado (BRASILEIRO FILHO, 2011).

A glândula parótida apresenta estrutura acinar puramente serosa e seu parênquima é dividido em lóbulos por finos septos fibrosos. Apresenta abundante quantidade de tecido adiposo intralobular e extralobular que cresce com o avançar da idade, a parótida apresenta agregados linfóides e linfonodos distribuídos de forma aleatória em um número que varia de um a vinte, comumente os linfonodos contêm ductos de glândulas salivares e ocasionalmente ácidos (BARNES et al, 2005). Esta glândula assim como as demais glândulas salivares maiores (Submandibular, Sublingual) e glândulas salivares menores são locais de inflamação ou de desenvolvimento neoplásico, onde existem cerca de 30 tipos de neoplasias diferentes entre benignas e malignas (KUMAR et al., 2010), sendo a glândula parótida sede de maior acometimento de lesões (NEVILLE et al., 2009).

Uma possível relação entre danos hepáticos e lesão de parótida foi descrita pela primeira vez por Sprinzels em 1912 (ROTHBELL, DUGAN, 1957) e durante esses anos esta relação vem sendo observada com poucos relatos na literatura, notou-se relação com cirrose hepática por alcoolismo e alterações em parótida (SCOTT, BURNS, FLOWER, 1988) hepatite viral com sialoadenite em parótida (CARROZZO, 2008; MADRID, COURTOIS, DURAN, 2003; KASMAN et al., 2009), sialoadenose em parótida com lesão hepática (GUGGENHEIMER,CLOSE, EGHTEHAD, 2009).

Nesta pesquisa foram induzidos danos hepáticos em ratos, danos esses, que são bastante comuns atualmente na humanidade, devido aos mais diferentes fatores como: nutrição, hábitos deletérios (fumo, alcoolismo), assim como a utilização de outras substâncias químicas capazes de causar danos ao fígado, e desta forma, estabelecer uma relação entre danos hepáticos quimicamente induzidos com alterações em glândulas parótidas, que são o sítio de maior acometimento de lesões de glândulas salivares relacionadas a desordens sistêmicas, relação ainda pouco descrita na literatura e sem nenhum estudo experimental com animais para avaliar a existência ou não desta relação e que tipos de desordens histopatológicas em glândulas parótidas podem ser evidenciadas em quadros de danos hepáticos.

Com esse estudo pretendeu-se não só verificar esta relação, mas deixar claro, se possível, que desordens sistêmicas em órgãos anatomicamente distantes da cavidade oral como o fígado podem interferir de forma importante, repercutindo em desordens na saúde oral e em especial alterações em glândula parótida, sendo esta a maior glândula salivar e responsável pela maior parte da produção de saliva, indispensável para a manutenção da homeostase oral. Deixando claro para o aluno de odontologia que a cavidade oral não está isolada do restante do corpo humano e que tanto lesões em cavidade oral podem afetar outros órgãos importantes como também desordens sistêmicas podem ter repercussões bastante consideráveis no sistema estomatognático.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ALTERAÇÕES CELULARES E NUCLEARES

- Picnose: Alteração na qual é evidenciada a constrição do núcleo e da cromatina, deixando a célula com um tamanho reduzido (BRASILEIRO FILHO, BOGLIOLO, ROCHA, 2006).
- Cariorrexe: Ruptura em vários fragmentos, com distribuição irregular da cromatina, acúmulo de grumos em torno da carioteca e posterior desintegração em grupos amorfos com perda dos limites nucleares (ROBBINS & COTRAN, 2005).
- Cariólise ou cromatólise: Dissolução da cromatina através da hidrólise dos ácidos nucléicos promovendo uma redução da acidez e basofilia nuclear (Robbins & Cotran, 2005; BRASILEIRO FILHO, BOGLIOLO, ROCHA, 2006).
- Esteatose: É uma alteração degenerativa reversível, na qual ocorre à deposição de gorduras neutras no citoplasma de células parenquimatosas, denominada também de metamorfose gordurosa, degeneração, e ainda esteatose de gorduras neutras. É observado com predominantemente no fígado, principal órgão responsável pelo metabolismo dos lipídios, mas também pode ocorrer no epitélio tubular renal, miocárdio, músculo esquelético e pâncreas. As causas mais comuns de esteatose são: deficiência protéica, diabetes mellitus, anemia, etilismo, intoxicação por tetracloreto de carbono, entre outros. O acúmulo de gordura ocorre no interior de vacúolos na célula, mas em estágios elevados há o deslocamento do núcleo para periferia da célula (ROBBINS & COTRAN, 2005; BRASILEIRO FILHO, 2006).
- Fibrose: Processo no qual ocorre a maior deposição de fibras colágenas no tecido danificado, como forma de reparar os danos sofridos por este. No tecido saudável essa síntese e degradação das fibras colágenas são concomitantes, o que não acontece quando há uma patologia, acumulando colágeno excessivamente (HIGHLEYMAN, FRANCISCUS et al., 2014).
- Hialinização: é o aumento de volume das fibras colágenas tornando-as acidófilas, geralmente ocorre nos casos de fibrose (BRASILEIRO FILHO, 2006).

2.2 LESÕES HEPÁTICAS INDUZIDAS POR DROGAS OU TOXINAS

O fígado está sujeito a possíveis lesões em decorrência de uma enorme série de produtos químicos farmacêuticos e ambientais. A variabilidade genética é um fator crítico que influencia a susceptibilidade à lesões induzidas por drogas. Essas lesões hepáticas podem resultar de toxicidade direta aos hepatócitos ou células epiteliais biliares, causando necrose, apoptose ou interrupção da função celular; pela conversão hepática de um xenobiótico em toxina ativa; por mecanismos imunológicos, geralmente por um medicamento ou um metabólito que atua como um hapteno para converter uma proteína celular em um imunógeno, sendo suficiente lembrar que as reações medicamentosas podem ser previsíveis (intrínsecas) ou imprevisíveis (idiossincrásicas) (KUMAR et al., 2010).

Essas substâncias químicas causam um estresse oxidativo, constituindo um enorme risco à saúde, pois ocorre uma agressão através de radicais livres que são formados e promovem um processo de lipoperoxidação, e ainda por redução de constituintes endógenos de antioxidantes glutationínicos (PAWA et al., 2004).

2.3 FIBROSE HEPÁTICA

A fibrose hepática e a cirrose resultam da maioria dos danos crônicos hepáticos e representando um desafio clínico de importância mundial (BENYON; IRADALE, 2000). Atualmente, o único tratamento que pode fornecer cura para o último estágio da cirrose é o transplante, embora nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o número de doadores de órgãos disponíveis e as condições clínicas do potencial receptor limitam a aplicabilidade desta técnica. O desenvolvimento de fibrose, e particularmente cirrose, está associado com significativas taxas de morbidade e mortalidade. Por essa razão, existe um esforço considerável no desenvolvimento de estratégias antifibróticas aplicáveis à fibrose hepática. Por um lado trata-se de um enfoque atrativo, precisamente porque ele é requerido na via patológica comum final da doença crônica de fígado, a despeito de sua etiologia. Por outro lado, essa doença do fígado pode não se apresentar clinicamente até um estágio mais avançado ou de cirrose. A possibilidade de reverter a fibrose é um tema essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas (ROCKEY, 2008).

A fibrose do fígado representa a resposta de cicatrização do órgão, e como tal demonstra aspectos genéricos que caracterizam tecido cicatrizado em alguma parte do corpo. A resposta de cicatrização é dinâmica e tem o potencial de solucionar danos sem marcas persistentes, isto parece ser uma vantagem com a impressão clínica de que a fibrose avançada e a cirrose são irreversíveis quanto pior progride a doença. Entretanto, recentes pesquisas que lançaram luz sobre nosso entendimento dos processos de fibrogênese hepática e confirmam que o processo é dinâmico no que diz respeito a renovação matriz extracelular e celular (MEC). Desta forma sugere que a capacidade de recuperação dos estágios avançados de fibrose e cirrose é possível (BENYON; IRADALE, 2000).

O desenvolvimento de fibrose hepática implica em grandes alterações na quantidade e qualidade da (MEC) e existe grande acúmulo de evidência que células hepáticas estreladas (CHE) são as maiores produtoras da neomatriz fibrótica. Células hepáticas estreladas localizam-se no espaço de Disse e em um fígado normal são as maiores reservas de vitamina A, armazenada no citoplasma como retinil ésteres. Durante a injúria crônica de fígado, as CHE proliferam, perdem vitamina A e sofrem uma grande transformação fenotípica em α -actina de músculo liso miofibroblasto positiva (CHE ativada) a qual produz uma grande variedade de colágeno e proteínas do MEC não colágenas (NOVO et al., 2009).

2.4 HIPERPLASIAS NODULARES HEPÁTICAS

Hiperplasia nodular focal (HNF) é a segunda neoplasia benigna mais comum no fígado, posicionando-se logo após o hemangioma, e corresponde a 8% de todos os tumores hepáticos primários. Apresenta-se, geralmente, como um nódulo solitário possuindo menos de 5 cm de diâmetro, no entanto grandes massas com mais de 15 cm de diâmetro também tenham sido encontradas (BIECKER et al., 2013).

Sendo frequente em mulheres na 3ª ou 4ª décadas de vida, e não existe nenhuma relação comprovada com o uso de contraceptivos orais. A lesão pode ocorrer também em outras faixas etárias, chegando a representar 2% de todas as lesões diagnosticadas até o 5º ano de vida. A hiperplasia nodular hepática representa provavelmente uma resposta hepatocitária hiperplásica decorrente de hiperperfusão associada à existência de uma artéria anômala localizada no seu

interior. A irrigação da lesão se faz por essa artéria calibrosa, sem ramos portais associados, o que poderia causar arterialização de vasos sanguíneos no seu interior, aumento do fluxo nos sinusóides e, conseqüentemente, proliferação de hepatócitos (BRASILEIRO FILHO, 2011).

Hiperplasias nodulares hepáticas solitárias ou múltiplas podem se desenvolver no fígado não cirrótico. Duas dessas condições, que têm nomes sobrepostos, são a hiperplasia nodular focal e a hiperplasia regenerativa nodular. O fator comum nos dois tipos de nódulos parece ser uma alteração focal ou difusa no suprimento sanguíneo hepático, originada da obliteração de raízes da veia porta e do aumento compensatório do suprimento sanguíneo arterial (KUMAR et al., 2010).

2.5 NEOPLASIA BENIGNA

2.5.1 Adenoma hepático

É um tumor benigno incomum do fígado, que predomina no sexo feminino (90% dos casos) entre as idades de 20 e 40 anos. O seu tamanho varia de milímetros a massas que ocupam quase todo o fígado. O adenoma tem elevada propensão a sangramento, que pode ser intratumoral ou para a cavidade abdominal. Alguns adenomas podem transformar-se em hepatocarcinomas (< 10%). Esta neoplasia era muito rara, mas após a introdução de anticoncepcionais hormonais orais na década de 1960, vários casos passaram a serem descritos. Atualmente, se aceita que a sua causa está relacionada à ingestão de hormônios, principalmente anticoncepcionais hormonais. A incidência anual de adenomas hepáticos é de cerca de 1 por 1 milhão nas mulheres que nunca usaram anticoncepcionais orais, comparado a 30 a 40 por milhão em mulheres que utilizam estes medicamentos por tempo prolongado. Também pode ocorrer em homens que recebem androgênios.

Alguns casos são associados a condições de metabolismo anormal de carboidratos, tais como diabetes melitos familiar, doença de acúmulo de glicogênio tipo I e III e galactosemia. A incidência de adenomas hepáticos é de 50% nos pacientes com doença de acúmulo do glicogênio tipo I e de 25% no tipo III. Estes adenomas são mais comuns em homens antes da 3ª década da vida (COELHO et al., 2011).

2.6 NEOPLASIAS MALIGNAS

2.6.1 Carcinoma Hepatocelular (CHC)

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer proveniente das principais células do fígado – os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser originada devido a agentes externos, como o vírus, a hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de falhas na duplicação dos genes. O CHC tem por características ser muito agressivo e possuir elevado índice de óbito após o início dos sintomas, mais comumente icterícia e/ou ascite. O CHC constitui 70-85% das neoplasias hepáticas primárias, é a neoplasia primária do fígado mais frequentemente observado e se constitui uma das neoplasias malignas mais comuns no mundo (GOMES et al., 2013).

A fibrose hepática é uma condição predisponente ao carcinoma hepatocelular, independentemente de sua etiologia, provavelmente devido ao aumento na atividade inflamatória e regenerativa dos hepatócitos nessa condição. Um grande número de substâncias tem ação carcinogênica no fígado de animais. No fígado humano, onde são metabolizados quase todos os carcinógenos, há pouca evidência de que o CHC possa ser causado por substâncias bem determinadas. Uma exceção é o dimetil-aminoazobenzeno, ou amarelo-manteiga usado no passado como corante de alimentos. Por outro lado, há evidências epidemiológicas demonstrando maior risco de CHC em certos grupos profissionais expostos a determinadas substâncias químicas, como: álcool em trabalhadores de bares e restaurantes; pesticidas principalmente o arsênico e cobre entre os agricultores; solventes orgânicos em tintureiros e frentistas de posto de gasolina; hidrocarbonetos e anilinas na indústria petroquímica. Entre os carcinógenos químicos mais importantes estão as aflatoxinas, micotoxinas produzidas pelo *Aspergillus flavus*, altamente carcinogênicas para trutas, camundongos, cobaias e macacos (BRASILEIRO FILHO, 2011).

2.6.2 Colangiocarcinoma (CCA)

O colangiocarcinoma intra-hepático é o segundo tumor primário mais comum em fígado acometendo pacientes com cirrose, correspondendo de 1 a 2% dos casos de nódulos em cirrose com crescimento nesta incidência nos últimos anos (GALASSI et al, 2013). Trata-se de uma malignidade da árvore biliar, originada dos ductos biliares dentro e fora do fígado. Os fatores de risco para o desenvolvimento do CCA incluem colangite esclerosante primária, doenças fibropolicísticas congênitas do sistema biliar, entretanto a maioria dos CCAs no mundo ocidental surgem sem evidências de uma dessas condições antecedentes, 50 a 60% de todos os casos de CCAs correspondem a tumores peri-hilares, 20 a 30% são tumores distais e aproximadamente 10% são intra-hepáticos. Em qualquer caso, o prognóstico é sombrio com taxas de sobrevida de aproximadamente 15% em 2 anos após o diagnóstico. O período mediano desde o diagnóstico até a morte para CCAs intra-hepáticos corresponde a 6 meses, mesmo após a cirurgia (KUMAR et al, 2010).

2.7 PRINCIPAIS LESÕES INFLAMATÓRIAS E NEOPLÁSICAS QUE COMPROMETEM AS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES.

2.7.1 Sialolitíase

Os sialólitos tratam-se de estruturas calcificadas que se desenvolvem no interior do sistema ductal salivar. Acredita-se que surjam da deposição de sais de cálcio ao redor de um acúmulo de restos orgânicos no lúmen do ducto. Estes restos orgânicos podem ser constituídos de muco condensado, bactérias, células epiteliais do ducto ou corpos estranhos. A causa dos sialólitos é desconhecida, mas sua formação pode ser provocada por sialodente crônica e obstrução parcial. O desenvolvimento não está relacionado a qualquer desordem sistêmica do metabolismo de cálcio e fósforo (NEVILLE et al., 2009).

Os sintomas desta condição patológica variam de acordo com a intensidade, grau de obstrução e quantidade de pressão gerada no interior da glândula. Cálculos salivares menores apresentam fluxo salivar normal, não produzindo sinais e sintomas. Já nos maiores, podem-se notar o aumento da glândula atingida,

principalmente durante as refeições, além da sintomatologia dolorosa e redução do fluxo salivar (FERREIRA, MANZI, 2010).

Microscopicamente, os aumentos de volume calcificados exibem laminações concêntricas que podem envolver um ninho amorfo de debris. Caso o ducto associado também seja removido, geralmente ele será constituído de metaplasia escamosa, oncocítica ou mucosa. Também é clara a presença da inflamação periductal. A obstrução do ducto está frequentemente relacionada a uma sialodenite aguda ou crônica da glândula associada (NEVILLE et al., 2009).

Essa patologia acomete principalmente homens adultos, às vezes é assintomático até que seja palpável na boca ou observado em radiografias de rotina, não causa boca seca, deve ser removido por meio de manipulação ou incisão do ducto. Quando os cálculos estiverem no interior da glândula, e esta for afetada por uma lesão grave causada por infecção recorrente e fibrose, provavelmente será necessário excisá-la (CAWSON, ODELL, 2013).

2.7.2 Sialoadenite

A sialoadenite é a inflamação das glândulas salivares que pode ter origem a partir de várias causas, muitas são crônicas, resultando na formação de uma quantidade substancial de tecido fibroso no parênquima glandular, ocorre como consequência do extravasamento de muco ou bloqueio do ducto pelas glândulas salivares. Além disso, o trauma direto ou a compressão das glândulas, do ducto ou de ambos pode causar a sialodenite. Lesões hiperplásicas e neoplasmas podem levar a uma inflamação glandular secundária. Independentemente da origem ou causa, quando ocorre a degeneração, por substituição fibrosa e inflamação crônica, o processo é referido como sialodenite crônica esclerosante (SAPP, EVERSOLE, WYSOCKI, 2012).

De acordo com o Departamento de Patologia de Hamburgo, a sialodenite crônica esclerosante foi detectada como sendo a terceira sialodenite mais frequente, perdendo apenas para sialodenite crônica obstrutiva e a parotidite recorrente. Essa lesão é de difícil distinção dos outros tipos de sialodenite, principalmente quando encontra-se em seu estado mais avançado, onde uma característica marcante é a fibrose tanto periductal como periacinar (TIEMANN et al., 2002).

As características histopatológicas de sialodenite esclerosante crônica são a ocorrência de fibrose periductal, metaplasia ductal e escamosa, infiltração linfoplasmocitário abundante, destruição dos ácinos, esclerose da glândula salivar e sialólitos presentes nos ductos salivares (SHARMA et al., 2014).

Essa patologia dependendo da etiologia pode ser uma parotidite aguda, quando a infecção da glândula parótida é unilateral, de origem bacteriana, geralmente relacionada ao *Stafilococcus aureus*. Com a ordenha da glândula e a inspeção da papila parotídea é possível observar presença de secreção purulenta saindo do ducto parotídeo. O tratamento consiste inicialmente na coleta de secreção purulenta do ducto, cultura e antibiograma. A parotidite crônica ocorre geralmente devido a uma parotidite aguda mal conduzida. Tem como fator etiológico na maioria das vezes o *Streptococcus viridans*, apresentando também secreção purulenta. O tratamento é feito da mesma forma que nas parotidites agudas. Outro tipo existente é a parotidite recorrente, uma infecção inespecífica da glândula parótida que tem uma origem incerta e com a presença de reações sistêmicas, sendo capaz de recidivar até duas vezes ao ano. (KIGNEL et al., 2007).

2.7.3 Sialoadenose

É uma lesão crônica, bilateral, não inflamatória, não neoplásica e de crescimento indolor conhecida como também por sialose ou sialodenose afeta predominantemente glândulas salivares maiores, em especial as parótidas e ocasionalmente em submandibulares. Várias causas tem sido relatadas, principalmente associadas com nutrição, metabolismo ou drogas, em estudo realizado nos Estados Unidos observou-se que 72% dos casos apresentava doença crônica em fígado, geralmente cirrose e muitos destes eram obesos ou tinham hiperglicemia ou ambos (SCULLY et al, 2008; GUGGENHEIMER, CLOSE, EGHESAD et al., 2009).

Microscopicamente observa-se a hipertrofia de células acinares, em alguns casos duas a três vezes maiores do que o tamanho normal. Os núcleos das células aparecem situados próximos da porção basal, e o citoplasma tem grande quantidade de grânulos de zimogênio. Nos casos associados à diabetes de longo tempo ou ao alcoolismo, pode apresentar atrofia acinar e infiltração gordurosa. Não sendo notada inflamação significativa (NEVILLE et al., 2009).

2.7.4 Adenoma Pleomórfico

O adenoma pleomórfico de glândula parótida trata-se de uma neoplasia benigna relativamente comum, tendo prevalência de aproximadamente 70% dos casos confirmados. A parótida é a glândula salivar mais atingida (PORTO et al., 2014).

As principais características histopatológicas dessa patologia são: a presença de uma cápsula incompleta, no caso de acometimento das glândulas salivares menores, e cápsula completa quando relacionada às glândulas salivares maiores, Notam-se ductos, apresentando também faixas ou lâminas contendo células epiteliais com uma coloração escura e metaplasia escamosa. A cartilagem pode mostrar-se em alguns casos calcificada (CAWSON, ODELL, 2013).

Algumas lesões são formadas quase completamente por estroma, ou ainda são compostas por maior quantidade de células, e por causa dessa grande variabilidade tanto em parênquima como no estroma, o termo pleomórfico foi designado a essa neoplasia. O adenoma pleomórfico é composto por elementos epiteliais e mioepiteliais, permeados por material mucóide. As células podem ter como aparência as formas: plasmocitóides, poligonais, claras basalóides e fusiformes com uma diversidade de arranjos e combinações. Pode-se observar a formação de ductos, estruturas císticas, ilhas ou cordões celulares. (GNEPP, 2009; NEVILLE et al., 2009).

Essa lesão é a neoplasia mais comum que afeta as glândulas salivares sendo mais frequentemente encontrada na glândula parótida, exibindo crescimento lento e indolor. Os adenomas pleomórficos apresentam componentes de origem epitelial, mioepitelial e componentes mesenquimais com grande variabilidade celular, arquitetural e morfológica. A excisão cirúrgica é mandatória para seu tratamento, apresentam um pequeno potencial de transformação maligna (BRADLEY, O`HARA, 2012).

2.7.5 Cistadenoma Papilífero Linfomatoso (Tumor de Warthin)

É uma neoplasia benigna que ocorre quase que exclusivamente em glândula parótida, embora muito menos comum que o adenoma pleomórfico, representa o segundo tumor benigno mais comum em parótida, responsável por 5% a 14% dos neoplasmas nesta glândula. A patogênese desta neoplasia é incerta, a hipótese tradicional sugere que tenha origem no tecido de glândula salivar heterotópico, encontrado no interior dos linfonodos parotídeos. No entanto, também é sugerido que a neoplasia possa se desenvolver a partir de uma proliferação do epitélio ductal da glândula salivar, que é associada com a formação secundária de tecido linfóide. Numerosos estudos tem demonstrado uma forte associação entre esta neoplasia e o fumo (BARNES et al., 2005; NEVILLE et al., 2009).

Essa lesão é encapsulada, possui uma superfície lisa e lobulada, bem como um formato arredondado. Quando aparece na glândula parótida, a neoplasia apresenta-se geralmente com um aspecto de massa pastosa ou cística localizando-se no pólo inferior da glândula adjacente e posteriormente ao ângulo da mandíbula. Em tal posição, a proximidade com a glândula submandibular pode dar a impressão de que a lesão se desenvolve nesta glândula em vez da parótida. Estudos recentes tem mostrado uma distribuição equilibrada entre o gênero feminino e masculino, com pequena predominância no gênero masculino. A idade média de pessoas acometidas está entre a quinta e a oitava década de vida (REGEZI,.; SCIUBBA, 2002).

Tem aspecto histológico característico apresentando-se na forma de uma cauda e células colunares eosinofílicas que formam uma camada com múltiplas dobras que contorna o tecido linfóide denso, possuindo muitos centros germinativos e ainda forma projeções papilares no espaço cístico. É uma neoplasia benigna e responde à enucleação, pode ser múltiplo (CAWSON, ODELL, 2013).

2.7.6 Carcinoma Mucoepidermóide

Carcinomas mucoepidermóides (CME) são neoplasias malignas provenientes dos ductos excretores de componentes glandulares, que acometem as glândulas salivares maiores e menores intra-orais em mais de 90% dos casos. A distribuição

dos tumores apontou que a parótida foi o local de maior acometimento, seguida do palato e da glândula submandibular (PIRES et al., 2002).

O carcinoma mucoepidermóide trata-se de uma neoplasia de glândula salivar que apresenta diferentes graus de agressividade, sendo composto por células epidermóides, células mucosas e intermediárias, e subclassificado com base em suas características histopatológicas nas variantes de alto grau, grau intermediário e baixo grau de malignidade, esta neoplasia maligna pode se originar tanto em glândulas salivares maiores quanto menores. Os elementos celulares se apresentam dispostos em ninhos e camadas difusas que podem circundar espaços císticos. Geralmente não existe cápsula verdadeira, embora frequentemente algumas regiões da margem do tumor estejam bem demarcadas. É comum a existência de áreas focais de infiltração no tecido salivar normal, tecido conjuntivo e muscular.

As neoplasias com maior presença de células mucosas e múltiplos espaços císticos são classificadas como sendo de baixo grau, aqueles com ilhas mais sólidas, menos células produtoras de muco e alta proporção de células epidermóides são classificadas de alto grau, o tipo intermediário fica entre esses dois extremos exibindo grande quantidade de células poligonais intermediárias (BARNES et al., 2005; SAPP, EVERSOLE, WYSOCKI, 2012).

As células contendo mucina intracelular podem ser detectadas por meio de positividade ao PAS e mucicarmim. A coalescência dos pequenos cistos no interior de espaços císticos maiores é típica do baixo grau de malignidade. Tais cistos podem distender o tecido de suporte circunvizinho e romper, promovendo o extravasamento de muco nos tecidos circundantes, com uma conseqüente reação inflamatória. Na margem da lesão existem poucas frentes invasivas amplas, o que comprova ainda mais o baixo grau de invasividade (REGEZI; SCIUBBA, 2002).

A ressecção local ampla, associada ou não a esvaziamento cervical, e casualmente a radioterapia pós-operatória, é o tratamento de preferencial para os carcinomas mucoepidermóides. A ressecção de estruturas adjacentes está indicada em casos onde exista comprometimento observado previamente ou durante a cirurgia (PIRES et al., 2002).

2.7.7 Carcinoma Adenoide Cístico (CAC)

O carcinoma adenoide cístico é uma das mais comuns e mais bem reconhecidas neoplasias malignas de glândula salivar, devido as suas características histopatológicas distintas, sendo originalmente chamado de cilindroma, termo ainda usado algumas vezes como sinônimo para esta neoplasia. No entanto, hoje a utilização do termo cilindroma deve ser evitada, uma vez que o mesmo termo é usado para uma neoplasia de anexos cutâneos que tem apresentação clínica e prognóstico marcadamente diferentes. Seu envolvimento relacionado à glândula salivar é de 2 a 3% de todas as neoplasias que acometem a parótida, na glândula submandibular correspondem de 12 a 17% de todas as neoplasias e de malignidade comum. Geralmente exibe crescimento lento e a dor é um achado comum e importante, as neoplasias de parótida podem causar assimetria facial (AJILA et al., 2012).

Histopatologicamente é composto por células epiteliais ductais e mioepiteliais, que podem apresentar variações, são verificados três padrões: O cribriforme, tubular e sólido, sendo o padrão cribriforme o mais facilmente identificado e o padrão sólido o que exibe pior prognóstico para o paciente (AJILA et al., 2012).

O CAC é um tumor com o comportamento agressivo e uma elevada taxa de recorrência local, principalmente quando há invasão perineural. O tratamento de radioterapia é obrigatório quando as margens livres da doença não podem ser alcançadas na cirurgia e quando há doença localmente avançada ou achados histológicos de alto grau. Um prazo maior será necessário, pois a recidiva local e metástases à distância podem ocorrer tardiamente no curso da doença, com ênfase nos pacientes de alto risco (TINCANI et al.,2006).

2.7.8 Adenocarcinoma Salivar não especificado (NOS)

O Adenocarcinoma sem outra Especificação (SOE OU NOS) [(do inglês adenocarcinomas not otherwise specified (NOS)]; destaca-se como um grupo de lesões de difícil diagnóstico, já que é realizado baseando-se na exclusão daquelas lesões conhecidos. Compõe o quarto grupo de neoplasia de glândula salivar em

relação à frequência, afetando em maior número de pacientes adultos (geralmente acima da quarta década de vida), homens, sendo as glândulas salivares maiores as mais acometidas (preferencialmente a parótida). Tem um comportamento biológico bastante agressivo, culminando em um prognóstico ruim (BRAGA et al., 2009).

O referido adenocarcinoma é difícil de generalizar sobre seus aspectos clínicos e histopatológicos, parece exibir predileção de acometimento na glândula parótida, seguido pelas glândulas salivares menores e submandibular. Do ponto de vista clínico podem ser assintomáticos ou causar dor ou paralisia do nervo facial (BARNES et al., 2005; NEVILLE et al., 2009).

Histopatologicamente é constituído por alguns tipos de células dispostas em uma diversidade infinita de padrões de crescimento, onde a maioria delas são cúbicas, colunares, poligonais ou ovais, com áreas de diferenciação ductal ou glandular. A diferenciação das células pode divergir entre apenas conter pleomorfismo celular ou ainda ter característica de lesão infiltrativa, além da propriedade de possuir esses dois padrões, podendo ainda apresentar-se como neoplasias pouco diferenciadas e alto grau de malignidade ou bem diferenciadas com pouco grau de malignidade. Devido essa diversidade, o seu prognóstico é de uma maior dificuldade de previsibilidade (JIANG LI et al., 2004; BARNES et al., 2005; NEVILLE et al., 2009).

REFERÊNCIAS

- AJILA, V.; HEGDE, S.; NAIR, G.R.; BABU, S.G. Adenoid cystic carcinoma of the buccal mucosa: A case report and review of the literature. **Dent. res. j.** Isfahan. v.9, n.5, p.642-646, Sept.-Oct. 2012.
- BRADLEY, P.; O'HARA, J. Diseases of the salivar glands. **Head and Neck Surg.**Chicago.v.30, n.11, p. 611-616, 2012.
- BRAGA, M.C; ANDRADE, M.F.; FAGUNDES, D.C .R; FARIA,P.R; CARDOSO,S.V.; LOYOLA, A.M. Adenocarcinoma SOE: estudo clínico-patológico de 50 casos diagnosticados no Instituto Nacional do Câncer. **Rev. Horizonte Científico.** Uberlândia. v.2, n.3, p.1-20, fev. 2009.
- BRASILEIRO FILHO, G.; BOGLIOLO, L.; ROCHA, A. **Bogliolo patologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1472p.
- BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo, Patologia.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.1524p.
- CARROZZO, M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1: sialadenitis and salivary glands lymphoma. **Oral dis.** Houndmills. v.14, p.123–130, Oct. 2008.
- CAWSON, R.A.; ODELL, E.W. **Fundamentos Básicos de Patologia e Medicina Oral.** 8 ed. Santos: Editora Santos, 2013. 496p.
- COELHO, J.C.U, et al. Indicação e tratamento dos tumores benignos do fígado. **ABCD Arq. bras. cir. dig.** Curitiba.v. 24, n.4, p. 318-323, 2011.
- FERRARI, R.S. **Cirrose experimental induzida em ratos: Avaliações hepáticas e pulmonares.** Tese (mestrado em medicina), Faculdade de medicina

de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. p.21, 2012.

FERREIRA, E.F; MANZI, F.R. Diagnóstico por imagem de sialolito na glândula parótida utilizando radiografias convencionais. **Arq Bras Odontol.** Belo Horizonte. v. 6, n.1, p.25-32, May 2010.

GALASSI, M. et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. **Liver Int.** v.33, n.5, p.771-779, May 2013.

GNEPP, D.R. **Diagnostic surgical pathology on the head and neck.** 2 ed. Saunders: Elsevier, 2009. 1224p.

GOMES, M. A.; PRIOLLI, D. G.; TRALHAO, J.G. and BOTELHO, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. v.59 n.5, p. 514-524, Sept. 2013.

GUGGENHEIMER, J.; CLOSE, J.M.; EGHTEHAD, B. Sialadenosis in Patients with Advanced Liver Disease. **Head and Neck Pathol.** Pittsburgh. v.3, n.2. p.100–105, July 2009.

HIGHLEYMAN L.; FRANCISCUS A. What is Fibrosis? **HCSP FACT SHEET.** Sacramento, Aug. 2014.

JIANG, LI ; WANG, B .Y.; MAGALIE, N.; LI, L.; HU, Y.; URKEN, M.L.; GENSLER, M.B. Salivary Adenocarcinoma, Not Otherwise Specified: A Collection of Orphans. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine.** Chicago. v.128, n.12, p.1385-1394, Dec. 2004.

KASMAN, L.M.; LONDON, L.L.; LONDO, S.D.; PILGRIM, M.J. A mouse model linking viral hepatitis and salivary gland dysfunction. **Oral Diseases**. Houndmills. v.15,n.8, p.587-595, Nov.2009.

KEIICHI, M.; TOSHIRO, S.; MASATOSHI, N. et. al. Relationship between Hepatic Gene Expression Profiles and Hepatotoxicity in Five Typical Hepatotoxicant-Administered Rats **Toxicological Sciences**. Orlando. v. 87, n.1, p.296-305, 2005.

KIGNEL; SOUZA. **Estomatologia - Bases do diagnóstico para o clínico geral**. 1 ed. São Paulo: Santos, v.12, p. 293-294, 2007.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. ROBBINS & COTRAN, **Patologia-Bases Patológicas das Doenças**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.842-890, 2010.

MADRID, C.; COURTOIS, B.; DURAN, D. Sialoadenitis crônica revelando una hepatitis: a propósito de un caso. **Med Oral Med. oral patol. oral cir. Bucal**. Madrid, v.9, p.328-332, Jun. 2004.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. **Patologia Oral & Maxilofacial**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. 972p.

NOVO, E.; VALFRÈ DI BONZO L.; CANNITO, S.; COLOMBATTO, S.; PAROLA, M. Hepatic myofibroblasts: A heterogeneous population of multifunctional cells in liver fibrogenesis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.41, p. 2089-2093, nov. 2009.

OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de Toxicologia**, 3 ed. São Paulo: Atheneu editora, 2008. 474p.

PAWA, S.; ALI, S. Liver necrosis and fulminant hepatic failure in rats: protection by oxyanionic form of tungsten. **Biochimica et Biophysica Acta** v.1688, n.3, p. 210-222, Jan. 2004.

PIRES, FÁBIO R.; ALVES, FÁBIO DE A.; ALMEIDA, OSLEI P.

DE AND KOWALSKI, L. P. Carcinoma mucoepidermóide de cabeça e pescoço: estudo clínico-patológico de 173 casos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 68, n.5, p.679-684, set-oct 2002.

PORTO, E.D; CAVALCANTE, J.R.; CAVALCANTE JÚNIOR, J.R. ; COSTA, M.C.F.; PEREIRA, S.M. Adenoma Pleomórfico de Parótida – Relato de Caso. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo- Fac.**; Camaragibe, v.14,n.2, p.15-18, abr-jun. 2014.

REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.J. **Patologia bucal:** correlações clinicopatológicas. 3 ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.475p.

ROTHBELI, E.N.; DUGGAN, J.I. Enlargement of the Parotid Gland in Disease of the Liver. **A.M.J. MED**; p.367-372, Mar.1957

SAPP, J.P.; EVERSOLE, L.W.; WYSOCKI, G.P. **Patologia Bucomaxilofacial Contemporânea.** 2 ed. São Paulo: Editora Santos, 2012. 450p.

SCOTT, J.; BURNS, J.; FLOWER, E.A. Histological analysis of parotid and submandibular glands in chronic alcohol abuse: a necropsy study. **J Clin Pathol**, London,v. 41, p.837-840, 1988.

SCULLY, C; BAGÁN, J.V; EVESON, J.W.; BARNARD, N.; TURNER, F.M. Sialosis: 35 cases of persistent parotid swelling from two countries. **Brit J. of Oral Maxillofac Surg**, v.46,n.6, p.468-472, Sep. 2008.

SHARMA P.; MEHTA R.; AGRAWAL K.; SANJEEV.; PARIHAR P.M. Chronic sclerosing sialadenitis masquerading as salivary gland tumour. **International Journal of Medical Science and Education**, v.1, p.1-7, jan-mar. 2014.

TANAKA, H.; UEDA, H.; FUKUCHI, H.; ICHINOSE, M. Antifibrotic effect of edaravone in rat liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine. **Clinical and Experimental Medicine**, v.9, n.3, p.229-233, 2009.

TIEMANN, M.; TEYMOORTASH, A.; SCHRADER, C.; WERNER J.A.; PARWARESCH, R.; SEIFERT, G.; KLÖPPEL, G. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction. **Mod Pathol**. v.15, n.8, p. 845-52, Apr. 2002.

TINCANI, A. J. et al. Management of salivary gland adenoid cystic carcinoma: institutional experience of a case series. **Sao Paulo Med. J.** São Paulo. v.124, n.1, p.26-30, jan. 2006.

3. ARTIGO

Repercussão patológica em glândula parótida de ratos acometidos por lesões hepáticas induzidas quimicamente

Pathological repercussions in the parotid gland of mice affected by induced liver injury chemically

Nelmara Sousa e Silva¹ Pedro Paulo de Andrade Santos²

¹ Acadêmica de odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, campus de Patos-PB;

² Professor Adjunto das Disciplinas de Propedêutica Estomatológica II e IV (Patologia Oral), Patologia Geral, Histologia e Embriologia Geral da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

RESUMO

Objetivos: Observar se há correlação entre lesões hepáticas induzidas quimicamente e danos nas glândulas parótidas em ratos; Identificar que lesões são as mais frequentes e apontar possível relação entre lesões mais agressivas em fígado e lesões mais graves em glândulas parótidas. Método: Esta pesquisa consistiu em uma análise descritiva das alterações em glândula parótida em ratos com lesões hepáticas induzidas quimicamente através do tetracloreto de carbono (CCL4), além de análise comparativa com glândulas parótidas normais e fígado normal em caso controle. Resultados: Pode-se observar que o CCL4 foi capaz de causar diversos danos hepáticos (100% dos casos) e a repercussão em glândulas parótidas também ocorreu em alguns casos. Conclusão: Esse estudo apontou relação entre patologias hepáticas e o acometimento de glândulas parótidas, no entanto maiores estudos são necessários para a verificação mais profunda a cerca dessa correlação.

Palavras-chave: CCL4. Parótida. Lesões induzidas quimicamente.

ABSTRACT

Background: Observe the correlation between liver injury induced chemically and damage parotid glands in rats; Identify that injuries are the most frequent and point possible relationship between more aggressive lesions in liver and severe injuries in parotid glands. **Methods:** This study consisted of a descriptive analysis of changes in the parotid gland in rats with chemically induced liver injury by carbon tetrachloride (CCl₄), and comparative analysis with normal liver, normal parotid glands in a control case. **Results:** Can observe that the CCl₄ was able to cause various liver damage (of 100 % cases) and the effect also occurred in the parotid gland in some cases **Conclusion:** This study found the relationship between liver disease and the onset of parotid glands, though larger studies are needed to deeper verification about this correlation.

Keywords: CCL4. Parotid. Chemically induced lesions.

INTRODUÇÃO

Esta pesquisa pretende induzir danos hepáticos em ratos, bastante comuns atualmente na humanidade, devido aos mais diferentes fatores como: nutrição, hábitos deletérios (fumo, alcoolismo), assim como a utilização de outras substâncias químicas capazes de causar danos ao fígado, e desta forma, estabelecer uma relação entre danos hepáticos quimicamente induzidos com alterações em glândulas parótidas, que são o sítio de maior acometimento de lesões de glândulas salivares relacionadas a desordens sistêmicas, relação ainda pouco descrita na literatura e sem nenhum estudo experimental com animais para avaliar a existência ou não desta relação e que tipos de desordens histopatológicas em glândulas parótidas podem ser evidenciadas em quadros de danos hepáticos.

MATERIAL E MÉTODO

Esta pesquisa consistiu em uma análise experimental das alterações em glândula parótida em ratos com lesões hepáticas induzidas quimicamente através da tetracloreto de carbono (CCL4). A pesquisa foi realizada de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Animais e Seres Humanos (Resolução CNS 196/96). Desta forma, foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFCG/ CSTR, sendo aprovada pelo nº 82/2013. Para a realização do experimento, foi utilizado um grupo de 21 ratos (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar), machos, pesando entre 200-250 gramas, onde 20 foram submetidos ao experimento e 1 serviu como controle. Todos os animais tiveram livre acesso à água e comida durante o procedimento de indução de lesões hepáticas por meio do tetracloreto de carbono (CCL4). Além da indução, realizou-se a análise comparativa com glândulas parótidas normais e fígado normal em caso controle

Os ratos usados na pesquisa foram adquiridos junto ao Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (DMOR-UFRN) e levados ao Biotério do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Foi seguido, inicialmente para essa pesquisa, o protocolo adotado por Tanaka et al. (2009), onde a lesão hepática foi induzida pela injeção de tetracloreto de carbono (CCL4) intraperitonealmente na dose de 3ml CCL4 /kg de massa corporal (Sigma-Aldrich), mas tivemos que adaptar o protocolo devido à morte de alguns animais, fazendo a aplicação de 0,5 ml de CCL4 (para cada rato). Essas injeções eram realizadas três vezes por semana em um período de quatro semanas nos 20 ratos machos (grupos teste). Os animais foram sacrificados de acordo com o que determina o protocolo internacional de experimentação animal.

Para o estudo morfológico, foram utilizadas lâminas com cortes de 5 µm de espessura do material incluído em blocos de parafina, corados pela técnica da Hematoxilina/Eosina e examinadas à microscopia de luz, sendo realizada uma análise descritiva dos aspectos histopatológicos observados em glândulas parótidas de ratos com lesões hepáticas quando comparado as glândulas parótidas

normais em ratos. Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise descritiva e os dados foram digitados originalmente na planilha eletrônica Excel (Microsoft Windows Vista Home edition ®). Os equipamentos estão disponíveis e foram cedidos pelo Biotério do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e pelo Laboratório de Histologia do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e o restante adquirido pelo pesquisador orientador da pesquisa com recursos próprios

- Utilização do Tetracloreto de Carbono (CCL₄)

A hepatotoxicidade do CCL₄ compreende sua metabolização pelo citocromo P450 nos hepatócitos produzindo os radicais triclorometil ($\cdot\text{CCl}_3$) e triclorometil peroxil ($\text{OOC}\cdot\text{Cl}$). Estes radicais livres são instáveis e logo reagem com os componentes da membrana iniciando uma reação em cadeia que induz à lipoperoxidação (LPO). Os metabólitos tóxicos do CCL₄ afetam várias proteínas incluindo as presentes no retículo endoplasmático rugoso e nas mitocôndrias. Além disso, formam radicais livres e espécies reativas de oxigênio provocando a oxidação de proteínas celulares e dano extenso ao DNA mitocondrial comprometendo a síntese mitocondrial realizada pelo fígado (FERRARI et al.,2012).



Figura 1- Rato Wistar.



Figura 2 – Demonstração da Intoxicação do Rato Wistar pelo CCL4.



Figura 3 – Demonstração da técnica de deslocamento Cervical.



Figura 4 – Remoção do Fígado.



Figura 5-Remoção da glândula parótida



Figura 6- Fixação em formol à 10%.

RESULTADOS

Análise Morfológica

Foram analisadas microscopicamente glândulas parótidas (Direita e Esquerda) além do fígado de 20 ratos submetidos à intoxicação química intraperitoneal. Ao observar o fígado constatamos que nos 20 casos foram diagnosticados com lesões hepáticas, dentre esses: 11 exibiam hepatite crônica (55%), 5 casos de esteatose hepática (25%), 3 casos de fibrose hepática (15%) e 2 casos de carcinoma hepatocelular (10%).

Nos casos de hepatite crônica verificamos a presença de infiltrado inflamatório mononuclear tanto em localização intralobular, nas proximidades dos sinusóides hepáticos, quanto nos espaços porta, predominantemente localizados na periferia de estruturas vasculares e ductais. No que diz respeito à esteatose hepática constatamos essas inclusões lipídicas no citoplasma de hepatócitos em processo de degeneração celular. Com relação aos casos de fibrose hepática verificou-se um aumento dos espaços porta, causados pela degeneração das porções mais externas dos lóbulos hepáticos como também em áreas de fibrose intralobular, resultado da destruição de hepatócitos e invasão de fibroblastos na área alterada e produção de fibras de colágeno e proteínas da matriz extracelular, substituindo as áreas ocupadas por cordões de hepatócitos por extensas áreas de fibrose. Nos 2 casos de carcinoma hepatocelular encontramos alterações como presença de ilhas neoplásicas formadas por hepatócitos neoplásicos, exibindo pleomorfismo e hipercromatismo nuclear, figuras de mitose típicas e atípicas, áreas de necrose, hemorragia e focos de intenso infiltrado inflamatório.

Foram analisadas as glândulas parótidas (Direita e Esquerda) dos 20 ratos intoxicados quimicamente. Sendo verificados 11 casos de sialodinite crônica (55%), sendo que em um dos casos além da sialodinite constatou-se a presença de ilha epimioepitelial e 9 casos de glândulas parótidas normais (45%). Todas as alterações observadas bilateralmente. Nos casos de sialodinite crônica observou-se a presença de infiltrado inflamatório mononuclear com grande quantidade de linfócitos além de expressiva presença de mastócitos em

disposição intralobular, tanto periacinar quanto periductal, assim como nos septos fibrosos de tecido conjuntivo com disposição predominantemente periductal. Sendo contatadas extensas áreas de destruição acinar com substituição fibrosa ou adiposa, áreas de necrose, formação de centros germinativos, destaca-se nas áreas de intenso infiltrado inflamatório a presença de uma hialinização periductal e perivascular. No que diz respeito às alterações celulares degenerativas encontramos cariorrexe, cariólise, picnose e esteatose em todos os casos diagnosticados como sialodenite crônica e no caso em que se observou a presença de ilha epimioepitelial.

No único caso em que se verificou a presença de ilha epimioepitelial nas proximidades da glândula parótida, nota-se a fusão dos componentes ductais glandulares em meio um tecido conjuntivo mixomatoso.

Fazendo uma comparação entre os achados no fígado com as glândulas parótidas, constatou-se que dos 11 casos diagnosticados como hepatite crônica, 6 apresentaram alterações em parótida, sendo 6 casos de sialodenite crônica e em um desses casos verificou-se também a presença de ilha epimioepitelial. Com relação aos 5 casos diagnosticados como esteatose hepática, verificou-se que apenas 1 caso apresentou sialodenite crônica, os demais apresentavam glândulas parótidas normais. Dos 3 casos de fibrose hepática encontrado foi observado que dois apresentavam sialodenite crônica e o outro caso exibia glândula parótida normal. E o único caso de carcinoma hepatocelular apresentava sialodenite crônica em parótida.

Tabela 1 - Lesões diagnosticadas nos casos de fígado intoxicados pelo CCL4.

DIAGNÓSTICO DE LESÕES HEPÁTICAS	N(%)
Hepatite Crônica	11 (55%)
Esteatose Hepática	5 (25%)
Fibrose Hepática	3 (15%)
Carcinoma Hepatocelular	1 (5%)
Total	20 (100%)

Tabela 2 - Lesões diagnosticadas em glândula parótida nos casos de fígado intoxicados pelo CCL4.

DIAGNÓSTICO DE LESÕES EM GLÂNDULA PARÓTIDA	n (%)
Sialoadenite Crônica	11 (55%)
Glândula Normal	9 (45%)
Total	20 (100%)

Tabela 3- Alterações histopatológicas encontradas em glândula parótida.

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS EM GLÂNDULA PARÓTIDA
Centros Germinativos
Cariólise
Cariorexe
Picnose
Esteatose
Necrose
Infiltrado Inflamatório Mononuclear Periacinar
Infiltrado Inflamatório Mononuclear Periductal
Fibrose
Substituição adiposa

Tabela 4 - Relação entre lesões hepáticas induzidas pelo CCL4 e lesões de glândulas parótidas.

Caso	DIAGNÓSTICO DE LESÕES HEPÁTICAS	DIAGNÓSTICO DE LESÕES EM GLÂNDULA PARÓTIDA
1	Hepatite Crônica	Sialoadenite Crônica
2	Hepatite Crônica	Sialoadenite Crônica
3	Hepatite Crônica	Sialoadenite Crônica
4	Hepatite Crônica	Sialoadenite Crônica
5	Hepatite Crônica	Sialoadenite Crônica
6	Hepatite Crônica	Sialodenite crônica+ Ilha epimioepitelial
7	Hepatite Crônica	Glândula Normal
8	Hepatite Crônica	Glândula Normal
9	Hepatite Crônica	Glândula Normal
10	Hepatite Crônica	Glândula Normal
11	Hepatite Crônica	Glândula Normal
12	Esteatose Hepática	Sialodenite Crônica
13	Esteatose Hepática	Glândula Normal
14	Esteatose Hepática	Glândula Normal
15	Esteatose Hepática	Glândula Normal
16	Esteatose Hepática	Glândula Normal
17	Fibrose Hepática	Sialoadenite Crônica
18	Fibrose Hepática	Sialoadenite Crônica
19	Fibrose Hepática	Glândula Normal
20	Carcinoma Hepatocelular	Sialoadenite Crônica

Tabela 5 - Relação entre lesões hepáticas induzidas pelo CCL4 e lesões de glândulas parótidas em valores absolutos e percentuais.

LESÕES HEPÁTICAS (n)	LESÕES EM GLÂNDULA PARÓTIDA
Hepatite Crônica (11)	Sialoadenite Crônica (6)
	55%
	Glând. Normal (5)
	45%
Esteatose Hepática (5)	Sialoadenite Crônica (1)
	20%
	Glând. Normal (4)
	80%
Fibrose Hepática (3)	Sialoadenite Crônica (2)
	67%
	Glând. Normal (1)
	33%
Carcinoma Hepatocelular (1)	Sialoadenite Crônica (1)
	100%
TOTAL: 20	

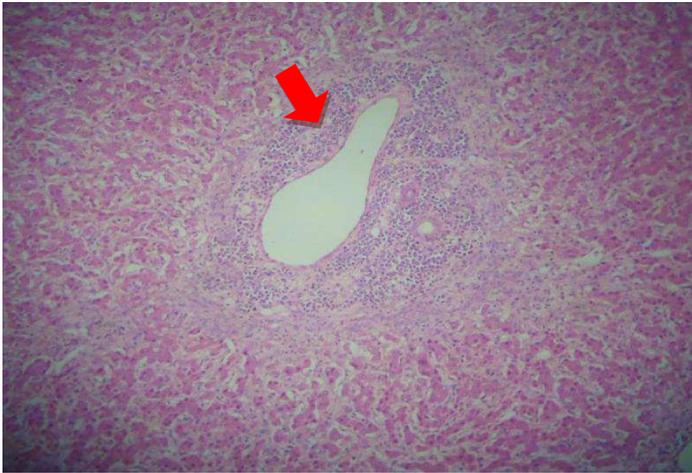


Figura 7- Micrografia mostrando hepatite Crônica (seta vermelha), (100x, HE).

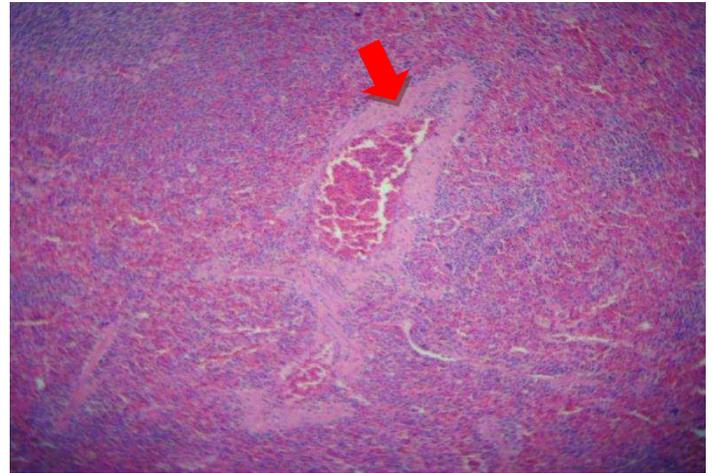


Figura 8 - Micrografia mostrando hepatite Crônica com áreas de Fibrose(seta vermelha), (100x, HE).

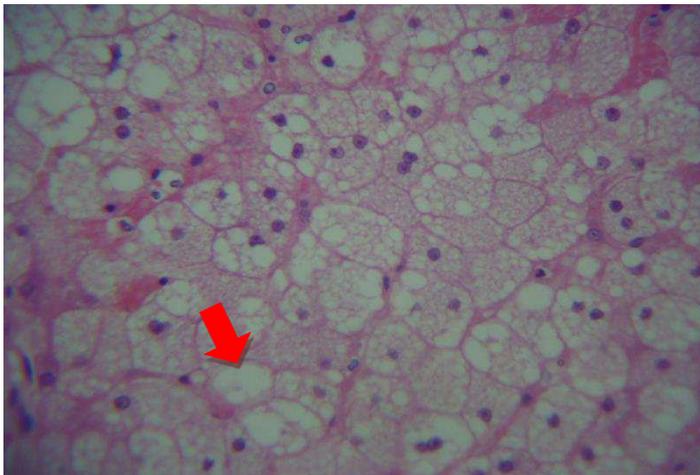


Figura 9- Micrografia mostrando esteatose Hepática(seta vermelha), (400x, HE).

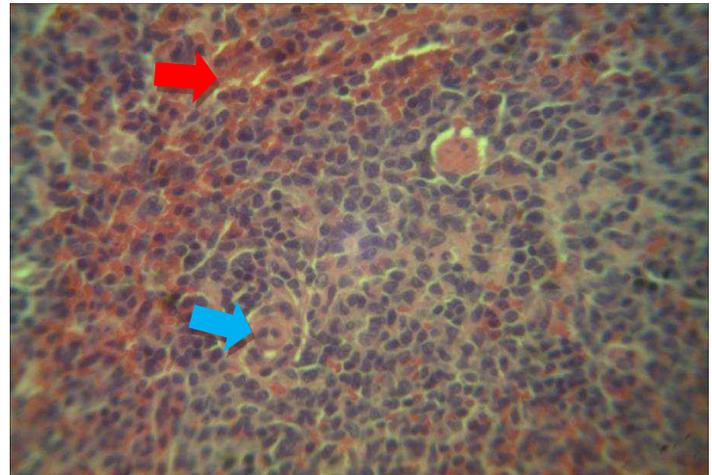


Figura 10- Micrografia mostrando área de Necrose (seta azul), hemorragia (seta vermelha) e hepatócitos neoplásicos (400x, HE).

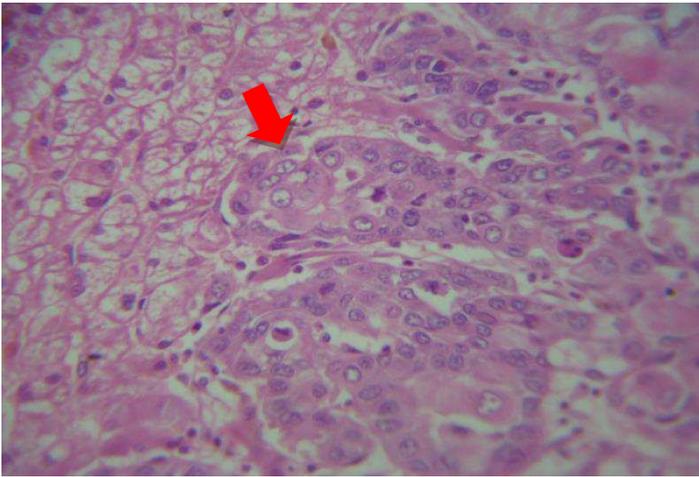


Figura 11 - Micrografia mostrando ilhas de células neoplásicas em fígado(seta vermelha), (400x, HE).

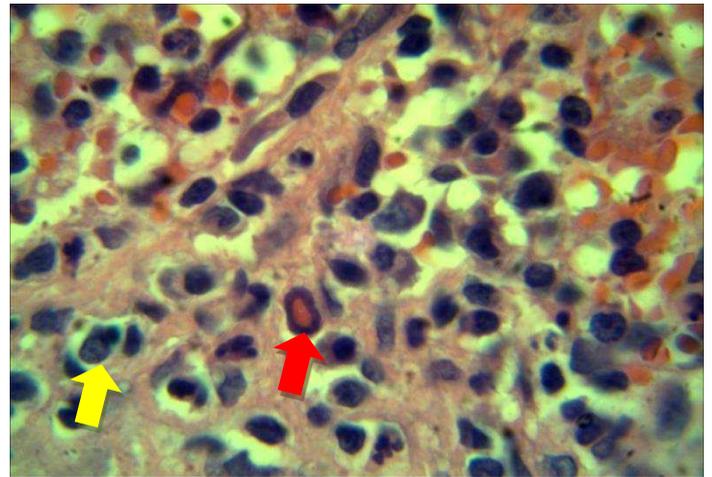


Figura 12 - Micrografia mostrando pleomorfismo celular (seta amarela), infiltrado inflamatório e pseudo-inclusões nucleares (seta vermelha), (1000x, HE).

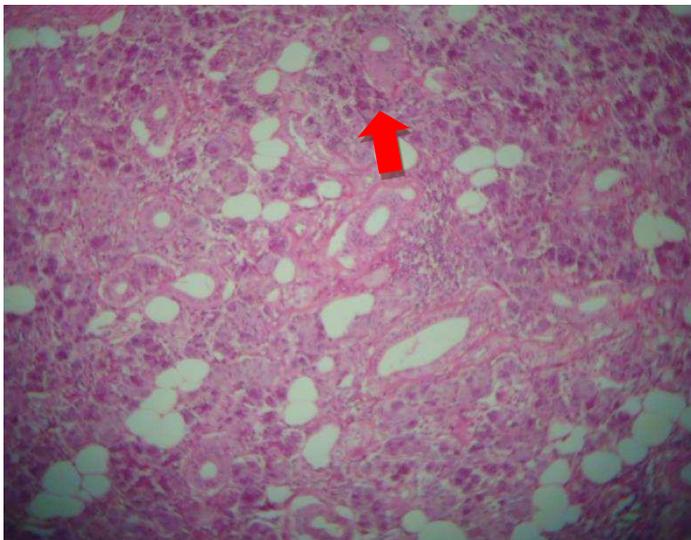


Figura 13- Micrografia mostrando infiltrado inflamatório periácinar e periductal (seta vermelha) em glândula parótida (100x, HE)

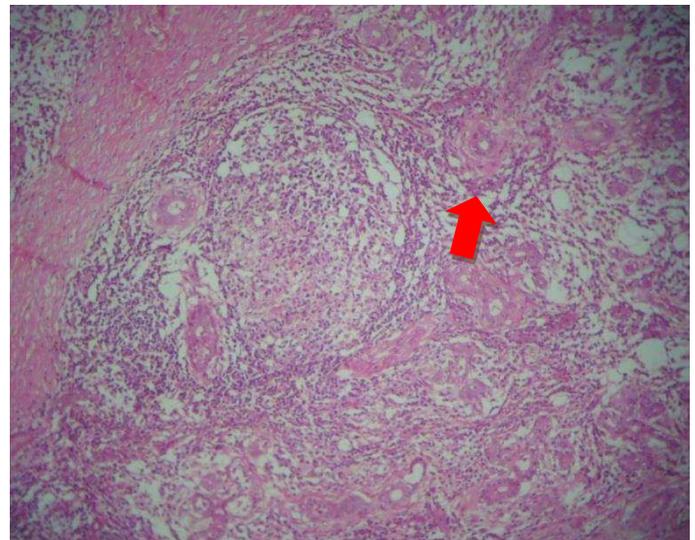


Figura 14 - Micrografia mostrando intenso infiltrado inflamatório causando a destruição de ácinos e área de necrose (100x, HE).

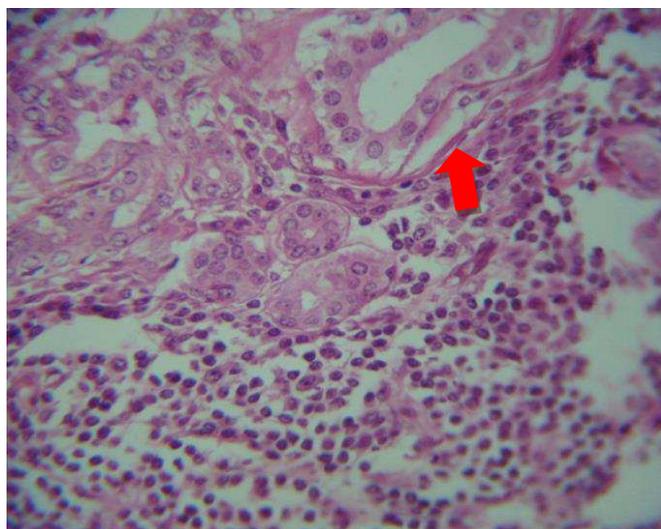


Figura 15- Micrografia mostrando intenso infiltrado inflamatório evidenciando a resistência dos ductos(seta vermelha), (400x, HE).

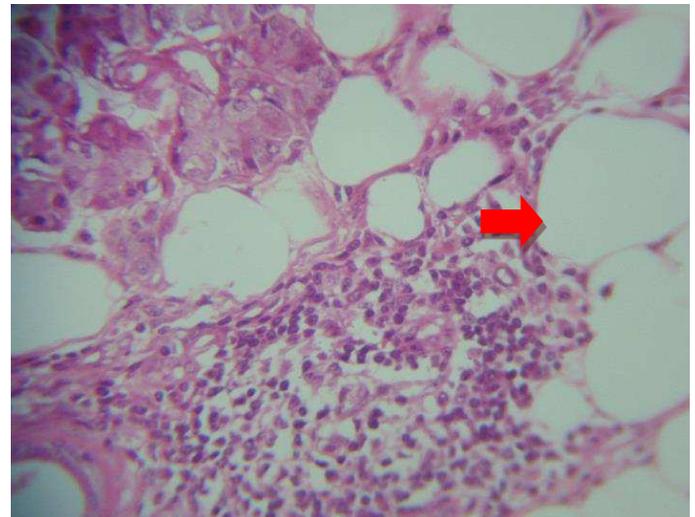


Figura 16 - Micrografia mostrando substituição da glândula destruída pelo tecido adiposo (seta vermelha), (400x, HE).

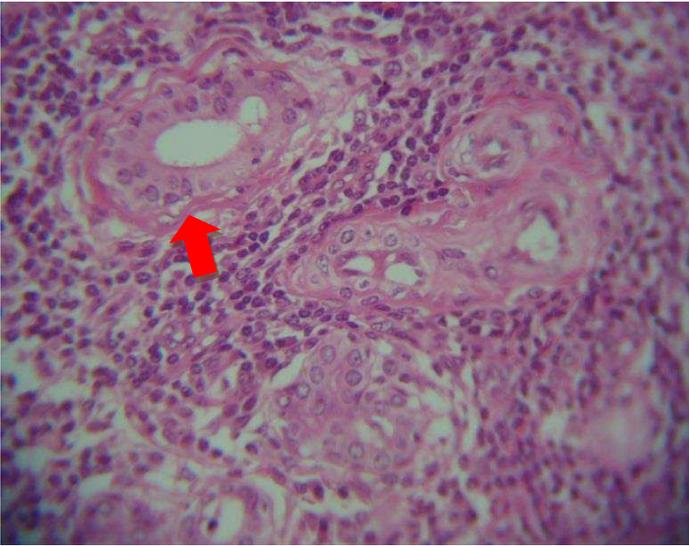


Figura 17- Micrografia mostrando hialinização periductal e perivascular (seta vermelha) em glândula parótida (400x, HE).

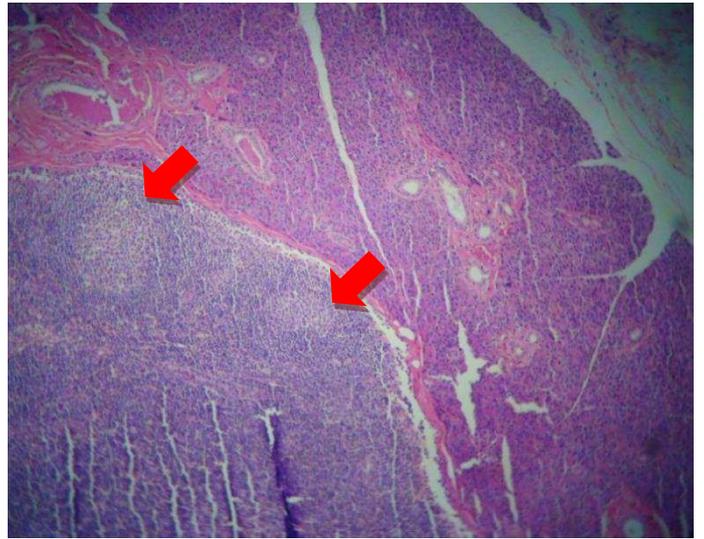


Figura 18- Micrografia mostrando a formação de centros germinativos (setas vermelhas) em glândula parótida alterada (100x, HE).

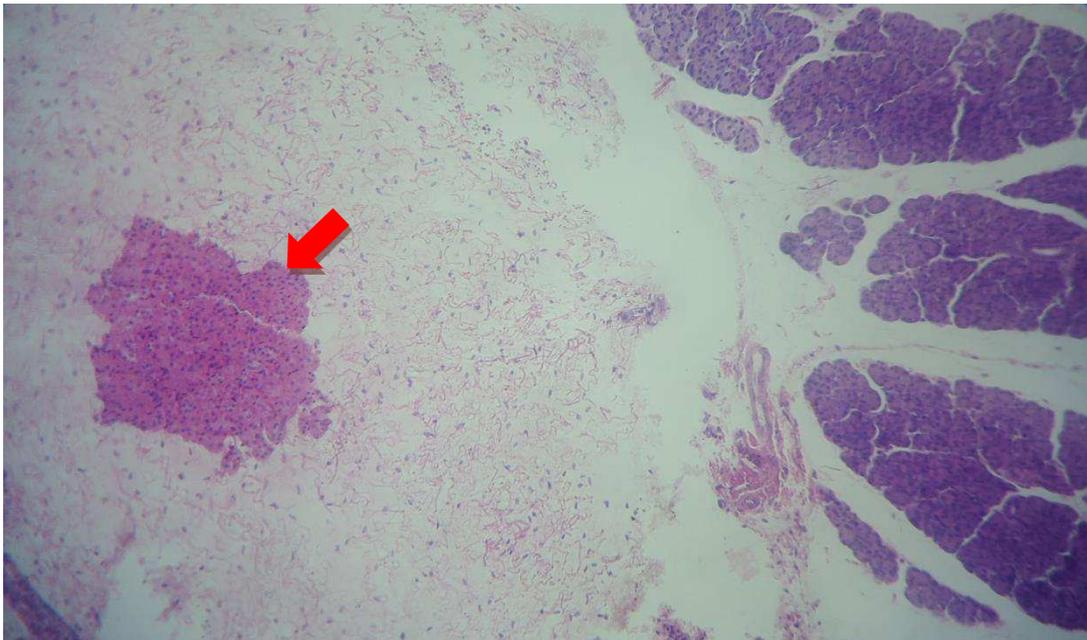


Figura 19 - Micrografia mostrando a Ilha epimioepitelial (seta vermelha) em glândula parótida com sialodenite crônica (400x, HE).

DISCUSSÃO

Os resultados advindos dessa pesquisa apontam que houve alterações tanto no fígado quanto em glândulas parótidas, basicamente constatamos em sua maioria alterações inflamatórias, assim como alterações degenerativas e possível neoplasia benigna em parótida assim como neoplasia maligna hepática. Desta forma conseguimos reproduzir os achados dos autores Pawa; Ali ⁽²⁷⁾ no que diz respeito a indução de hepatotoxicidade pelo tetracloreto de carbono (CCL₄) além disso, confirmar também o comprometimento das glândulas parótidas em decorrência dessas patologias hepáticas em determinados casos como afirmaram Carrozzo; Guggenheimer ^(6,16).

Os resultados advindos dessa pesquisa apontam que houve alterações tanto no fígado quanto em glândulas parótidas. Nos casos das lesões hepáticas que variam em gravidade desde a hepatite crônica diagnosticada em 55% dos casos como pode ser observado na tabela 2, divergindo dos resultados obtidos por Scott; Burns; Flower ⁽³³⁾, que observaram o não comprometimento das glândulas salivares nos casos de inflamação, exceto quando já tinha progredido para a cirrose hepática.

Analisando a pesquisa realizada por Yongping, et al. ⁽³⁹⁾ que demonstrou a hepatotoxicidade do CCl₄ na maioria dos casos estudados, constatamos semelhança com seus achados que podem ser observados na tabela 1, onde em 100% dos casos foram diagnosticados com alterações hepáticas.

No estudo de Pawa; Ali ⁽²⁷⁾, foi realizada a indução da cirrose hepática em ratos pela associação entre CCl₄ e CHCl₃ por via intraperitoneal e os resultados obtidos demonstraram que ambas as drogas foram hepatotóxicas. E essa hepatotoxicidade induzida pelo CCl₄ em ratos gerou nódulos hepáticos, estando em consonância com os resultados dessa pesquisa, constatamos que CCl₄ também foi capaz de promover alterações hepáticas, desde à hepatite crônica até patologias mais avançadas como o carcinoma hepatocelular.

A repercussão patológica em glândulas salivares foi descrita anteriormente por Carrozzo ⁽⁶⁾ evidenciando correlação entre a sialodente e a hepatite viral em

alguns casos. Comparando esses resultados aos apresentados no quadro 5, observa-se que as glândulas foram afetadas nos casos de comprometimento hepático quimicamente induzido.

Segundo o estudo de Guggenheimer, et al. ⁽¹⁶⁾, 11,2 % dos casos estudados foram diagnosticados como sialodente quando relacionada à patologia hepática, nos dados obtidos em nossa pesquisa (Tabela 2) podemos constatar um percentual considerável de acometimento da parótida em torno de 55% dos casos, também em nossos achados as glândulas parótidas alteradas foram diagnosticadas com sialodente crônica.

A indução do CCl₄, assim como apontado por Cremonese ⁽⁸⁾ promoveu um início de esteatose e processo inflamatório, e como demonstra a tabela 1, 25% dos casos estudados foram diagnosticados como esteatose hepática, sendo constatados resultados similares.

Os achados descritos por Madrid ⁽²²⁾, que relataram uma relação com a hepatite C com alterações glandulares, em nosso estudo constatamos essa relação (Tabela 4), além do diagnóstico de hepatite crônica associada à sialodente crônica, ainda evidencia-se uma ilha epimioepitelial, indicando maior grau de comprometimento da glândula parótida envolvida.

Segundo Teixeira 2007, nos casos de lesões hepáticas há uma série de alterações celulares, como por exemplo, a picnose, cariólise no fígado comprometido. Evidenciamos que essas alterações não ocorrem somente em fígado, verificamos também em glândulas parótidas (Tabela 3), já que se trata de etapas no processo de degeneração celular comum envolvendo tecidos agredidos seja qual for o agente nocivo envolvido.

De acordo com Grossmann ⁽¹⁵⁾ não há evidências conclusivas de que casos mais avançados de sialodente crônica estejam relacionados a um quadro avançado de lesão hepática, mas como foi observado em nossa pesquisa (Tabela 5), um caso de carcinoma hepatocelular, em que foi evidenciado também sialodente crônica em parótida. Constatamos que num total de 11 casos diagnosticados como hepatite crônica, 6 apresentaram sialodente crônica na parótida, o que sugere uma possível correlação entre danos hepáticos e

acometimento das glândulas salivares em especial as parótidas. Esses achados mostram a necessidade de realizar mais estudos para um entendimento preciso sobre essa relação.

CONCLUSÃO

Concluimos com esse estudo que o Tetracloreto de Carbono (CCL₄) é capaz de causar lesões hepáticas de variados graus, desde uma resposta inflamatória até neoplasia maligna como o carcinoma hepatocelular. Demonstrando assim, o seu potencial mutagênico, que foi observado nas alterações celulares encontradas no estudo morfológico dos casos avaliados nessa pesquisa.

Constata-se também com esse trabalho, a propensão de acometimento das glândulas parótidas, pois como apontam os resultados, encontramos um índice considerável de envolvimento dessas glândulas, quando diagnosticadas patologias hepáticas. Desta forma, evidencia-se ainda mais a necessidade de estudos voltados para essa área, podendo estas induções químicas de toxicidade serem realizadas por um tempo mais prolongado, para que possamos contatar um surgimento de outras lesões além das inflamatórias no intuito de confirmar ainda mais essa relação no que diz respeito ao comprometimento de glândulas parótidas relacionadas a patologias hepáticas.

O aspecto mais importante a ser levado em consideração a respeito de nossos achados é justamente a importância do diagnóstico mais detalhado voltado para saúde bucal de pessoas portadoras de doenças hepáticas, tendo assim um melhor prognóstico desses pacientes devido a um conhecimento prévio dessa possível correlação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ajila, V.; Hegde, S.; Nair, G.R.; Babu, S.G. Adenoid cystic carcinoma of the buccal mucosa: A case report and review of the literature. **Dent. res. j.** Isfahan. 9(5), 642-646, 2012.
2. Bradley, P.; O'hara, J. Diseases of the salivary glands. **Head and Neck Surg.** Chicago. 30(11), 611-616, 2012.
3. Braga, M.C; Andrade, M.F.; Fagundes, D.C .R; Faria,P.R; Cardoso,S.V.; Loyola, A.M. Adenocarcinoma SOE: estudo clínico-patológico de 50 casos diagnosticados no Instituto Nacional do Câncer. **Rev. Horizonte Científico.** Uberlândia. 2,(3),1-20, 2009.
4. Brasileiro filho, G.; Bogliolo, L.; Rocha, A. **Bogliolo patologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1472p.
5. Brasileiro Filho, G. **Bogliolo, Patologia.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.1524p.
6. Carrozzo, M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1: sialadenitis and salivary glands lymphoma. **Oral dis.** Houndmills.(14) 123–130, 2008.
7. Cawson, R.A.; Odell, E.W. **Fundamentos Básicos de Patologia e Medicina Oral.** 8 ed. Santos: Editora Santos, 2013. 496p.
8. Cremonese, R. V.; Pereira Filho, A.A; Magalhes, R.;Mattos,

- A.A marroni, C.A.; Zettler, C.G.; Marronni, N.P. Cirrose experimental induzida pela inalação de tetracloreto de carbono: Adaptação da técnica e avaliação da peroxidação lipídica. **Arq Gastroenterol.** 38(1), 2001.
9. Coelho, J.C.U, et al. Indicação e tratamento dos tumores benignos do fígado. **ABCD Arq. bras. cir. dig.** Curitiba. 24(4), 318-323, 2011.
10. Ferrar, R.S. **Cirrose experimental induzida em ratos: Avaliações hepáticas e pulmonares.** Tese (mestrado em medicina), Faculdade de medicina de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. p.21, 2012.
11. Ferreira, E.F; Manzi, F.R. Diagnóstico por imagem de sialolito na glândula parótida utilizando radiografias convencionais. **Arq Bras Odontol.** Belo Horizonte. 6(1) 25-32, 2010.
12. Galassi, M. et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. **Liver Int.** 33,(5), 771-779, 2013.
13. Gnepp, D.R. **Diagnostic surgical pathology on the head and neck.** 2 ed. Saunders: Elsevier,2009. 1224p.
14. Gomes, M. A.; Priolli, D. G.; Tralhao, J.G. and Botelho, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. 59 (5), 514-524, 2013.
15. Grossmann, S. M. C. Pacientes com hepatite C crônica: Manifestações bucais. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde,** Três Corações, 10(1), 265-274, 2012.

16. Guggenheimer, J.; Close, J.M.; Eghtesad, B. Sialadenosis in Patients with Advanced Liver Disease. **Head and Neck Pathol.** Pittsburgh. 3(2), 100–105, 2009.
17. Hghleyman, L.; Franciscus, A. What is Fibrosis? **HCSP FACT SHEET.** Sacramento, Aug. 2014.
18. Jiang, LI ; Wang, B .Y.; Magalie, N.; Li, L.; HU, Y.; Urken, M.L.; Gensler, M.B. Salivary Adenocarcinoma, Not Otherwise Specified: A Collection of Orphans. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine.** Chicago. 128(12),1385-1394, 2004.
19. Keiichi, M.; Toshiro, S.; Masatoshi, N. et. al. Relationship between Hepatic Gene Expression Profiles and Hepatotoxicity in Five Typical Hepatotoxicant-Administered Rats **Toxicological Sciences.** Orlando. 87, (1), 296-305, 2005.
20. Kignel; Souza. **Estomatologia - Bases do diagnóstico para o clínico geral.** 1 ed. São Paulo: Santos, v.12, p. 293-294, 2007.
21. Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N.; Aster, J.C. **ROBBINS & COTRAN, Patologia-Bases Patológicas das Doenças.** 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 842-890, 2010.
22. Madrid, C.; Courtois, B.; Duran, D. Sialoadenitis crónica revelando una hepatitis: a propósito de un caso. **Med Oral Med. oral patol. oral cir. Bucal.** Madrid, v.9(1), 328-332, 2004.
23. Mojca, M. Hepatitis C and skin manifestations. **Acta Dermatoven APA.** Ljubljana,12(1),19-27, 2003.

24. Neville, B.W.; Damm, D.D.; Allen, C.M.; Bouquot, J.E. **Patologia Oral & Maxilofacial**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. 972p.
25. Novo, E.; Valfrè Di Bonzo L.; Cannito, S.; Colombatto, S.; Parola, M. Hepatic myofibroblasts: A heterogeneous population of multifunctional cells in liver fibrogenesis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 41(2), 2089-2093, 2009.
26. Oga, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de Toxicologia**, 3 ed. São Paulo: Atheneu editora, 2008. 474p.
27. Pawa, S.; Ali, S. Liver necrosis and fulminant hepatic failure in rats: protection by oxyanionic form of tungsten. **Biochimica et Biophysica Acta**.1688(3), 210-222, 2004.
28. Pires, Fábio R.; Alves, Fábio De A.; Almeida, O.P.; Kowalski, L. P. Carcinoma mucoepidermóide de cabeça e pescoço: estudo clínico-patológico de 173 casos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 68(5), 679-684, 2002.
29. Porto, E.D; Cavalcante, J.R.; Cavalcante Júnior, J.R. ; Costa, M.C.F.; Pereira, S.M. Adenoma Pleomórfico de Parótida – Relato de Caso. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo- Fac.**; Camaragibe, 14(2), 15-18, 2014.
30. Regezi, J.A.; Sciubba, J.J. **Patologia bucal: correlações clinicopatológicas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.475p.
31. Rothbell, E.N.; Duggan, J.I. Enlargement of the Parotid Gland in Disease of the Liver. **A.M.J. MED**; 367-372, 1957
32. Sapp, J.P.; Eversole, L.W.; Wysocki, G.P. **Patologia Bucomaxilofacial**

Contemporânea. 2 ed. São Paulo: Editora Santos, 2012. 450p.

33. Scott, J.; Burns, J.; Flower, E.A. Histological analysis of parotid and submandibular glands in chronic alcohol abuse: a necropsy study. **J Clin Pathol**, London, 41(2), 837-840, 1988.
34. Scully, C; Bagán, J.V; Eveson, J.W.; Barnard, N.; Turner, F.M. Sialosis: 35 cases of persistent parotid swelling from two countries. **Brit J. of Oral Maxillofac Surg**, 46(6), 468-472, 2008.
35. Sharma, P.; Mehta, R.; Agrawal, K.; Sanjeev.; Parihar, P.M. Chronic sclerosing sialadenitis masquerading as salivary gland tumour. **International Journal of Medical Science and Education**, 1(2), 1-7, 2014.
36. Tanaka, H.; Ueda, H.; Fukuchi, H.; Ichinose, M. Antifibrotic effect of edaravone in rat liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine. **Clinical and Experimental Medicine**, 9(3), 229-233, 2009.
37. Tiemann, M.; Teymoortash, a.; Schrader, C.; Werner J.A.; Parwaresch, R.; Seifert, G.; Klöppel, G. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction. **Mod Pathol.** 15,(8),845-52, 2002.
38. Tincani, A. J. et al. Management of salivary gland adenoid cystic carcinoma: institutional experience of a case series. **Sao Paulo Med. J.** 124(1), 26-30, 2006.
39. Yongping, M.; Ping, L.; Guangli, D. ; Jinxing, D.; Gaoqiang, W.; Aihua L.; Lei, W.; Fenghua, L. Action mechanism of Yi Guan Jian Decoction on CCl4 induced cirrhosis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 121(1), 35-42,

2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos com esse estudo que o Tetracloreto de Carbono (CCL₄) é capaz de causar lesões hepáticas de variados graus, desde uma resposta inflamatória até neoplasia maligna como o carcinoma hepatocelular. Demonstrando assim, o seu potencial mutagênico, que foi observado nas alterações celulares encontradas no estudo morfológico dos casos avaliados nessa pesquisa.

Constata-se também com esse trabalho, a propensão de acometimento das glândulas parótidas, pois como apontam os resultados, encontramos um índice considerável de envolvimento dessas glândulas, quando diagnosticadas patologias hepáticas. Desta forma, evidencia-se ainda mais a necessidade de estudos voltados para essa área, podendo estas induções químicas de toxicidade serem realizadas por um tempo mais prolongado, para que possamos contatar um surgimento de outras lesões além das inflamatórias no intuito de confirmar ainda mais essa relação no que diz respeito ao comprometimento de glândulas parótidas relacionadas a patologias hepáticas.

O aspecto mais importante a ser levado em consideração a respeito de nossos achados é justamente a importância do diagnóstico mais detalhado voltado para saúde bucal de pessoas portadoras de doenças hepáticas, tendo assim um melhor prognóstico desses pacientes devido a um conhecimento prévio dessa possível correlação.

ANEXO A**CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Saúde e Tecnologia Rural
Comissão de Ética em Pesquisa
Av. Sta Cecília, s/n, Bairro Jatobá, Rodovia Patos,
CEP: 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3045



Ao: Sr. Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos (Coordenador)

Protocolo CEP nº81-2013

CERTIDÃO

ASSUNTO: Solicitação de aprovação do
projeto de pesquisa intitulado
"Repercussão patológica em glândula
parótida e submandibular de ratos
acometidos por lesões
hepáticas induzidas quimicamente".

Certificamos a V.Sa. que seu projeto teve parecer
consubstanciado orientado pelo regulamento interno deste
comitê e foi Aprovado, em reunião Ordinária nº 02/2014, em 16
de Julho de 2014, estando à luz das normas e regulamentos
vigentes no país atendidas as especificações para a pesquisa
científica.

Patos, 24 de Fevereiro de 2015.

Maria de Fátima de Araujo Lucena

Coordenadora do CEP

ANEXO B
NORMAS DO JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA
LABORATORIAL

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade bimestral (fevereiro, abril, junho, agosto, outubro e dezembro), é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts e é integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, de atualização, experimentais, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

DIREITOS AUTORAIS

Os autores devem enviar um termo de responsabilidade, assumindo formalmente a autoria do trabalho e oficializando a transferência de direitos autorais (copyright transfer statement). O Sistema de Gestão de Publicações (SGP) do JBPML possui o modelo desse documento e as instruções para preenchê-lo e enviá-lo.

ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de consentimento, por escrito, do paciente e de cópia da aprovação (certificado) do comitê de ética da instituição onde foi realizada a pesquisa, em consonância com a Declaração de Helsinki, 1989.

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996). As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão. Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais, artigos de revisão e artigos de atualização; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves). Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver um resumo também nesse idioma.

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês. Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver descritores também nesse idioma.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências bibliográficas devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências bibliográficas.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos baseados na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, Como submeter um artigo ao

JPBML mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase “para publicação”.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- **Artigos de periódicos (um só autor)**
 Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da ‘política racial’ do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 7-70.
 PubMed PMID: 16353330.

- **Artigos de periódicos (até seis autores)**
Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. Arch Pathol Lab Med. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.
- **Artigos de periódicos (mais de seis autores)**
Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. Braz J Med Biol Res. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.
- **Artigo de periódico on-line**
Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.
- **Livros no todo (dois autores)**
Eyre HJ, Lange DP. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.
- **Capítulos ou parte de livro editado por outro autor**
Mendeenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
- **Parte de livro em meio eletrônico**
São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.
- **Evento em meio eletrônico**
Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

- **Tese** **ou** **dissertação**
Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
- **Citações** **no** **texto**
Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

Tabelas e figuras

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png, e com resolução de no mínimo 300 dpi.

Abreviações e nomes de medicamentos

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

Contato com a secretaria do JBPML

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Tel.: +55 (21) 3077-1400
e-mail: jbpml@sbpc.org.br