

# Carcinogênese Química Experimental em Glândulas Salivares - Revisão da Literatura

## *Experimental Chemical Carcinogenesis in the Salivary Glands - a Literature Review*

Pietro Mainenti<sup>1</sup>, Luiz Eduardo Blumer Rosa<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** As neoplasias malignas mais encontradas em carcinogênese experimental de glândulas salivares animais são os carcinomas e os sarcomas, associados ou não. O diagnóstico de carcinossarcomas somente foi aludido em estudos recentes. **Revisão da literatura:** O carcinógeno mais utilizado em carcinogênese química é o 7,12 - dimetilbenzantraceno. Esta substância, pertencente ao grupo dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, é considerada a droga de escolha em oncogênese de glândulas salivares. **Material e Método:** Por meio de uma revisão de literatura, foram avaliados os dados relativos aos experimentos em animais, às concentrações dos carcinógenos e ao desenvolvimento de tumores induzidos em glândulas salivares submandibulares. **Discussão e Conclusão:** Os resultados de nosso referencial teórico evidenciaram pouca congruência entre os autores e suas conclusões. Ficou clara a necessidade de adequação e padronização da classificação e nomenclatura das neoplasias glandulares induzidas por DMBA.

**Palavras-chave:** Neoplasias das glândulas salivares; Carcinógenos; 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno; Glândulas salivares

---

<sup>1</sup>Aluno do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal (Nível Doutorado) - Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos (SP)

<sup>2</sup>Professor Doutor - Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal - Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos (SP)

Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP

Endereço para correspondência: Pietro Mainenti, Rua Ivan Soares de Oliveira, 750, Parque Imperial - Juiz de Fora (MG), Brasil, CEP: 36036-350.

E-mails: pietromainenti@terra.com.br; pietromainenti@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A sociedade moderna encontra-se exposta a uma grande variedade de produtos tóxicos com potencial oncogênico. Agentes físicos, químicos e biológicos podem induzir agressões permanentes ao genoma celular e ocasionar alterações fenotípicas que se traduzem em neoplasias. O processo pelo qual se desenvolvem as neoplasias induzidas é denominado carcinogênese<sup>1</sup>. A apreciação retrospectiva de dados epidemiológicos históricos revela a associação entre vários tumores e condições ambientais. Os primeiros relatos sobre esta inter-relação ocorreram no século XVI<sup>2</sup>. Entretanto, a partir de 1775, as observações de Percival Pott marcaram o início das pesquisas sobre oncogênese química, uma vez que se comprovava a relação de certas substâncias com o aparecimento de neoplasias<sup>3</sup>.

Em 1918, estudiosos japoneses descreveram os primeiros trabalhos sobre carcinogênese quimicamente induzida em cobaias<sup>4</sup>. Os experimentos com glândulas salivares animais, utilizando hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), somente ocorreram em 1942, com Steiner<sup>4,5,6</sup>.

O estudo da carcinogênese quimicamente induzida em glândulas salivares animais tem como agente mais utilizado o DMBA (9,10-dimetil 1,2-benzantraceno ou 7,12-dimetilbenzantraceno). Essa substância pode ser inserida nas glândulas salivares animais, por utilização de implante de esponja embebida em DMBA, na forma de pellet ou na forma de solução em diferentes veículos como vaselina e acetona. Os animais pesquisados são, em sua maioria, ratos e *hamsters*<sup>7,8,9</sup>.

Por meio de revisão da literatura pertinente ao tema, pretendeu-se estudar os diversos modelos utilizados de carcinogênese experimental em glândulas salivares submandibulares animais. Também foram contempladas informações disponíveis acerca da história natural dos tumores induzidos e breves informações no que diz respeito à genética destas neoplasias e o papel de substâncias bioprotetoras.

## REVISÃO DA LITERATURA

A urbanização, a industrialização e a maior expectativa de vida da população são fatores que têm contribuído para uma maior expressão das doenças crônico-degenerativas, dentre elas o câncer<sup>10</sup>.

Conceitualmente, um agente carcinogênico (ou oncogênico) pode ser qualquer fator que aumente o risco individual ao desenvolvimento de uma neoplasia maligna<sup>3</sup>.

Historicamente, a observação de que certas substâncias ou agentes seriam responsáveis por induzir

lesões foi primeiramente relatada por um cirurgião inglês, Percival Pott, em 1775. Ele descobriu a alta prevalência de carcinoma epidermóide na pele do escroto de limpadores de chaminé. A partir de então, outros estudiosos atentaram para um aumento de neoplasias epiteliais, principalmente em trabalhadores em íntimo contato com óleos lubrificantes ou alcatrão. Essas observações levaram ao reconhecimento dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) como grupo de compostos oncogênicos<sup>1,3,11</sup>.

Os HPA figuram como grupo de substâncias das mais potentes em oncogênese quimicamente induzida. Podem ser extraídos de combustíveis fósseis e ocorrem como produtos de combustão incompleta do carvão mineral, petróleo, tabaco, entre outros. Também podem ocorrer em alguns produtos alimentícios principalmente os defumados. Os principais exemplos de HPA são o DMBA, o metilcolantreno, o benzopireno e o 4-quinolina 1-óxido (4NQO). Todas estas substâncias são cancerígenas indiretas, dependendo de sistemas enzimáticos para a sua ativação no organismo<sup>11,12,13</sup>.

A ativação dos HPA ocorre pelo sistema enzimático do citocromo P-450, do compartimento microssômico hepático, por meio do receptor aril hidrocarboneto. Este receptor é responsável por mediar os efeitos tóxicos, teratogênicos e oncogênicos dos HPA, sendo responsável pela primeira etapa do metabolismo destas substâncias<sup>11,14</sup>.

Apesar de Odukoya & Shklar<sup>15</sup> (1984), em seus apontamentos, suspeitarem ser o DMBA dependente de agente promotor, Fassoni *et al.*<sup>16</sup> (1993) e Mainenti<sup>17</sup> (2006) concluíram que ele se caracteriza por ser um carcinógeno completo, respondendo por todas as fases do câncer, ou seja, iniciação, promoção e progressão. O DMBA é apontado como o HPA mais efetivo em carcinogênese de glândulas salivares e o mais estudado<sup>4,14,17</sup>.

O estudo controlado de carcinógenos, em modelos animais, surgiu em 1918, por meio das pesquisas conduzidas por Yamagiwa e Ichikawa. Cook *et al.* isolaram o 3,4 benzopireno do alcatrão, em 1932, possibilitando uma maior compreensão da inter-relação entre agentes químicos e neoplasias<sup>4</sup>.

As glândulas salivares foram utilizadas em oncogênese química, primeiramente, por Löwenstein, em 1910. Este autor não fez uso de qualquer HPA, não encontrando neoplasias em sua pesquisa<sup>5</sup>. Em 1939, Benecks e Schröder obtiveram sucesso em induzir neoplasias glandulares animais com o uso de benzopireno, um fraco HPA<sup>6</sup>.

Steiner, em 1942, conduziu um importante estudo em oncogênese de glândulas salivares. Utilizando vários modelos animais como camundongos, ratos, *hamsters* e coelhos, promoveu a implantação de *pellets* de HPA nas glândulas submandibulares desses animais. Inicialmente,

os dados do estudo foram de difícil interpretação pela comunidade científica da época por parecerem aparentemente confusos e incongruentes. No entanto concluiu-se que a ocorrência de variados tipos de neoplasias, com predomínio dos carcinomas e adenocarcinomas, era produto de muitas variáveis na pesquisa<sup>4,5,6</sup>. Chaudhry *et al.*<sup>7</sup> (1966), induzindo carcinogênese em ratos e em *hamsters* por uso de *pellet* de DMBA em submandibulares, encontraram predomínio de carcinomas em ratos e de fibrossarcomas em *hamsters*. Em 1969, Turbiner & Shklar<sup>9</sup>, utilizando a implantação de DMBA na forma de *pellet*, em três espécies de ratos, puderam acompanhar a história natural da formação exclusiva de carcinomas. Takeuchi *et al.*<sup>18</sup> (1975) foram capazes de estudar, com o uso de DMBA, os carcinomas em glândulas submandibulares de ratos desde a presença de metaplasia escamosa. Outros carcinógenos, tais como o metilcolantreno e o 4NQO, formaram lesões linfopiteliais e lesões compatíveis com adenoma pleomórfico. Exíguas alterações histopatológicas foram verificadas com o uso de substâncias não pertencentes ao grupo dos HPA.

Takai *et al.*<sup>19</sup> (1984) reportaram pesquisa com camundongos e ocorrência de carcinomas e sarcomas em combinação ou isoladamente. Também encontraram fibrossarcomas e um caso, até então não relatado na literatura, de adenoma pleomórfico com transformação maligna. Os estudos de Hindy *et al.*<sup>8</sup> (1995), fazendo uso de DMBA em camundongos, revelaram um predomínio de carcinomas e discreta manifestação de lesões compatíveis com adenomas pleomórficos. Em 2006, após estudar a carcinogênese por injeção de DMBA em ratos, Mainenti<sup>17</sup> (2006) foi capaz de identificar a presença de neoplasias epidermóides, mesenquimais e mistas malignas. Estas últimas foram reconhecidas como carcinosarcomas, e não como tumores independentes.

As pesquisas de Zaman *et al.*<sup>20</sup> (1996) revelaram um fato interessante no que interessa aos gêneros de ratos. Estes autores descreveram a indução de adenocarcinomas em 100% das ratas que receberam injeções de DMBA, estando as lesões associadas a fibrossarcomas, em 50% dos casos. Os ratos, todavia, desenvolveram, em sua maioria, fibrossarcomas isolados. Somente um caso de carcinoma foi verificado. Estes autores concluíram que a diferença de gêneros contribui para o desenvolvimento de diferentes lesões neoplásicas.

Na intenção de estudar a inter-relação entre hormônios sexuais e carcinogênese em camundongos, Yura *et al.*<sup>21</sup> (1995) realizaram um experimento, no qual utilizaram animais fêmeas, submetidas a injeções de DMBA e tratadas com testosterona, ou somente veículo

oleoso. Uma vez que o EGF (fator de crescimento epidérmico) é testosterona-dependente e dez vezes mais elevado em glândulas submandibulares de camundongos machos fez-se necessário, para estes autores, a avaliação deste fator. Os resultados obtidos nesta pesquisa revelaram que os dois grupos de camundongos desenvolveram neoplasias de forma equivalente. Entretanto os animais tratados com testosterona foram acometidos de carcinomas com seus respectivos volumes discretamente menores. Os autores concluíram que a testosterona aumenta a presença de EGF, traduzindo em crescimento das unidades glandulares conhecidas como túbulos contorcidos granulares, principalmente no entorno das neoplasias induzidas. Contudo, o EGF não foi evidenciado por imunistoquímica, na intimidade dos tumores, isentando a testosterona de participação em carcinogênese de camundongos.

As descrições mais detalhadas sobre a metodologia para a implantação de *pellets* de DMBA, em ratos, foram realizadas por Cataldo *et al.*<sup>5</sup> (1964). Segundo estes autores, após a anestesia do animal, por meio de uma incisão em região cervical ventral, expõem-se as glândulas submandibulares para a introdução do *pellet*<sup>5</sup>. Para a injeção de DMBA, Zaman *et al.*<sup>20</sup> (1996) fizeram uso do mesmo procedimento operatório para exposição das glândulas submandibulares de ratos. Em 2006, Mainenti<sup>17</sup> injetou uma solução contendo DMBA e acetona, em submandibulares de ratos, após utilização de uma incisão cervical paramediana e oblíqua de, aproximadamente, 3,0cm. Esta incisão interessou as regiões topográficas entre a mandíbula e a cintura escapular esquerda. Para este autor, esta abordagem cirúrgica não necessitou de extensa divulsão para exposição glandular.

O DMBA pode ser injetado em glândulas salivares submandibulares animais, diluído em veículos líquidos. Schmutz & Chaudhry<sup>22</sup> (1969) reportaram a eleição de vaselina líquida como diluente em estudo que aferiu a melhor concentração de DMBA. Segundo estes autores, uma única injeção de 1mg a 2% foi suficiente para induzir tumores em 100% dos ratos pesquisados. O uso de DMBA dissolvido em acetona, conforme os apontamentos de Tsujimoto *et al.*<sup>23</sup> (1999), em uma única injeção de 50ml (1mg) de solução de DMBA a 1% em camundongos, foi suficiente para que os animais apresentassem carcinomas. Ide *et al.*<sup>14</sup> (2004) também apresentaram a mesma metodologia em suas pesquisas com camundongos, utilizando uma injeção contendo 1mg de DMBA dissolvido em acetona. Hindy *et al.*<sup>8</sup> (1995) referiram a utilização de DMBA em ratos, *hamsters* e camundongos, associado à acetona ou vaselina, em variadas concentrações, com ou sem exposição cirúrgica. Para estes autores, as soluções utilizadas podem

conter desde 0,05ml/0,1% (0,05mg) até 0,05ml/4,0% (2mg) de DMBA. Mainenti<sup>17</sup> (2006) injetou 0,1ml de solução de DMBA a 2% em glândulas submandibulares de ratos, obtendo neoplasias diagnosticadas como sarcoma, carcinoma e carcinosarcoma.

O uso do DMBA, diluído em azeite de oliva, em dose única, por meio de tubo intragástrico é responsável pela formação de neoplasias em muitos sítios, interessando vários órgãos e sistemas. Assim concluíram Dias *et al.*<sup>24</sup> (1999). Estes autores, utilizando 100 ratas Wistar, foram capazes de induzir, principalmente, neoplasias mamárias, sendo 35 benignas e 56 malignas. Todas as glândulas mamárias foram afetadas, sendo as cervicais e torácicas mais envolvidas. O segundo grupo mais numeroso foi o de tumores em glândulas salivares: adenomas (4) e adenocarcinomas (2). Outras neoplasias foram diagnosticadas em: ovários (6), baço (2), epíplon (1), região nasal (1), sistema linfático (2), olhos (1), pulmão (1) e pâncreas (1).

A história natural da formação de carcinomas em glândulas salivares de ratos segue uma ordem conhecida. Inicialmente, há uma fase degenerativa, ocorrendo necrose por coagulação das células ao redor do *pellet* ou da esponja, associada à intensa reação inflamatória. A segunda fase é marcada por proliferação de epitélio ductal, desenvolvimento de cistos e achados de displasias epiteliais. A terceira fase revela eventos de metaplasia escamosa dos cistos, culminando em aposição de várias camadas de células epiteliais e proeminente produção de queratina. A quarta e última fase se caracteriza por formação de carcinomas na intimidade da parede cística nas áreas displásicas. Em dez semanas de acompanhamento, notam-se sinais clínicos de massas glandulares<sup>5,9,19,23</sup>. Para Mainenti<sup>17</sup> (2006), em carcinogênese DMBA-induzida por injeção intraglandular, as fases da história natural dos carcinomas são semelhantes aos autores que o precederam. Contudo este autor verificou que a fase degenerativa é compatível com quadro histopatológico de sialadenite, devendo receber esta denominação. As outras etapas (proliferativa, metaplásica e neoplásica maligna) foram reconhecidas por este autor, entretanto, ocorrendo achados de atipia celular epitelial e pleomorfismo fibroblástico a partir da segunda fase, indicando uma apresentação pré-neoplásica em etapa proliferativa. Por essas observações, o autor foi capaz de reconhecer, além de neoplasias epidermóides e mesenquimais, neoplasias mistas malignas.

Em estudos com ratos, El-Mofty<sup>6</sup> (1977) concluiu serem os carcinomas induzidos a partir de células do parênquima glandular. As células parenquimatosas, que respondem ao carcinógeno, parecem ser de origem ductal<sup>25</sup>.

A gênese de sarcomas foi parcamente estudada. Segundo Takai *et al.*<sup>19</sup> (1984), as alterações sarcomatosas, muitas vezes, se associam a carcinomas, recebendo a designação de "tumores de colisão". Conforme Mainenti<sup>17</sup> (2006), as neoplasias denominadas "tumores de colisão" devem ser referidas por carcinosarcomas. Esses tumores mistos têm a peculiaridade de apresentar dois parênquimas neoplásicos associados. Um sarcomatoso e outro carcinomatoso.

Para Zaman *et al.*<sup>20</sup> (1996), os adenocarcinomas, quando se formam, são basicamente constituídos de estruturas glandulares e ductais. No entanto, padrões tubulares, cístico-papilares, císticos e cribriformes também podem ocorrer. Estes autores não descrevem a história natural dos adenocarcinomas.

Uma vez que os modelos animais têm sido estudados para desenvolver neoplasias, metodologias de avaliação de agentes bioprotetores também causaram interesse na intenção de avaliar substâncias para o controle clínico do câncer. Segundo Giuliani *et al.*<sup>26</sup> (2004), os retinóides foram apresentados por vários autores como capazes de reverter neoplasias de pele, bexiga, cavidade bucal e pulmões. Em seus estudos, Giuliani *et al.*<sup>26</sup> (2004) pesquisaram a ação de  $\beta$ -caroteno tópico em mucosa jugal de *hamsters* que receberam aplicação de DMBA na mesma região. Após ensaios bioquímicos, interessando as enzimas salivares de glândulas submandibulares e sublinguais de *hamsters* machos e fêmeas, os autores obtiveram várias conclusões. Para eles, o uso de  $\beta$ -caroteno isoladamente mostrou discretas alterações no metabolismo de enzimas normais e de seus substratos. Entretanto o uso desta substância em animais, que receberam DMBA, evidenciou atividade protetora. Outro achado pertinente foi a diferença de proteção entre machos e fêmeas, provavelmente devido a fatores hormonais, medida por provas enzimáticas. Por último, os autores discutiram o fato de que diferentes concentrações de  $\beta$ -caroteno podem funcionar como antioxidantes ou pró-oxidantes, interferindo contra ou a favor da ativação do DMBA pela via do citocromo P-450.

Na tentativa de encontrar alimentos bioprotetores, Actis *et al.*<sup>27</sup> (2004) pesquisaram dois tipos de lipídeos ofertados na dieta de camundongos BALB/c. Conforme aventou o estudo em questão, os ácidos graxos da família n-3, encontrados no óleo de fígado de bacalhau, controlariam a proliferação celular e induziriam a apoptose. O tipo n-6, encontrado no óleo de milho e também resultante dos metabólitos do ácido aracdônico, exerceria efeito oposto. Os animais utilizados no estudo apresentavam 45 dias de desmame e foram divididos em dois grupos. Os camundongos foram alimentados ou com óleo de fígado de bacalhau ou com óleo de

milho, associado à dieta, por duas semanas. Terminado este período, os animais receberam 0,5mg de DMBA por injeção percutânea, objetivando as glândulas submandibulares. Após o desenvolvimento de neoplasias (em 100% dos animais, segundo os autores), ocorreu o sacrifício e o estudo histopatológico das línguas para a pesquisa de ação protetora salivar dependente da dieta. Após contagem de células e imunoistoquímica (Bax e Ki-67), notou-se uma atividade apoptótica mais evidente no grupo que recebeu óleo de fígado de bacalhau. O estudo, então, se mostrou consonante com a idéia de bioproteção pelo óleo de fígado de bacalhau.

Do ponto de vista genético, pouco se conhece em relação à carcinogênese de glândulas salivares animais. Em se tratando de neoplasias induzidas em pele, mama, pulmão, fígado, bexiga e cólon de camundongos, a família de genes *ras* parece estar sempre envolvida<sup>28,29</sup>. As atividades alteradas do gene *p53* e perdas na integridade das proteínas telomerasas proporcionam alterações genéticas patentes em modelos animais. Segundo Balmain & Harris<sup>28</sup> (2000), apesar das diferenças óbvias entre humanos e roedores, com raras exceções, os variados tumores e seu desenvolvimento em diversas regiões mostram interessante similaridade. Estes autores conferem aos camundongos um bom exemplo animal para estudo. A rapidez na formação de tumores nesses animais parece estar associada à ocorrência maior de falhas no reparo do DNA, após uso de carcinógenos. Serpi<sup>13</sup> (2003) assevera que a disfunção do gene *p53* se relaciona às neoplasias humanas em várias etapas e a sua mutação está associada à exposição a substâncias como os HPA.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O estudo experimental de neoplasias salivares animais é pertinente, uma vez que os tumores primitivos de glândulas salivares em humanos são relativamente raros. Sua incidência média mundial é de um a seis casos para cada 100.000 pessoas por ano<sup>30</sup>. Entre todos os tumores, a ocorrência de neoplasias glandulares é de 1 a 2%<sup>3</sup> ou, de acordo com Alves *et al.*<sup>31</sup> (2002), 1 a 4%. Em região de cabeça e pescoço, as neoplasias glandulares perfazem cerca de 2 a 6,5% dos tumores<sup>32,33</sup>.

O potencial oncogênico de substâncias químicas é bem conhecido e pesquisado. Sabe-se que a inter-relação entre HPA e neoplasias foi primeiramente apresentada em 1775, por Percival Pott, e confirmada por estudos controlados em animais, em 1918, por Yamagiwa e Ichikawa. O uso de carcinógenos químicos de metabolismo indireto parece ser consenso entre autores, sendo os HPA os mais estudados<sup>12</sup>. O DMBA é uma

sustância completa, respondendo por todas as fases da carcinogênese<sup>16,17</sup>.

A carcinogênese quimicamente induzida em glândulas salivares pode ser conduzida levando-se em consideração várias metodologias. Assim posto, podem ser utilizados modelos animais como rato, *hamsters*, coelho e camundongo. Os diferentes HPA, dentre eles o DMBA, podem ser implantados ou injetados por meio de procedimento cirúrgico de exposição do órgão glandular. Vale lembrar que o uso de DMBA por outra via, que não injeção ou implantação direta no parênquima glandular, somente causa neoplasias de forma subsidiária a outras lesões mais numerosas em outros sítios anatômicos. Por meio de uma via intragástrica e diluição do DMBA em azeite de oliva, os tumores, que mais ocorrem em ratos Wistar, se apresentam no território das glândulas mamárias (DIAS *et al.*<sup>24</sup>, 1999). A utilização do 4NQO, outro HPA, ofertado a ratos na água de beber, segundo os apontamentos de Vered *et al.*<sup>34</sup>. (2003), provaram como outros carcinógenos também figuram como importantes substâncias para estudo em oncogênese. Todavia os resultados esperados interessarão outras estruturas como glândulas acessórias linguais e mucosa lingual, e não as glândulas salivares maiores. Assim sendo, o estudo de um ou outro parênquima glandular precisa ser entendido como dependente da via de utilização e do carcinógeno de escolha.

Os autores, que estudam oncogênese quimicamente induzida em glândulas salivares animais, descrevem achados muitas vezes conflitantes. Eles divergem quanto aos modelos animais e, às vezes, quanto às lesões causadas em um mesmo modelo, utilizando-se a mesma metodologia. Essas discrepâncias sugerem ser a carcinogênese em glândulas salivares de difícil reprodução. O mesmo é verificado em relação ao uso de *pellets*. Não são fornecidos dados consistentes no que tange às dimensões, à forma e à maneira de se confeccionar estes implantes. Em relação à indução de tumores por meio de injeção de DMBA, nota-se, claramente, a não uniformidade dos estudos. As concentrações de DMBA variaram de 0,1% a 4%, conforme aludiu Hindy *et al.*<sup>8</sup> (1995). Outros autores apontaram para concentrações de 1%<sup>14,23</sup> e 2%<sup>17,33</sup>.

Apesar das considerações feitas por Yura *et al.*<sup>21</sup> (1995) de que, na literatura, a testosterona administrada em camundongos fêmeas, que receberam injeções de DMBA intra-glandular, induziria o crescimento de neoplasmas de glândulas salivares, estes autores não foram capazes de provar tal pensamento. Pelo contrário, concluíram que as fêmeas, que não receberam testosterona, desenvolveram neoplasias maiores, sugerindo uma taxa de crescimento menor para o grupo

tratado com testosterona. Este estudo é importante, uma vez que, segundo afirmam Eveson *et al.*<sup>35</sup> (2005), as neoplasias de glândulas salivares acometem mais mulheres do que homens, salvo em alguns casos. Neste sentido, é importante salientar que diferenças entre gêneros animais podem se traduzir em quadro nosológico neoplásico diferente.

Não há dissonância na historia natural dos carcinomas induzidos através de implantação de DMBA na forma de *pellets*. Em relação à injeção de DMBA, Mainenti<sup>17</sup> (2006) reconheceu as fases aludidas por outros autores. Entretanto seus achados revelaram a ocorrência de neoplasias epiteliais, mesenquimais e malignas mistas. Estas últimas não reconhecidas e classificadas por outros autores. Vale lembrar que a gênese das lesões causadas por injeção de carcinógeno não foi, ainda, elucidada. O mesmo é verificado no que diz respeito aos sarcomas e adenocarcinomas.

Cataldo *et al.*<sup>5</sup> (1964), apesar de não considerarem a formação de neoplasias mesenquimais em seu estudo, fizeram alusão a uma hialinização peri-implante de *pellet* de DMBA. Suas descrições contemplaram a presença sempre constante de fibroblastos atípicos principalmente nos animais sacrificados por portarem neoplasias. Um caso de alterações teciduais sarcomatosas também foi citado por estes autores. Faz-se mister lembrar que em 1984, Takai *et al.*<sup>19</sup> apontaram ocorrências de carcinomas associados a sarcomas. Estes autores também denominaram o encontro destas figuras histopatológicas como "tumores de colisão". À luz da mais recente classificação de tumores de cabeça e pescoço, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhece-se uma neoplasia glandular com aspectos carcinomatosos e sarcomatosos denominada carcinosarcoma<sup>17, 35</sup>.

O estudo de alimentos e substâncias quimioprotetoras é reportado por alguns autores e merece destaque nas pesquisas vindouras. Principalmente, as pesquisas com retinóides tópicos<sup>26</sup> e ingestão de certos lípidios<sup>27</sup>. O uso de  $\beta$ -caroteno e do óleo de fígado de bacalhau em animais submetidos à carcinogênese química evidenciaram promissores resultados. O primeiro, utilizado topicamente em mucosa jugal de animais submetidos à indução de neoplasias de glândulas salivares maiores por DMBA e o segundo, oferecido na dieta de ratos portadores de lesões tumorais induzidas em língua. Ambos se portaram como agentes bioprotetores.

Geneticamente, os tumores animais e humanos parecem guardar semelhanças, compartilhando um desenvolvimento coincidente. O conhecimento acerca do papel dos genes *ras* e *p53* parece bem conhecido em carcinogênese experimental e humana. Exceção se faz em relação às neoplasias salivares induzidas por HPA.

Conclui-se que, mesmo sendo conflitantes os achados dos autores, a carcinogênese atende ao propósito de ofertar material de estudo, uma vez que os tumores primários em humanos são relativamente incomuns. Nota-se, todavia, que há carência de dados sobre história natural de certas neoplasias, bem como dos eventos genéticos que se traduzem em fenótipos malignos em carcinogênese química de glândulas salivares. Mostra-se necessário o correto reconhecimento de quadros neoplásicos, bem como o uso adequado da classificação de tumores em estudos vindouros.

**Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.**

## REFERÊNCIAS

- Rodrigues MAM, Camargo JLV. Carcinogênese. In: Montenegro MR, Franco M. Patologia: processos gerais. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 223-40.
- Weisburger EK. General principles of chemical carcinogenesis. In: Waalkes MP, Ward JM, editors. Carcinogenesis. New York: Raven Press; 1994. p. 1-2.
- Woolf N. Oncogenesis. In: Woolf N. Pathology: basic and systemic. London: W.B. Saunders Company; 1998. p. 290-304.
- Shklar G. Recent advances in experimental oral and salivary gland tumors. J Oral Surg. 1970;28(7):495-500.
- Cataldo E, Shklar G, Chauncey HH. Experimental submaxillary gland tumors in rats. Arch Pathol. 1964;77:305-16.
- El-Mofty S. Chemical carcinogenesis in the rat submandibular gland. Egypt Dent J. 1977;23(2):65-75.
- Chaudhry AP, Liposky R, Jones J. Dose-response of submandibular glands to carcinogen pellets in rats and hamsters. J Dent Res. 1966;45(5):1548-50.
- Hindy AM, Shaker MA, Mounir RM. Carcinogenesis of mouse submandibular salivary gland using DMBA implant. Egypt Dent J. 1995;41(2):1195-202.
- Turbiner S, Shklar G. Variations in experimental carcinogenesis of submandibular gland in three strains of rats. Arch Oral Biol. 1969;14(9):1065-71.
- Instituto Nacional de Câncer. Câncer de boca: manual para detecção de lesões suspeitas. 2a ed. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 1996.
- Brasileiro Filho G, Guimarães RC, Bogliolo L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: Brasileiro Filho G, Bogliolo L. Patologia. 6a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 149-93.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças. 7a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 281-356.
- Serpi R. Mechanism of benzo(a)pyrene-induced

- accumulation of p53 tumor suppressor protein in mouse [dissertation]. Oulu: University of Oulu; 2003.
14. Ide F, Suka N, Kitada M, Sakashita H, Kusama K, Ishikawa T. Skin and salivary gland carcinogenicity of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene is equivalent in the presence or absence of aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Lett.* 2004;214(1):35-41.
  15. Odukoya O, Shklar G. Initiation and promotion in experimental oral carcinogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(3):315-20.
  16. Fassoni AA, Sallles CLF, Consolaro, A. Carcinogênese bucal quimicamente induzida por DMBA: estudo em hamsters sírios dourados. *Rev Odont USP.* 1993;7(4):285-91.
  17. Mainenti P. Carcinogênese quimicamente induzida por DMBA em glândulas salivares submandibulares de ratos (*Rattus norvegicus*) [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista; 2006.
  18. Takeuchi J, Miura K, Usizima H, Katoh Y. Histological changes in the submandibular glands of rats after intraductal injection of chemical carcinogens. *Acta Pathol Jpn.* 1975;25(1):1-13.
  19. Takai Y, Hyun KH, Murase N, Hosaka M, Mori M. Histopathologic studies of DMBA-induced mouse submandibular-gland tumors with or without cryoprobe treatment. *J Oral Pathol.* 1984;13(4):419-28.
  20. Zaman A, Kohgo T, Shindoh M, Iizuka T, Amemiya A. Induction of adenocarcinomas in the submandibular salivary glands of female Wistar rats treated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Arch Oral Biol.* 1996;41(2):221-4.
  21. Yura Y, Tsujimoto H, Kusaka J, Yoshida H, Sato M. Effect of testosterone on tumor induction and epidermal growth factor production in the mouse submandibular gland. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(7):303-8.
  22. Schmutz JA, Chaudhry AP. Incidence of induced tumors in the rat submandibular gland with different doses of 7,12-dimethylbenz-(a)-anthracene. *J Dent Res.* 1969;48(6):1316.
  23. Tsujimoto H, Yura Y, Yoshioka Y, Kusaka J, Yoshida H, Sato M. Effect of epidermal growth factor administration on the development of mouse salivary gland carcinomas. *J Oral Path Med.* 1999;28(1):30-6.
  24. Dias M, Cabrita S, Sousa E, França B, Patrício J, Oliveira C. Benign and malignant mammary tumors induced by DMBA in female wistar rats. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(4):285-8.
  25. Sumitomo S, Hashimura K, Mori M. Growth pattern of experimental squamous cell carcinoma in rat submandibular glands: an immunohistochemical evaluation. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B(2):97-105.
  26. Giuliani M, Antuzzi D, Lajolo C, Mistura L, Ricci R. Influence of  $\beta$ -carotene on lysosomal hydrolases and their natural substrates in major salivary glands of hamsters treated with 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2004;138(4):445-52.
  27. Actis AB, Valentich MA, Cremonezzi DC, Joekes S. Proliferação y apoptosis en epitelio lingual de ratones con tumores salivares inducidos por dimetilbenzantraceno (DMBA) y modulados por lipídios dietarios. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* 2004;61(2):27-32.
  28. Balmain A, Harris CC. Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):371-7.
  29. Stanley LA. Molecular aspects of chemical carcinogenesis: the role of oncogenes and tumor suppressor genes. *Toxicology.* 1995;96(3):173-94.
  30. Neville BE, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Patologia das glândulas salivares. In: Patologia oral e maxilofacial. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. p. 373-417.
  31. Alves FA, Perez DEC, Almeida OP, Lopes MA, Kowalski LP. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland: clinicopathological and immunohistochemical features of 60 cases in Brazil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(12):1400-3.
  32. Brandão LG. Afecções principais das glândulas salivares. In: Lopes Filho OC, Campos CAH. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Editora Roca; 1994. p. 98-111.
  33. Santos GC, Martins MR, Pellacani LB, Vieira ACT, Nascimento LA, Abrahão M. Neoplasias de glândulas salivares: estudo de 119 casos. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(4):371-5.
  34. Vered M, Daniel N, Hirshberg A, Dayan D. Histomorphologic and morphometric changes in minor salivary glands of the rat tongue during 4-nitroquinoline-1-oxide-induced carcinogenesis. *Oral Oncol.* 2003;39(5):491-6.
  35. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumors of the salivary glands: introduction. In: World Health Organization; Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 212-5.
  36. Gnepp DR. Carcinosarcoma. In: World Health Organization; Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 244.

**Abstract**

**Objective:** The most frequent neoplasms in experimental carcinogenesis of the salivary glands in animals are carcinomas and sarcomas, whether alone or in association. The diagnosis of carcinosarcoma has only been mentioned in more recent research. **Literature review:** 7,12-dimethylbenz[a]anthracene is the most common carcinogenic substance used in laboratory animals. This compound belongs to the polycyclic aromatic hydrocarbon group and is reported as the substance of choice in salivary gland experimental oncogenesis. **Material and Methods:** A literature review was performed to evaluate the data on animals suitable for carcinogenesis, carcinogen concentration, and tumor development related to salivary glands. **Discussion and conclusion:** The results showed both a lack of consensus among the authors and the need for standardization of the classification and nomenclature of DMBA-induced glandular neoplasms.

**Key words:** Salivary gland neoplasms; Carcinogens; 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene; Salivary glands