



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Laís da Silva Knoblauch

**Expressão imuno-histoquímica da podoplanina e alfa actina de músculo liso em
neoplasias de glândulas salivares**

Florianópolis

2026

Laís da Silva Knoblauch

**Expressão imuno-histoquímica da podoplanina e alfa actina de músculo liso em
neoplasias de glândulas salivares**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-dentista.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elena Riet Correa Rivero
Coorientadora: Nicole Lonni Nascimento

Florianópolis
2026

Ficha de identificação da obra

Knoblauch, Laís da Silva

Expressão imuno-histoquímica da podoplanina e alfa actina de músculo liso em neoplasias de glândulas salivares / Laís da Silva Knoblauch ; orientadora, Elena Riet Correa Rivero, coorientadora, Nicole Lonni Nascimento, 2026.

46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Neoplasias de glândulas salivares. 3. Imuno-histoquímica. 4. Podoplanina. 5. α -SMA . I. Rivero, Elena Riet Correa. II. Nascimento, Nicole Lonni. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. IV. Título.

Laís da Silva Knoblauch

Expressão imuno-histoquímica da podoplanina e alfa actina de músculo liso em neoplasias de glândulas salivares

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Cirurgiã-dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Odontologia.

Florianópolis, 07 de maio de 2026.

Prof^ª. Dra. Ana Maria Hecke Alves
Coordenadora do Curso

Banca examinadora:

Prof^ª Elena Riet Correa Rivero, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Karin Berria Tomazelli, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Helena Miguel Cotter, Ma.
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTO

A **Deus**, por me guiar e ser minha fonte de força e esperança.

Aos meus pais, **Secilio e Márcia**, por tudo que fizeram e fazem por mim e pela minha criação; vocês são meu maior exemplo de dedicação. À minha irmã, **Maria Eduarda**, e ao meu irmão, **Higor**, por estarem sempre ao meu lado, principalmente quando mais precisei, e por sempre acreditarem em mim.

Aos meus avós, **Hingo, Valda, Lourenço e Maria dos Passos** por serem minha base. Aos meus padrinhos, **Sandro e Maristela**, pelo incentivo e por sempre estarem presentes.

Ao meu namorado, **Rodrigo**, por estar comigo desde antes da graduação, acompanhando de perto minha evolução e sempre me apoiando com paciência em cada etapa, tornando tudo mais leve.

Aos meus amigos da faculdade, **Guilherme, Gustavo, Leandro e Manu**, por dividirem comigo essa rotina, pelas horas de estudo, pelas conversas, risadas e parceria. Vocês fizeram toda a diferença nessa caminhada, levo essa amizade para a vida.

À minha orientadora, **Elena Riet**, por toda dedicação e disponibilidade. Sua paixão pela patologia e pela pesquisa sempre foi uma grande inspiração para mim.

Aos **professores da disciplina de Patologia Bucal**, por todas as oportunidades e por todo o conhecimento compartilhado, sou eternamente grata. E, aos **pós-graduandos da Patologia**, pela ajuda e troca de conhecimentos.

Ao **Laboratório de Patologia Bucal**, por todo aprendizado e por ter sido um ambiente acolhedor. Ao **Hospital Universitário (HU)** e à **equipe de odontologia hospitalar**, por fazerem parte da minha formação e por me encantarem com o atendimento humanizado e de excelência.

À **Universidade Federal de Santa Catarina**, por todos os ensinamentos e pela formação não apenas profissional, mas também humana.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a minha trajetória e para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada.

RESUMO

A podoplanina (PDPN) é uma glicoproteína transmembrana associada à progressão de neoplasias epiteliais, com expressão em células mioepiteliais, epiteliais basais e miofibroblastos. De forma complementar, a alfa-actina de músculo liso (α -SMA) é um importante marcador de diferenciação mioepitelial e de miofibroblastos, estando relacionada a processos de remodelação tumoral e invasividade. Desse modo, este estudo teve como objetivo avaliar a expressão imuno-histoquímica da PDPN e α -SMA em adenoma pleomórfico (AP), carcinoma adenoide cístico (CAC), carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CEAP) e carcinoma mucoepidermoide (CME). A avaliação dos marcadores foi realizada de três maneiras: i) análise global (corte como um todo), ii) em áreas de maior densidade de marcação (*hot spots*) e iii) regiões pareadas, nas quais ambos os marcadores de interesse foram analisados no mesmo campo microscópico. Morfologicamente, a expressão de PDPN foi predominantemente observada em células mioepiteliais nos casos de AP, CAC e CEAP, confirmada pela coexpressão de α -SMA, enquanto no CME foi principalmente detectada em células epidermóides e intermediárias. A análise revelou que tumores originados em glândulas salivares maiores exibiram expressão mais intensa de PDPN em comparação àqueles de glândulas menores ($p=0,048$). Na análise global, não foram observadas diferenças significativas na expressão de PDPN e α -SMA entre os grupos diagnósticos, tampouco associação com variáveis clínicas. De forma semelhante, ainda na análise em áreas de *hot spot*, não foram reveladas diferenças significativas entre os diagnósticos para ambos os marcadores. Em contraste, a análise individual dos marcadores em mesmo campo evidenciou que CAC e CEAP apresentaram expressão significativamente maior de PDPN e α -SMA em comparação ao AP ($p<0,05$), sem diferença entre CAC e CEAP. A expressão de PDPN e α -SMA foi mais evidente em tumores com comportamento mais agressivo, como CAC e CEAP, sendo essa diferença detectada principalmente na análise de regiões de mesmo campo. Esses achados sugerem que a avaliação espacial dos marcadores pode ser mais sensível do que análises globais ou por *hot spots*, evidenciando interações epitélio-estroma relevantes na progressão tumoral. Além disso, a PDPN mostrou-se um marcador útil para a identificação de células mioepiteliais em neoplasias de glândulas salivares, reforçando seu papel na caracterização histopatológica desses tumores e seu potencial auxílio no diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: neoplasia de glândulas salivares; imuno-histoquímica; podoplanina; α -SMA.

ABSTRACT

Podoplanin (PDPN) is a transmembrane glycoprotein associated with the progression of epithelial neoplasms, expressed in myoepithelial cells, basal epithelial cells, and myofibroblasts. Similarly, alpha-smooth muscle actin (α -SMA) is an important marker of myoepithelial and myofibroblast differentiation, being related to tumor remodeling and invasiveness. Therefore, this study aimed to evaluate the immunohistochemical expression of PDPN and α -SMA in pleomorphic adenoma (AP), adenoid cystic carcinoma (CAC), carcinoma ex pleomorphic adenoma (CEAP), and mucoepidermoid carcinoma (CME). Marker evaluation was performed using three approaches: (i) global analysis (entire slide), (ii) areas of highest staining density (hot spots), and (iii) paired regions, in which both markers were analyzed within the same microscopic field. Morphologically, PDPN expression was predominantly observed in myoepithelial cells in AP, CAC, and CEAP, confirmed by α -SMA co-expression, whereas in CME it was mainly detected in epidermoid and intermediate cells. The analysis revealed that tumors arising from major salivary glands exhibited higher PDPN expression compared to those from minor glands ($p=0.048$). In the global analysis, no significant differences in PDPN or α -SMA expression were observed among diagnostic groups, nor were associations found with clinical variables. Similarly, even in the analysis of hot spot areas, no significant differences were found between the diagnoses for both markers. In contrast, the individual analysis of the markers within the same field demonstrated that CAC and CEAP showed significantly higher expression of PDPN and α -SMA compared to AP ($p<0.05$), with no differences between CAC and CEAP. PDPN and α -SMA expressions were more pronounced in tumors with more aggressive behavior, such as CAC and CEAP, particularly when assessed in paired regions. These findings suggest that spatial evaluation of markers may be more sensitive than global or hot spot analyses, highlighting relevant epithelial–stromal interactions in tumor progression. Furthermore, PDPN proved to be a useful marker for identifying myoepithelial cells in salivary gland neoplasms, reinforcing its role in histopathological characterization and its potential utility in differential diagnosis.

Keywords: salivary gland neoplasms; immunohistochemistry; podoplanin; α -SMA 4.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Células mioepiteliais positivas para PDPN, na porcao periférica das estruturas ductiformes: A) Adenoma Pleomórfico (200X); B) Carcinoma Adenóide Cístico (200X).....	28
Figura 2 – Padrão de marcação das células mioepiteliais em Adenoma Pleomórfico: A) Marcador para PDPN (400X); B) Marcador para α -SMA (400X)	28
Figura 3 – Carcinoma Mucoepidermóide, marcação imuno-histoquímica para PDPN: A) Componente de células epidermóides e intermediárias positivas (400x); B) Componente de células mucosas negativas (200x)	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos casos segundo expressão da podoplanina (PDPN).....	27
Tabela 2 – Análise global das medianas de α -SMA e PDPN em AP, CAC e CEAP.....	29
Tabela 3 – Distribuição de α -SMA e PDPN na análise global de acordo com variáveis clínicas e patológicas.	30
Tabela 4 – Análise pareada das medianas de α -SMA e PDPN em AP, CAC e CEAP.	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP Adenoma Pleomórfico

APR Adenoma Pleomórfico Recidivado

ATPS do inglês: “aminopropyltriethoxysilane” – aminossilano

α -SMA Alfa-actina de músculo liso

CAC Carcinoma Adenoide Cístico

CAFs do inglês:” Cancer-Associated Fibroblasts” - Fibroblastos/miofibroblastos associados ao câncer

CCS Centro de Ciências da Saúde

CEAP Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico

CEC Carcinoma de Células Escamosas

CME Carcinoma Mucoepidermóide

DAB Diaminobenzidina

ERM Ezrina-radixina-miosina

GP Glândula Parótida

GS Glândulas Salivares

LPB Laboratório de Patologia Bucal da UFSC

NGS Neoplasias de Glândulas Salivares

PBS do inglês: “Phosphate buffer saline” - Tampão fosfato-salino

PDPN Podoplanina

SAP-HU Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário

TEM Transição epitélio-mesênquima

UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 ADENOMA PLEOMÓRFICO.....	14
2.2 CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMÓRFICO	16
2.3 CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO.....	17
2.4 CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE.....	18
2.5 MARCADORES BIOLÓGICOS NAS NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES.....	20
2.5.1 Proteína Podoplanina	20
2.5.2 Proteína Alfa-sma	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4 METODOLOGIA.....	24
4.2 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS.....	24
4.3 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	24
4.4 AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA	25
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5 RESULTADOS	27
5.1 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA PDPN	27
5.2 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA PDPN E A-SMA EM REGIÕES DE <i>HOT- SPOT</i>	29
5.3 ANÁLISE DAS AMOSTRAS COM MESMO CAMPO PARA PDPN E A-SMA	30
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO.....	35
8 REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO	41
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	42

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias das glândulas salivares (NGS) podem ser classificadas como benignas ou malignas. Sendo as neoplasias benignas geralmente caracterizadas com um crescimento lento e indolor, enquanto as malignas podem ter comportamento clínico variável, desde indolente até agressivo, com prognóstico geralmente desfavorável (Locati et al., 2023; Van Herpen et al., 2022). As NGS representam um grupo heterogêneo de lesões que se caracterizam por sua diversidade clínica, radiográfica e histopatológica, além de apresentarem distintos comportamentos biológicos (Alsanie et al., 2022). Dessa forma, destaca-se a dificuldade em diferenciar esses tumores entre si e de outras condições, a fim de obter um diagnóstico correto (Speight; Barrett, 2020).

Embora representem uma pequena porcentagem, correspondendo a aproximadamente 3% a 10% de todos os tumores de cabeça e pescoço, essas neoplasias apresentam importância devido à sua localização anatômica e à íntima relação com estruturas vitais (Faur et al., 2024). Além disso, as NGS possuem um impacto significativo na qualidade de vida, sobretudo em casos de tumores malignos, que frequentemente exigem terapias mais agressivas (Tang et al., 2024). Entre os tumores benignos, o adenoma pleomórfico (AP) é o tipo histológico mais prevalente, enquanto, entre os malignos, destacam-se o carcinoma mucoepidermóide (CME) e o carcinoma adenoide cístico (CAC) (Alsanie et al., 2022).

Devido à baixa incidência, à ampla diversidade histopatológica e à variabilidade no comportamento biológico, o conhecimento sobre essas lesões permanece limitado e em constante evolução (Van Herpen et al., 2022). Nesse contexto, estudos que utilizam biomarcadores imuno-histoquímicos têm se mostrado promissores para o aprimoramento do diagnóstico e do prognóstico, bem como para a compreensão da fisiopatologia tumoral (Swid et al., 2023). A avaliação histomorfológica destaca-se por seu papel importante no exame patológico de tumores de glândulas salivares, no entanto, frequentemente há dificuldades diagnósticas. Dessa forma, biomarcadores podem ser usados para aumentar a precisão do diagnóstico e obter dados para um correto prognóstico e tratamento (Swid et al., 2023).

A podoplanina (PDPN) é uma proteína multifuncional expressa no endotélio linfático, em células epiteliais, mioepiteliais e miofibroblastos (Suzuki; Kaneko; Kato, 2022). Sua expressão tem sido associada à capacidade de migração e invasão de células epiteliais neoplásicas por meio da linfangiogênese, promovendo a formação de metástases por via linfática. Nesse contexto, a expressão da PDPN em neoplasias epiteliais levanta questões

relevantes quanto à sua regulação e potencial aplicação como marcador imuno-histoquímico de prognóstico em tumores de glândulas salivares (Soliman et al., 2023). Por outro lado, a alfa-actina de musculo liso (α -SMA) é amplamente utilizada como marcador de células mioepiteliais e miofibroblatos, estando associada a contração celular, a remodelação da matriz extracelular, principalmente no estroma tumoral, e consequentemente, a transição epitélio mesênquima (Aswani et al., 2020; Ravi et al., 2018).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar a expressão imuno-histoquímica da PDPN e α -SMA em NGS e correlacionar seus padrões de expressão com parâmetros clínico-patológicos. Essa abordagem visa contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia dessas neoplasias e para o desenvolvimento de estratégias mais precisas de diagnóstico e prognóstico na prática odontológica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As glândulas salivares (GS) são glândulas exócrinas responsáveis pela produção e secreção da saliva na cavidade oral, desempenhando funções essenciais como lubrificação, proteção da mucosa bucal, e auxílio na mastigação, deglutição, fonação e na digestão inicial dos alimentos (Alhajj; Babos, 2023). Elas podem ser classificadas em glândulas salivares maiores, que incluem a parótida, submandibular e sublingual, e glândulas salivares menores. (Chibly et al., 2022).

A glândula parótida (GP) é a maior dentre as GS e localiza-se superficialmente ao ramo da mandíbula, sobre o músculo masseter, sendo responsável por grande parte da produção de saliva serosa. A glândula submandibular, por sua vez, está situada no triângulo submandibular do pescoço, apresenta porção superficial e profunda e é classificada como mista, com predomínio seroso. Já a glândula sublingual é a menor entre as GS maiores e localiza-se no assoalho da boca, sob a mucosa sublingual, apresentando secreção predominantemente mucosa (Ghannam; Singh, 2023). As GS menores, apesar de possuírem estrutura semelhante às maiores, são microscópicas e encontradas em grande número, aproximadamente 700 unidades, distribuídas por toda a submucosa oral, exceto na gengiva e na porção anterior do palato duro (Alhajj; Babos, 2023).

Cada glândula é composta por ácinos, que podem ser serosos, mucosos ou mistos, e por um sistema de ductos que incluem ductos intercalados, estriados e excretorios. A estrutura histológica das GS é essencial para compreender suas funções e o desenvolvimento de patologias associadas (Chibly et al., 2022). Aproximadamente 59% das neoplasias de glândulas salivares (NGS) originam-se na parótida, a qual apresenta predominância de neoplasias benignas. Em contraste, nas glândulas submandibulares, sublinguais e nas GS menores, a proporção de tumores malignos é mais elevada, evidenciando variação no comportamento das neoplasias conforme o sítio anatômico de origem (Alsanie et al., 2022a).

As neoplasias que acometem as GS são caracterizadas por grande heterogeneidade clínica e histopatológica. Embora representem menos de 5% das neoplasias de região de cabeça e pescoço, com incidência estimada de 1,2 e 1,3 casos a cada 100 mil habitantes (Castro et al., 2025), apresentam elevada relevância clínica em razão da sua complexidade diagnóstica e do impacto funcional e estético associado ao tratamento, especialmente nos tumores malignos, que frequentemente exigem abordagens mais agressivas (Van Herpen et al., 2022).

Do ponto de vista histopatológico, o adenoma pleomórfico (AP) é o tumor benigno mais prevalente, seguido pelo tumor de Warthin (Alsanie et al., 2022). Entre os tumores malignos, destacam-se o carcinoma mucoepidermóide (CME) e o carcinoma adenoide cístico (CAC), ambos clinicamente relevantes devido ao risco de recorrência e, no caso do CAC, pela propensão à invasão perineural e à evolução clínica agressiva em longo prazo (Nishida et al., 2023). Estudos retrospectivos reforçam esses achados (Suzuki et al., 2022), ao analisarem 140 pacientes com tumores de GP, observaram predominância de neoplasias benignas (84,3%), sendo o AP o mais frequente, seguido pelo tumor de Warthin. Resultados semelhantes foram relatados por Gidea-Paraschivescu et al. (2025), que, em 186 casos de glândula parótida com análise histopatológica entre 2016 e 2023, constataram que 67,7% dos tumores eram benignos, dos quais o tumor de Warthin representou 46,8% e o AP 50,8%.

O diagnóstico dessas neoplasias envolve a correlação clínica, exames de imagem e avaliação histopatológica (Van Herpen et al., 2022). Dito isso, o exame histopatológico convencional, aliado a estudos imuno-histoquímicos, é considerado padrão-ouro para o diagnóstico definitivo e para o planejamento terapêutico (Swid et al., 2023). O tratamento geralmente é cirúrgico, variando desde ressecções conservadoras em tumores benignos até procedimentos mais amplos, muitas vezes associados à radioterapia em casos malignos. O prognóstico depende de fatores como o tipo histológico, o grau de diferenciação, o comprometimento de margens, a presença de invasão perineural e a ocorrência de metástases linfonodais. Em geral, tumores benignos apresentam bom prognóstico após ressecção adequada, enquanto os malignos de alto grau apresentam taxas de recorrência e mortalidade mais elevadas (Locati et al., 2023; Van Herpen et al., 2022).

2.1 ADENOMA PLEOMÓRFICO

O AP é considerado a neoplasia benigna mais comum das GS. Corresponde a cerca de 53–77% dos tumores da parótida, 44–68% da submandibular e 38–43% das glândulas menores, com discreta predominância no sexo feminino e pico entre a 3ª e a 5ª décadas (Hosur et al., 2024; Sheereen et al., 2024). Em análise retrospectiva, composta por 5.739 casos de 15 centros em oito países (2006–2019), 65% dos tumores de GS eram benignos; entre estes, o AP foi o subtipo mais comum (70%), seguido pelo tumor de Warthin (17%) (Alsanie et al., 2022). Nas GS menores, a junção do palato duro com o mole é o sítio intraoral mais comum, também ocorrendo em lábios, mucosa jugal e língua (AlWatban et al., 2023).

Clinicamente o AP apresenta-se como um nódulo bem delimitado, de crescimento lento, indolor e firme à palpação, geralmente móvel - exceto no palato, onde a inserção no perióstio favorece a fixação. Ulceração é incomum e, em geral, traumática. Sinais de crescimento acelerado, dor, parestesia do nervo facial ou hemorragia intratumoral geralmente estão associados a transformação maligna. O diagnóstico baseia-se na história clínica, exame físico e na investigação por imagem, e deve ser confirmado por biópsia, seguida de avaliação histopatológica (Bokhari; Greene, 2023).

Microscopicamente, o AP apresenta grande variabilidade histológica. Caracteriza-se pela proliferação mista de células epiteliais e células mioepiteliais, em uma matriz de estroma variável, de origem mixoide, condroide ou hialina, ocasionalmente osteóide. As células epiteliais e mioepiteliais exibem morfologias poligonal, fusiforme, plasmocitoide ou estrelada, organizando-se em ductos, lâminas, ninhos e cordões. Áreas de metaplasia escamosa e pérolas epiteliais podem ser observadas (Bokhari; Greene, 2023; Leena Sankari et al., 2022). Trata-se de uma lesão encapsulada ou pseudocapsulada, com cápsula de espessura irregular e, por vezes, incompleta, exibindo pseudópodes que se estendem ao parênquima adjacente - características que justificam um maior risco de recidiva após enucleação ou ressecção com margem insuficiente (AlSahman et al., 2024).

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica completa, evitando-se enucleação simples pelo maior risco de recidiva. Na parótida, indica-se parotidectomia superficial ou total conforme tamanho/localização e relação com o nervo facial; em tumores superficiais, móveis e ≤ 3 cm, a dissecação extracapsular é uma opção com controle oncológico semelhante e menor morbidade (Salzano et al., 2025). Na submandibular, realiza-se submandibulectomia; nas glândulas menores, recomenda-se excisão local com margem ≈ 5 mm até o perióstio, sem ressecção óssea na ausência de sinais de invasão (AlSahman et al., 2024). A excisão é justificada na maioria dos casos porque, embora benigno, o AP pode sofrer de transformação maligna para CEAP, sobretudo em tumores de longa duração e após múltiplas recidivas (Kalwaniya et al., 2023; Key et al., 2022). Dentre as complicações cirúrgicas, destacam-se a paralisia transitória ou permanente do nervo facial, síndrome de Frey, formação de fístula salivar e desenvolvimento de coleções pós-operatórias, como seromas e hematomas (Salzano et al., 2025).

A recidiva do AP, clinicamente denominado “adenoma pleomórfico recidivado” (APR) decorre, em geral, de ressecção incompleta, ruptura capsular e presença de

pseudópodes/satélites microscópicos (Bokhari; Greene, 2023). Pacientes mais jovens parecem ter risco aumentado e, à medida que ocorrem novas recidivas, os intervalos tendem a encurtar, com comportamento mais agressivo (Abdallah et al., 2025). O manejo é individualizado, tendo uma nova ressecção como base, e em cenários de alto risco, considera-se radioterapia adjuvante para reduzir novas recorrências (Mc Loughlin et al., 2019).

2.2 CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMÓRFICO

O carcinoma ex adenoma pleomórfico (CEAP) é uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir de um AP pré-existente (primário ou recidivado), com predomínio na parótida e acometendo principalmente pacientes de meia-idade a idosos. Corresponde a aproximadamente 3–5% de todas as NGS e 5–15% das malignas (Yağcı et al., 2022). Apresenta evolução desfavorável, com taxas de sobrevida global em 5 e 10 anos de 61,9% e 45%, respectivamente. O risco de transformação maligna do AP aumenta com o tempo de evolução, recidivas múltiplas, maior tamanho tumoral e idade avançada, a literatura indica taxa de malignização em torno de 1% a 3% (Key et al., 2022; Yu et al., 2024).

Por tratar-se de uma neoplasia resultante da transformação maligna de uma lesão pré-existente, apresenta quadro clínico semelhante ao observado em pacientes com AP. Pode cursar com aumento de volume, por vezes de crescimento rápido, dor, fixação e possível disfunção do nervo facial; casos mais avançados associam-se a piores prognósticos em decorrência da invasão tumoral de estruturas adjacentes (Tondi-Resta et al., 2023).

Histologicamente, o CEAP combina remanescentes de AP - que podem constituir a maior parte ou somente uma pequena porção da lesão - com um componente carcinomatoso, mais frequentemente carcinoma ductal salivar, adenocarcinoma não especificado ou carcinoma mioepitelial (Yu et al., 2024). A graduação em baixo ou alto grau decorre das características desse componente maligno (Haltiner et al., 2021). Além disso, classifica-se, conforme a extensão invasiva além da cápsula do AP, em: (1) não invasivo/intracapsular; (2) minimamente invasivo, quando a invasão extracapsular é $\leq 1,5$ mm; e (3) amplamente invasivo, quando $> 1,5$ mm (Haltiner et al., 2021). Em estudo com 151 casos, observaram-se 135 tumores invasivos, 10 não invasivos e 6 minimamente invasivos, evidenciando a predominância da forma invasiva (Yu et al., 2024). Diante da agressividade e a heterogeneidade morfológica, a categorização dessas lesões é importante para auxiliar no diagnóstico, estimar o prognóstico e orientar a conduta terapêutica (Tondi-Resta et al., 2023). Outro fator relevante para o prognóstico é a integridade do componente mioepitelial

periférico: quando preservado, tende a inibir a invasão e metástase; quando rompido ou desorganizado, favorece a ultrapassagem da cápsula e maior agressividade (Yu et al., 2024).

No CEAP, a base terapêutica é cirúrgica, com ressecção oncológica com margens adequadas; na parótida, realiza-se parotidectomia adaptada ao envolvimento do nervo facial; e esvaziamento cervical quando há doença linfonodal ou alto risco. Em cenários de alto risco patológico a radioterapia adjuvante é comumente recomendada (Park et al., 2022). De acordo com Yu et al. (2024), a taxa de recorrência do CEAP foi de 46,7% após tratamento cirúrgico isolado, enquanto diminuiu para 27,5% após terapia combinada com cirurgia e radioterapia, indicando que a radioterapia pós-operatória pode reduzir efetivamente a taxa de recorrência, sugerindo benefício no controle locorregional. O prognóstico depende de fatores prognósticos consolidados: estágio clínico, comprometimento linfonodal, grau histológico e profundidade da invasão para além da cápsula; de modo que formas intracapsulares/minimamente invasivas evoluem melhor do que as amplamente invasivas, e variantes ductais de alto grau apresentam maior risco de recidiva e metástase. Por fim, pela semelhança clínica entre CEAP e AP, o diagnóstico e a escolha terapêutica exigem avaliação histopatológica minuciosa (Chang et al., 2023; Key et al., 2022).

2.3 CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO

O CAC é um tumor epitelial maligno das GS, de curso indolente, porém com tendência a recorrências tardias e metástases à distância. Acomete sobretudo GS menores (palato - sítio oral mais frequente) e maiores, principalmente em parótida e submandibular (Saleh; Ukwes, 2023). Manifesta-se mais comumente entre a 6ª e a 7ª décadas de vida e há discreta predominância no sexo feminino. Segundo estudos, a incidência estimada é de aproximadamente 3–4,5 por milhão/ano (Rahouma et al., 2024).

Clinicamente, o CAC costuma manifestar-se como uma massa de crescimento lento, apresentando dor e/ou parestesia apenas em estágios mais avançados. O tumor apresenta acentuada invasão perineural, o que favorece a extensão locorregional. A disseminação ocorre predominantemente por via hematogênica, com predileção por metástases pulmonares, tornando frequentes ocorrências tardias à distância. Por esse motivo, recomenda-se acompanhamento prolongado (Zupancic et al., 2024).

Histologicamente, o tumor é composto por células ductais e mioepiteliais, apresentando três padrões principais: tubular, cribriforme e sólido; sendo este último associado a pior prognóstico. A classificação considera o padrão e a disposição predominantes

das células epiteliais e mioepiteliais e as características da matriz. Morfologicamente, o padrão cribriforme apresenta ilhas com pseudocistos; o tubular exhibe pseudoductos/túbulos revestidos por camadas de células mioepiteliais, frequentemente associados a estroma hialino; e o sólido forma ilhas de pequenas células hipercromáticas (Zupancic et al., 2024). Em um estudo retrospectivo com 87 casos de CAC, o padrão cribriforme foi o mais frequente, observado em 36 casos, enquanto o padrão sólido foi o menos frequente, presente em 20 casos (De Moraes et al., 2020).

A conduta no CAC depende do tamanho da lesão primária, da presença de metástases, do grau tumoral e das condições clínicas do paciente. A confirmação diagnóstica é histopatológica, realizada por biópsia tecidual. Como tratamento padrão, considera-se a ressecção com margens oncológicas seguida de radioterapia adjuvante; em casos de doença avançada, as terapias sistêmicas têm, em geral, papel paliativo. Recomenda-se, também, acompanhamento prolongado, devido ao risco de recidivas tardias (Van Herpen et al., 2022). Do ponto de vista prognóstico, estágio clínico, padrão histopatológico, margens cirúrgicas e invasão perineural estão entre os principais preditores de desfecho. Embora a sobrevida em 5 anos possa ser relativamente favorável, observa-se declínio progressivo em 10 a 20 anos (Pan et al., 2024).

2.4 CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

O CME é o tipo mais comum de tumor maligno das GS, representando aproximadamente 30% de todas as malignidades salivares. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, sua maior incidência é observada em adultos jovens, com pico de prevalência entre a 3ª e 4ª décadas de vida, e uma discreta predominância no sexo feminino. É considerado o tumor maligno mais comum das GS em jovens (Peraza et al., 2020). Em relação à localização, ocorre predominantemente na GP, seguida pelas GS menores, glândulas submandibulares e, raramente, nas glândulas sublinguais (Sama; Komiya; Guddati, 2021; Ullah et al., 2023). Pode ser classificado em três subtipos: baixo, intermediário e alto grau. O subtipo de baixo grau tem um prognóstico significativamente melhor e ocorre com mais frequência nas GS menores, sendo geralmente detectado em estágios iniciais. Já o CME de alto grau é mais comum nas GS maiores, especialmente na parótida, e costuma estar associado a um estadiamento mais avançado, com maiores comprometimentos nos estágios T e N (Peraza et al., 2020).

Clinicamente, o CME apresenta-se como um nódulo indolor e bem delimitado, com variação de acordo com o grau histológico. Os tumores de baixo e intermediário grau tendem a apresentar crescimento lento, enquanto os de alto grau podem ter crescimento mais rápido, associados a sintomas como dor, paralisia facial (quando o nervo facial estiver envolvido) e, ocasionalmente, ulceração da superfície tumoral. O comprometimento linfonodal cervical relacionado à metástase também é relatado, ocorrendo em cerca de 30% dos pacientes. (Ajiya; Shuaibu; Yahuza, 2022). De acordo com estudo, a apresentação clínica mais frequente foi a de massa (65,2%), seguida por úlcera (29,4%), sendo a compressão o principal sintoma relatado (64,4%) (Peraza et al., 2020).

Microscopicamente, o CME é composto por células mucosas, epidermóides e intermediárias, dispostas em arranjos variáveis, que podem apresentar um padrão de crescimento cístico ou sólido. As células mucosas exibem citoplasma claro, enquanto as epidermóides são mais densas e eosinofílicas (Chalmers et al., 2025). O CME é classificado em baixo, intermediário ou alto grau, e essa variabilidade histológica se reflete na agressividade tumoral. Nos subtipos de alto grau, predomina o componente epidermoide; as lesões tendem a ser sólidas e podem apresentar invasão perineural e linfovascular, o que contribui para um pior prognóstico, e margens bem definidas ou difusas, dependendo da extensão da invasão local. Já nos tumores de baixo grau, predominam estruturas císticas com abundante conteúdo mucoide e limites mais nítidos (Ajiya; Shuaibu; Yahuza, 2022; Costa et al., 2024). A variação citológica e histológica dificulta, por vezes, o diagnóstico, o que fundamenta a utilidade prática da graduação e exige diferenciação cuidadosa entre lesões semelhantes, como cistos, tumores benignos e carcinomas de alto grau. (Sakamoto; Kikuchi, 2024).

O tratamento do CME, independentemente do grau, requer ressecção cirúrgica completa. O planejamento cirúrgico deve ser cuidadosamente planejado para garantir margens negativas e evitar recidivas, especialmente nos casos de alto grau (Peraza et al., 2020). A radioterapia adjuvante é recomendada em casos de alto grau, quando há envolvimento de estruturas adjacentes ou linfonodos. (Sama; Komiya; Guddati, 2021). Para tumores de baixo grau, o prognóstico costuma ser bom, com taxas de recidiva em torno de 15-20% e sobrevida em 5 anos de aproximadamente 90%. No entanto, em CME de alto grau, as taxas de recidiva e metástases podem ser significativamente mais altas, variando entre 30% a 40%, dependendo do estágio e da agressividade do tumor, e taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente

40% (Ajiya; Shuaibu; Yahuza, 2022). Em casos metastáticos ou irressecáveis, a quimioterapia pode ser considerada, mas tem um papel limitado (Sama; Komiya; Guddati, 2021).

2.5 MARCADORES BIOLÓGICOS NAS NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS SALIVARES

As NGS, tanto benignas quanto malignas, constituem um grupo raro e altamente heterogêneo, com grande diversidade histológica e citoarquitetural. A compreensão dos aspectos celulares e moleculares das lesões impacta diretamente o diagnóstico, tratamento e prognóstico, por isso, nos últimos anos, a investigação de biomarcadores vem ganhando relevância (Costa et al., 2024; Soliman et al., 2023). A avaliação por imuno-histoquímica auxilia na previsão do comportamento clínico, no entendimento dos padrões de invasão e progressão tumoral e, sobretudo, no diagnóstico e na diferenciação entre os diversos tipos de neoplasias. Os marcadores descritos a seguir podem auxiliar nesse entendimento.

2.5.1 Proteína Podoplanina

A podoplanina (PDPN) é uma glicoproteína transmembrana tipo I, semelhante à mucina. Foi inicialmente descrita no endotélio linfático, mas também é expressa em outros tecidos, como podócitos renais, mesotélio e células com diferenciação mioepitelial (Hwang et al., 2021; Srinivasan et al., 2023). Funcionalmente, interage com proteínas ERM (ezrina-radixina-miosina) e ativa a via RhoA–ROCK, promovendo remodelação do citoesqueleto de actina, formação de protrusões celulares e aumento da migração e invasão celular, além de participar de processos de transição epitélio-mesênquima (TEM) (Suzuki; Kaneko; Kato, 2022). Como marcador do endotélio linfático, a PDPN também participa da linfangiogênese, favorecendo a disseminação tumoral por via linfática. Por esse conjunto de funções e padrões de expressão, a PDPN (detectada principalmente pelo anticorpo D2-40) tornou-se um marcador amplamente empregado na histopatologia e um biomarcador oncológico com potencial valor prognóstico, inclusive em tumores de GS. (Alarcón-Sánchez et al., 2024; Miguel et al., 2023).

Em NGS, a expressão de PDPN por células tumorais e no endotélio dos vasos linfáticos tem sido correlacionada a parâmetros de maior risco, como grau histológico mais alto, metástase linfonodal e pior sobrevida. Esses achados sugerem que a PDPN pode auxiliar na definição do prognóstico e utilidade na estratificação de pacientes (Srinivasan et al., 2023). Estudos imuno-histoquímicos recentes utilizando o anticorpo D2-40 também demonstram

associação entre maior expressão e pior desfecho, sustentando o papel de PDPN como potencial biomarcador de comportamento biológico nesses tumores (Soliman et al., 2023).

Além disso, a PDPN tem relevância diagnóstica por marcar componentes mioepiteliais em NGS com diferenciação mioepitelial. Em estudo realizado com casos de AP, a positividade para D2-40 nas células mioepiteliais auxiliou a confirmar o fenótipo e a distinguir os tumores de outras lesões com características morfológicas semelhantes, reforçando seu valor como marcador mioepitelial na prática diagnóstica (Adwani et al., 2021).

2.5.2 Proteína Alfa-sma

A alfa-actina de músculo liso (α -SMA), é uma isoforma de actina típica de células musculares lisas, estando também presente em pericitos, miofibroblastos e vasos sanguíneos. Exerce papel em processos fisiológicos e patológicos, incluindo cicatrização tecidual, fibrose, inflamação e carcinogênese, participando do remodelamento do estroma tumoral e da contratilidade celular (Alsalman; Alsudani; Al-Janabi, 2025). Além disso, células epiteliais tumorais que adquirem características mesenquimais podem expressar α -SMA, e, em conjunto com as proteínas vimentina, N-caderina e fibronectina, integra o painel de marcadores imuno-histoquímicos utilizados para identificar processos de transição epitélio-mesênquima, processo celular relevante na progressão tumoral e invasão metastática (Alsalman; Alsudani; Al-Janabi, 2025; Aswani et al., 2020; Osayande; Omoregie, 2020).

Nas GS, a α -SMA é amplamente utilizada em estudos imuno-histoquímicos para evidenciar a diferenciação mioepitelial e para identificar miofibroblastos no estroma tumoral, sendo útil no diagnóstico diferencial de diversas neoplasias salivares (Alsalman; Alsudani; Al-Janabi, 2025). Em GS, tanto em tecidos não neoplásicos quanto neoplásicos, a positividade para α -SMA confirma o componente mioepitelial. Essas células localizam-se entre a membrana basal e as células epiteliais, sendo mais abundantes nos ácinos e ductos intercalados. Como camada periférica contrátil, contribuem para a delimitação estrutural e a homeostase da matriz extracelular e, quando preservadas, ajudam a conter a invasão. Devido a isso, são descritas como moduladoras do potencial de crescimento invasivo e maligno nas neoplasias salivares (Aswani et al., 2020; Scarini et al., 2021). No estroma reacional, a marcação de miofibroblastos associados ao câncer (CAFs) indica ativação estromal e remodelamento de matriz e quando interpretada em conjunto com os subtipos de CAFs, grau histológico do tumor, padrão estromal e outros marcadores, pode ser usada como marcador prognóstico para malignidade (Gupta, 2022; Yang et al., 2023).

No estudo de Scarini et al. (2023) é descrito que, na transição do AP para CEAP, o AP mantém limites mais nítidos pela ação conjunta das células mioepiteliais e da membrana basal, já no CEAP há perda/disfunção das células mioepiteliais, ruptura da membrana basal e estroma ativado com CAFs, favorecendo a invasão. Nesse contexto, o α -SMA, marcador estabelecido de mioepitélio e indicador de estroma ativado, contribui para a caracterização diagnóstica e prognóstica e, quando interpretada em conjunto com outros fatores, auxilia no mapeamento do componente mioepitelial remanescente, na distinção entre tumores e na estratificação de risco (Aswani et al., 2022; Scarini et al., 2023).

Baseado na revisão de literatura acima, justifica-se realizar um estudo envolvendo essas neoplasias (AP, CEAP, CAC e CME) e proteínas PDPN e α -SMA, tendo em vista que, as NGS apresentam ampla diversidade histopatológica e, frequentemente, representam um desafio diagnóstico. Além disso, essas neoplasias estão associadas a condutas terapêuticas controversas e, na maioria dos casos, prognóstico desfavorável. Nesse contexto, estudos adicionais podem contribuir para um melhor entendimento do comportamento biológico e clínico dessas lesões.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a expressão imuno-histoquímica das proteínas PDPN e α -SMA, em casos de AP, CEAP, CAC e CME, a fim de verificar a associação com características clínicas e histológicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar se a expressão de PDPN pode auxiliar no diagnóstico histológico diferencial entre as neoplasias AP, CEAP, CAC e CME;
- Avaliar a expressão imuno-histoquímica de PDPN e α -SMA de acordo com a localização das lesões;
- Correlacionar a expressão imuno-histoquímica de PDPN de acordo com as variáveis clínicas dos pacientes;
- Determinar se a PDPN pode ser considerada um marcador de célula mioepitelial através da análise e correlação da expressão de α -SMA nas amostras estudadas.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DAS AMOSTRAS

Este trabalho caracteriza-se em um estudo observacional retrospectivo e descritivo, realizado no Laboratório de Patologia Bucal (LPB) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Após a realização de um levantamento de dados, foram incluídos casos diagnosticados como adenoma pleomórfico (AP), carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CEAP), carcinoma adenóide cístico (CAC) e carcinoma mucoepidermóide (CME), confirmados por exame histopatológico e registrados no LPB e no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário (SAP-HU). Como critérios de inclusão, as fichas de biópsia deveriam estar adequadamente preenchidas, assim como os laudos correspondentes. Além disso, foram utilizadas amostras onde o material biológico estava devidamente fixado e apresentando material suficiente para análise. Desta forma, foram excluídos todos os casos que não atenderam a esses critérios. Após a seleção dos casos, a amostra do estudo foi constituída por: dezenove casos de AP, cinco casos de CEAP, seis casos de CAC e oito casos de CME.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, pela Plataforma Brasil, recebendo parecer favorável à execução da pesquisa. Número do parecer: 1657413, CAAE: 57274016200000121 (Anexo B).

4.3 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Cortes teciduais seriados, de 4µm de espessura foram realizados nas amostras selecionadas (fixados em formol e emblocadas em parafina) e montados em lâmina preparada com solução de ATPS (3-aminopropyltriethoxysilene). Os cortes foram desparafinados em xilol overnight e hidratados por passagens sucessivas em etanol de concentrações decrescentes (100%, 95%, 70%). O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado por meio de dois banhos em solução composta por 16 ml de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e 64 ml de metanol durante 20 minutos cada, no escuro.

Para recuperação antigênica as lâminas foram imersas durante 40 min em solução tampão de citrato 0,001M (pH 6,0) a uma temperatura de 96°C em banho maria. Posteriormente, o bloqueio das reações inespecíficas foi realizado através da imersão das lâminas, durante 40 min, em uma solução a 5% de leite desnatado com solução salina tamponada com fosfato (PBS).

Em uma câmara úmida à temperatura ambiente os cortes permaneceram incubados por uma hora com o anticorpo primário anti-podoplanina (clone D2-40, pronto para uso, Dako) e anticorpo primário anti-alfa-actina de músculo liso (clone 1A4, pronto para uso, Dako). A amplificação da reação foi feita com o sistema EnVision+, com incubação em temperatura ambiente durante 60 minutos.

Como cromógeno foi utilizada a diaminobenzidina (DAB) e as seções foram contracoradas com hematoxilina de Harris. Casos de carcinoma de células escamosas (CEC) foram utilizados como controles positivos, enquanto os controles negativos foram tratados utilizando os mesmos procedimentos, porém omitindo o anticorpo primário.

4.4 AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA

Foram realizadas análises morfológicas da imunoexpressão de PDPN no componente epitelial, seguido da categorização qualitativa em imagens digitalizadas em: I) Leve: expressão ausente ou muito focal, mesmo que forte; II) Moderada: expressão focal, mas bem-marcada ou marcação fraca; III) Intensa: expressão de moderada a forte em pelo nome 40% da amostra. Os cortes histológicos foram avaliados por dois pesquisadores, previamente calibrados, que avaliaram individualmente as imagens digitalizadas dos cortes. Em caso de discordância ou dúvida, um terceiro pesquisador era acionado para dar seu parecer. A calibração dos pesquisadores foi realizada através da análise das lâminas, realizadas em conjunto por todos os pesquisadores envolvidos.

A avaliação quantitativa da reação imuno-histoquímica da PDPN e da α -SMA foi realizada nos cortes como um todo e, quando possível, em campos pareados nos casos de AP, CEAP e CAC. Os casos de CME não foram incluídos nessa análise devido à ausência de diferenciação mioepitelial característica, relacionada à sua histogênese, o que limita a expressão da α -SMA nesses tumores. Nas áreas de interesse, foram obtidas imagens digitalizadas por meio de câmera fotográfica (Bel Engineering, Eureka 3.0, Milan, Italy) acoplada a microscópio de luz (Axiostar Plus, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany), com

aumento de 200×. As imagens foram capturadas em áreas de maior intensidade de marcação (*hot spots*). A expressão de PDPN e α -SMA foi avaliada quantitativamente com base na área marcada, utilizando o software ImageJ, por meio da ferramenta Colour Deconvolution, para mensuração da coloração marrom produzida pelo DAB segundo o protocolo pré-estabelecido (Quantificação [...], 2024).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o software SPSS Statistics versão 25 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA), adotando-se nível de significância de 5% ($P < 0,05$). As associações entre a expressão de PDPN e α -SMA e as variáveis clínicas e patológicas foram avaliadas por meio dos testes não paramétricos do qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. As comparações entre medianas dos grupos independentes foram realizadas utilizando os testes de Mann–Whitney (para dois grupos) e Kruskal–Wallis (para três ou mais grupos), seguido do pós-teste de Dunn quando aplicável. A análise pareada entre os marcadores foi conduzida por meio do teste de Wilcoxon. A correlação entre as variáveis α -SMA e PDPN foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA PDPN

O estudo foi realizado com 38 casos de diferentes tumores das glândulas salivares, dos quais 24 ocorreram em pacientes do sexo feminino e 14 em pacientes do sexo masculino. Observou-se predominância da faixa etária entre 31 e 60 anos (n=21). Em relação ao padrão de expressão da podoplanina (PDPN), o padrão forte foi o mais prevalente (n=17), enquanto o padrão ausente/leve apresentou menor prevalência de casos (n=8). A Tabela 1 apresenta as características da amostra e a distribuição das variáveis de acordo com o padrão de expressão de PDPN.

Em relação à amostra total (Tabela 1), foram observadas diferenças estatisticamente significativas na análise categorizada, evidenciando variação na expressão de PDPN em neoplasias com origem em glândulas maiores, as quais exibiram predominância do padrão intenso de marcação, quando comparadas à expressão de lesões em glândulas menores (p=0,048). O teste de correlação de Pearson indicou uma correlação positiva de 32,6% (p=0,046) entre a localização da neoplasia e o padrão de expressão da PDPN.

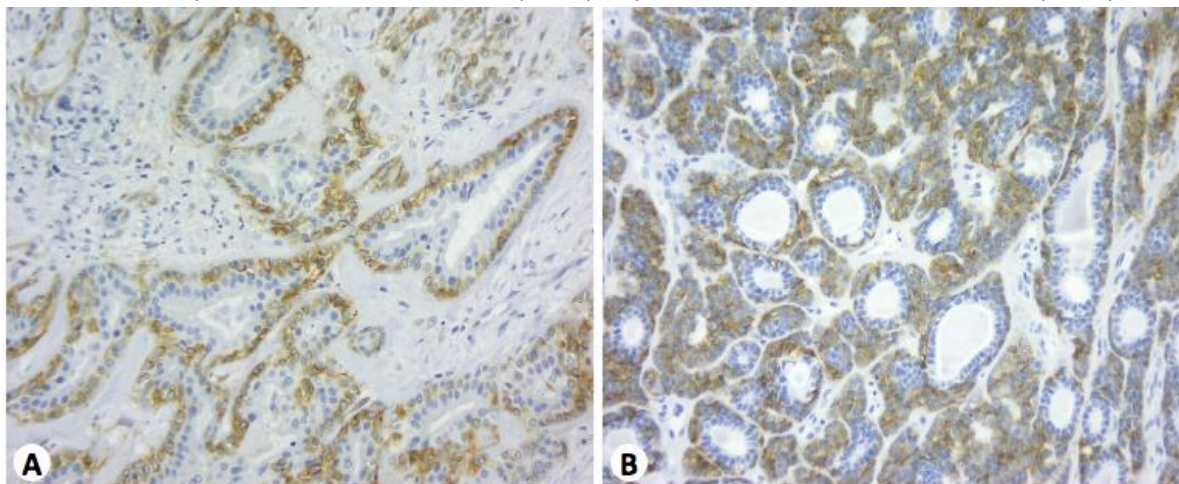
Tabela 1 – Distribuição dos casos segundo expressão da podoplanina (PDPN).

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	EXPRESSÃO DE PDPN		
		Ausente/leve	Moderado	Forte
Sexo	Masculino	3	4	7
	Feminino	5	9	10
Idade	0-30	0	3	5
	31-60	6	7	8
	>60	2	2	3
	AP	4	6	9
Diagnóstico	CAC	2	1	3
	CEAP	0	2	3
	CME	2	5	1
Glândula	Menor	5	9	5
	Maior	3	4	12
	Palato	4	3	2
Localização	Parótida	2	4	9
	Submandibular	0	0	4
	Outras	2	5	3

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

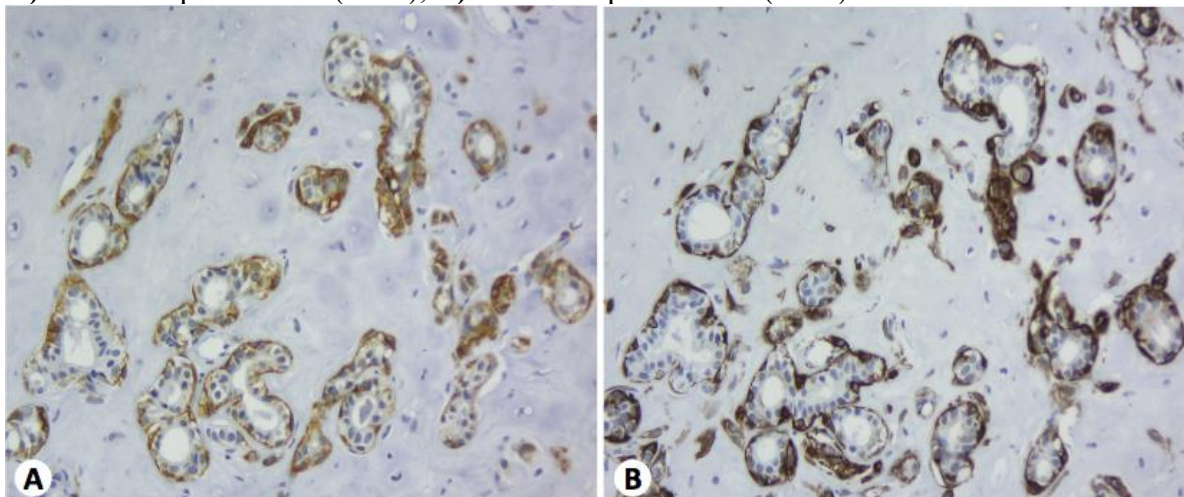
Na análise morfológica da imunoexpressão de PDPN no componente epitelial nos casos de adenoma pleomórfico (AP), carcinoma ex adenoma pleomórfico (CEAP) e carcinoma adenoide cístico (CAC), houve predominância da marcação em células mioepiteliais (Figura 1), o que foi comprovado pela expressão de α -SMA (Figura 2).

Figura 1 – Células mioepiteliais positivas para PDPN, na porção periférica das estruturas ductiformes: **A)** Adenoma Pleomórfico (200x); **B)** Carcinoma Adenóide Cístico (200x).



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

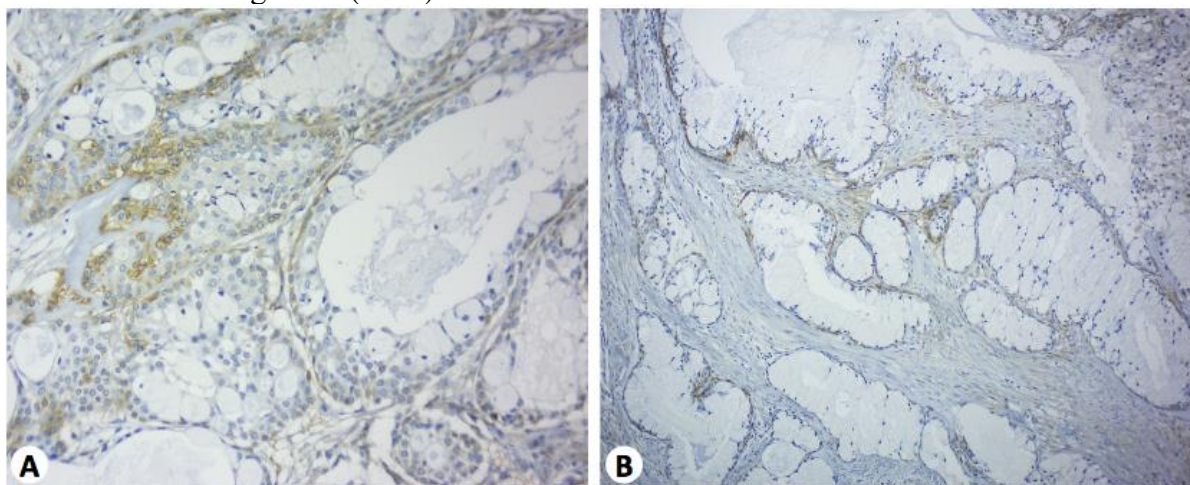
Figura 2 – Padrão de marcação das células mioepiteliais positivas em Adenoma Pleomórfico: **A)** Marcador para PDPN (400x); **B)** Marcador para α -SMA (400x).



Fonte: Elaborado pelo autor (2026)

Em relação aos casos de carcinoma mucoepidermóide (CME), a expressão da PDPN ocorreu principalmente no componente de células epidermóides e intermediárias (Figura 3).

Figura 3 – Carcinoma Mucoepidermóide, marcação imuno-histoquímica para PDPN: **A)** Componente de células epidermóides e intermediárias positivas (400x); **B)** Componente de células mucosas negativas (200x).



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Para as demais variáveis analisadas, como idade e sexo, não foi constatada correlação estatisticamente significativa com a expressão de PDPN.

5.2 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA PDPN E α -SMA EM REGIÕES DE *HOT-SPOT*

A comparação entre os grupos diagnósticos considerando regiões de *hot-spot* foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Para a PDPN, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as categorias de diagnóstico (Tabela 2), indicando distribuição semelhante entre os grupos ($P=0,162$). De forma semelhante, a análise da expressão de α -SMA também não demonstrou diferença significativa entre os grupos diagnósticos ($P=0,133$).

Esses achados indicam que, ao considerar a lâmina de forma global, as expressões de PDPN e α -SMA não diferem significativamente entre AP, CAC e CEAP.

Tabela 2 – Análise global das medianas de α -SMA e PDPN em AP, CAC e CEAP.

Diagnóstico	EXPRESSÃO DE α -SMA			EXPRESSÃO DE PDPN		
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	490	2633	13667	701	4352	17870
CAC	785	11943	21353	139	9441	20978
CEAP	545	9596	21479	1082	11603	20161

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Para as demais variáveis analisadas, como sexo, glândula e localização, não foram constatadas correlações estatisticamente significativas entre a expressão de α -SMA e a de PDPN (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição de α -SMA e PDPN na análise global de acordo com variáveis clínicas e patológicas.

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	MEDIANA (PORCENTAGEM)	
		α -SMA	PDPN
Sexo	Masculino	1529	4327
	Feminino	2638	7630
Diagnóstico	AP	2469	4790
	CAC	11942,50	9440,40
	CEAP	7175	11603
Glândula	Menor	2551	4303
	Maior	2265	7804
	Palato	4	2
Localização	Parótida	2	9
	Submandibular	0	4

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

5.3 ANÁLISE DAS AMOSTRAS COM MESMO CAMPO PARA PDPN E α -SMA

A comparação entre os grupos por meio do teste de Kruskal-Wallis demonstrou que os níveis de α -SMA foram significativamente maiores nos casos de CAC ($P=0.0001$) e CEAP ($P=0,022$) quando comparados ao AP. Não foi observada diferença significativa entre CAC e CEAP ($P=1,000$).

De forma semelhante, a análise para PDPN evidenciou níveis significativamente mais elevados nos casos de CAC ($P=0.004$) e CEAP ($P=0,004$) em comparação ao AP. Entretanto, não houve diferença significativa entre CAC e CEAP ($P=0,0926$).

A análise pareada pelo teste de Wilcoxon, considerando a expressão de PDPN e α -SMA no mesmo campo, não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos diagnósticos (AP, CEAP, CAC), indicando que as medianas entre os dois marcadores não diferiram ($P>0,110$). De maneira semelhante, a análise global, independentemente do diagnóstico, também não revelou diferença entre as medianas de PDPN e α -SMA ($P=0,649$). As medianas (mín–máx) por diagnóstico clínico e marcador estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Análise pareada das medianas de α -SMA e PDPN em AP, CAC e CEAP.

Diagnóstico	EXPRESSÃO DE α -SMA			EXPRESSÃO DE PDPN		
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	237	3391	17281	202	3583	16979
CAC	5143	16834	25699	2636	12306	24924
CEAP	3538	19149	26139	12593	18107	24271

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A correlação entre PDPN e α -SMA foi positiva quando avaliada globalmente, independentemente do diagnóstico, conforme o teste de Spearman ($\rho=0,553$, $P=0,00001$). No entanto, quando a análise foi estratificada por diagnóstico (AP, CAC e CEAP), não foram observadas correlações significativas ($P>0,200$).

6 DISCUSSÃO

Este estudo analisou, através da imunoexpressão, as diferenças entre algumas NGS. Dentre as neoplasias estudadas, o AP foi a com maior número de casos (n= 19) o que está em concordância com a literatura, visto que é considerada a neoplasia benigna mais comum, representando aproximadamente 60%-73% das NGS (Hosur et al., 2024; Sheereen et al., 2024).

Em relação aos sexos, foi observado uma predominância do sexo feminino, correspondendo a 63% dos casos. Esse achado está de acordo com estudos prévios, que indicam uma ligeira prevalência de NGS em mulheres, correspondendo a aproximadamente 54% dos casos (Alsanie et al., 2022; Reinheimer et al., 2019). Quanto à faixa etária, os resultados também se mantiveram de acordo com a literatura, acometendo majoritariamente entre terceira e sétima década de vida (Speight; Barrett, 2020).

Quanto à localização, as glândulas salivares maiores foram predominantemente afetadas, especialmente a glândula parótida (39%), seguida pelas glândulas palatinas menores (23%) e glândula submandibular (10%). Embora seja conhecido que a maioria dos tumores de glândulas salivares se origine na glândula parótida, as glândulas submandibular e sublingual, apesar da menor incidência, apresentam uma maior proporção de lesões malignas (Alsanie et al., 2022).

A análise da imunoexpressão de PDPN demonstrou que neoplasias localizadas em glândulas salivares maiores, especialmente na glândula parótida (GP), apresentam predominância de marcação intensa quando comparadas às de glândulas menores. Esse achado pode estar relacionado à maior complexidade estrutural e funcional das glândulas salivares maiores, que apresentam organização mais definida e sistema ductal mais desenvolvido, em contraste com a arquitetura mais simples das glândulas menores, o que pode influenciar o microambiente tumoral e, conseqüentemente, os padrões de expressão dos marcadores (Kessler; Bhatt, 2018).

Adicionalmente, a análise da imunoexpressão de PDPN no componente epitelial dos casos de AP, CEAP e CAC evidenciou predominância de marcação em células mioepiteliais, reforçando seu papel como marcador útil na identificação desse fenótipo em neoplasias de glândulas salivares (Adwani et al., 2021). Esse achado foi corroborado pela coexpressão de α -SMA, um marcador amplamente utilizado para a identificação de diferenciação miofibroblástica e de células com fenótipo contrátil, sendo também frequentemente

empregado na caracterização da diferenciação mioepitelial, especialmente quando associado a outros marcadores.

Na análise conjunta dos marcadores, observou-se que tanto a α -SMA quanto a PDPN apresentaram níveis significativamente mais elevados nos tumores malignos, especificamente no CAC e CEAP, em comparação ao AP. Esses achados sugerem maior ativação do microambiente tumoral em neoplasias malignas, o que pode estar relacionado ao comportamento biológico mais agressivo dessas lesões. Estudos indicam que a α -SMA está associada à presença de miofibroblastos no estroma tumoral, células que desempenham papel fundamental na remodelação tecidual e na progressão tumoral, estando frequentemente relacionadas a tumores mais invasivos (Alsalman; Alsudani; Al-Janabi, 2025; Ravi et al., 2018). De forma semelhante, a PDPN tem sido associada com neoplasias de fenótipos mais agressivos, a processos de invasão tumoral, linfangiogênese e pior prognóstico, sendo considerada um importante marcador de progressão neoplásica (Quintanilla et al., 2019).

Na análise pareada entre os marcadores, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre α -SMA e PDPN em um mesmo campo, indicando expressão semelhante localmente e sugerindo atuação conjunta no microambiente tumoral. A correlação positiva na análise global reforça a hipótese de coexpressão desses marcadores. No entanto, a ausência dessa correlação significativa quando os grupos são analisados separadamente sugere que essa relação pode variar. Essa diferença pode estar relacionada ao fato de que marcadores do microambiente tumoral tendem a apresentar padrões distintos de expressão dependendo do contexto histológico e molecular, o que reforça a complexidade dessas interações (Qian et al., 2020).

Além disso, deve-se considerar que a análise global de áreas de *hot spot* não corresponde necessariamente às mesmas regiões avaliadas na análise pareada. Dessa forma, a marcação de PDPN pode estar presente em áreas com diferentes características do microambiente, não se restringindo a áreas com maior presença de miofibroblastos, podendo também, estar associada a regiões com infiltrado inflamatório ou outros componentes estromais. Estudos demonstram que a PDPN é amplamente expressa em diferentes tipos celulares, incluindo células epiteliais e células do sistema imune, especialmente em contextos inflamatórios e tumorais (Quintanilla et al., 2019; Zhang et al., 2022). Outra possível explicação para a diferença entre as análises global e pareada é o efeito de diluição, já que a avaliação global reúne áreas com diferentes níveis de expressão. Assim, regiões com baixa

marcação podem reduzir o efeito daquelas com maior expressão, dificultando a identificação de associações que aparecem nas análises localizadas (Failmezger et al., 2022).

De forma geral, os achados deste estudo corroboram a literatura ao demonstrar que alterações no microambiente tumoral desempenham papel fundamental na progressão das neoplasias de glândulas salivares. A maior expressão de α -SMA e PDPN em tumores malignos, associada à sua distribuição heterogênea, reforça a importância desses marcadores como potenciais indicadores de agressividade tumoral. Além disso, a predominância da expressão de PDPN em células mioepiteliais evidencia seu potencial como marcador para a identificação dessas células, contribuindo para a caracterização histopatológica das neoplasias. Por fim, os resultados evidenciam que a escolha da metodologia de análise pode influenciar significativamente a interpretação dos dados, sendo a avaliação pareada por campos uma abordagem mais sensível para a detecção de alterações localizadas.

Dentre as limitações deste estudo, ressalta-se o tamanho limitado da amostra, que pode não ser suficiente para identificar associações de relevância estatística e a variabilidade na distribuição dos marcadores entre os campos analisados. Assim, a realização de estudos com amostras maiores, com padronização metodológica e um acompanhamento dos pacientes a longo prazo poderá contribuir com avaliação do valor prognóstico do uso da PDPN e α -SMA e sua relação com as variáveis clínico-patológica.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam que a podoplanina (PDPN) pode ser utilizada na identificação de células mioepiteliais em tumores de glândulas salivares, destacando sua relevância como marcador diagnóstico. Também, observou-se uma correlação significativa entre a expressão da proteína e o local de origem, sugerindo uma maior expressão de PDPN em neoplasias associadas às glândulas salivares maiores. Na análise conjunta, α -SMA e PDPN apresentaram níveis significativamente mais elevados nos tumores malignos, especialmente no CAC e CEAP, em comparação ao AP, indicando maior ativação do microambiente tumoral e possível relação com maior agressividade dessas lesões. Além disso, na análise pareada, não houve diferença significativa entre α -SMA e PDPN em um mesmo campo, sugerindo coexpressão localmente e atuação conjunta no microambiente tumoral.

8 REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, Ahmed *et al.* Recurrent pleomorphic adenoma: Epidemiology and surgical challenges; a single tertiary center experience. **Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 126, n. 3, p. 102164, 1 jun. 2025.
- ADWANI, Aanchal *et al.* Immunohistochemical expression of podoplanin as a myoepithelial cell marker in pleomorphic adenoma. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 24, n. 3, p. 579, 1 set. 2021.
- AJIYA, Abdulrazak; SHUAIBU, Iliyasu; YAHUZA, Mansur. Advance Oropharyngeal Mucoepidermoid Carcinoma in a 9-year-old Boy: A Case Report and Review of Literature. **African Journal of Paediatric Surgery: AJPS**, v. 19, n. 2, p. 105, 1 abr. 2022.
- ALARCÓN-SÁNCHEZ, Mario Alberto *et al.* Podoplanin immunoexpression in odontogenic lesions: a systematic review, meta-analysis, and integrated bioinformatic analysis. **Diagnostic Pathology**, v. 19, n. 1, p. 115, 1 dez. 2024.
- ALHAJJ, Mandy; BABOS, Mary. Physiology, Salivation. **StatPearls**, 24 jul. 2023.
- ALSAHMAN, Lujain *et al.* Pleomorphic adenoma of hard palate: Review of updated literature and “case report”. **Medicine**, v. 103, n. 36, p. e39529, 6 set. 2024.
- ALSALMAN, Shatha A.; ALSUDANI, Israa M.; AL-JANABI, Sultan L. Expression of alpha-smooth muscle actin in salivary mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas: A comparative immunohistochemical study. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 20, n. 5, p. 719–725, 1 out. 2025.
- ALSANIE, Ibrahim *et al.* Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n. 4, p. 1043, 1 dez. 2022a.
- ALWATBAN, Zaki *et al.* Pleomorphic Adenoma of the Oral Cavity: Systematic Review. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 75, n. 4, p. 3288, 1 dez. 2023.
- ASWANI, E. *et al.* Comparison of Diagnostic Reliability of p63 and Smooth Muscle Actin in Salivary Gland Neoplasms. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 74, n. Suppl 2, p. 2520, 1 out. 2020.
- BOKHARI, Maria R.; GREENE, Joshua. Pleomorphic Adenoma. **Oral Medicine-A Clinical Guide**, p. 177–179, 4 jul. 2023.
- CASTRO, Renata *et al.* Analysis of Salivary Gland Cancer before and during the COVID-19 Pandemic in Brazil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 71, n. 2, p. e-044800, 31 mar. 2025.
- CHALMERS, Kieran *et al.* Mucoepidermoid carcinoma of unknown primary in the head and neck: a case report and review of the literature. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 139, n. 6, p. 521, 1 jun. 2025.

CHANG, Yu Hsuan *et al.* Treatment outcome and prognostic factors analysis of carcinoma ex pleomorphic adenoma of major salivary glands. **Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 7, n. 0, 30 dez. 2023.

CHIBLY, Alejandrom *et al.* Salivary gland function, development, and regeneration. **Physiological reviews**, v. 102, n. 3, p. 1495–1552, 1 jul. 2022.

COSTA, Raisa Ferreira *et al.* Molecular Aspects of Mucoepidermoid Carcinoma and Adenoid Cystic Carcinoma of the Salivary Gland. **Head and Neck Pathology**, v. 18, n. 1, p. 34, 1 dez. 2024.

DE MORAIS, Everton Freitas *et al.* Prognostic Factors and Survival in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Retrospective Clinical and Histopathological Analysis of Patients Seen at a Cancer Center. **Head and Neck Pathology**, v. 15, n. 2, p. 416, 1 jun. 2020.

FAILMEZGER, Henrik *et al.* Spatial heterogeneity of cancer associated protein expression in immunohistochemically stained images as an improved prognostic biomarker. **Frontiers in oncology**, v. 12, 19 dez. 2022.

FAUR, Alexandra Corina *et al.* Current Developments in Diagnosis of Salivary Gland Tumors: From Structure to Artificial Intelligence. **Life**, v. 14, n. 6, p. 727, 1 jun. 2024.

GHANNAM, Mousa G.; SINGH, Paramvir. Anatomy, Head and Neck, Salivary Glands. **StatPearls**, 29 maio 2023.

GIDEA-PARASCHIVESCU, Eduard *et al.* Parotid Gland Tumors: An Institutional 8-Year Retrospective Study Spanning the COVID-19 Pandemic and Global Diagnostic Trends. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 20, p. 7382, 1 out. 2025.

GUPTA, Dr. Kavita. An Immunohistochemical Study on Expression of Laminin5 Gamma2 Chain and Alpha Smooth Muscle actin in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Scholars Journal of Dental Sciences**, v. 9, n. 1, p. 14–20, 28 jan. 2022.

HALTINER, Caitlin C. *et al.* Carcinoma Ex-Pleomorphic Adenoma Diagnosis During Global Health Engagement Operations. **Military Medicine**, v. 186, n. Supplement_1, p. 828–832, 25 jan. 2021a.

HOSUR, Mahadevi B. *et al.* Pleomorphic adenoma with extensive squamous metaplasia and keratinizing cysts: Diagnostic and clinical pitfalls – A report of two cases and review of literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 28, n. 4, p. 689, 2024.

HWANG, Byeong Oh *et al.* Platelet CLEC2-Podoplanin Axis as a Promising Target for Oral Cancer Treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 807600, 15 dez. 2021.

KALWANIYA, Dheer S. *et al.* A Review of the Current Literature on Pleomorphic Adenoma. **Cureus**, v. 15, n. 7, p. e42311, 23 jul. 2023.

KESSLER, Alexander T.; BHATT, Alok A. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 8, p. 47, 15 nov. 2018.

KEY, Seraphina *et al.* Systematic review of prognostic factors in carcinoma ex pleomorphic adenoma. **Oral oncology**, v. 133, 1 out. 2022.

LEENA SANKARI, S. *et al.* Keratinizing pleomorphic adenoma: A rare variant in an unusual location. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 25, n. 3, p. 557, 1 set. 2022.

LOCATI, Laura D. *et al.* Current management and future challenges in salivary glands cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1264287, 2023.

MC LOUGHLIN, Laura *et al.* The role of adjuvant radiotherapy in management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: a systematic review. **European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 276, n. 2, p. 283–295, 14 fev. 2019.

MIGUEL, Andressa Fernanda Paza *et al.* Association between epithelial-mesenchymal transition markers, proliferative index, and oral epithelial dysplasia: an immunohistochemical study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 135, n. 6, p. 904–913, 1 jun. 2023.

NISHIDA, Haruto *et al.* Histopathological Aspects of the Prognostic Factors for Salivary Gland Cancers. **Cancers**, v. 15, n. 4, 1 fev. 2023.

OSAYANDE, Osareniye; OMOREGIE, Osawe F. Differential Expression of Alpha- Smooth Muscle Actin in Salivary Gland Tumours: Any Diagnostic Value? **Saudi Journal of Oral and Dental Research**, v. 05, n. 04, p. 227–234, 30 abr. 2020.

PAN, Yuhui *et al.* Development and validation of a nomogram for predicting overall survival of head and neck adenoid cystic carcinoma. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 26406, 1 dez. 2024.

PARK, Kyeong Suk *et al.* Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. **American journal of otolaryngology**, v. 43, n. 2, 1 mar. 2022.

PERAZA, A. *et al.* Mucoepidermoid carcinoma. An update and review of the literature. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 121, n. 6, p. 713–720, 1 dez. 2020.

QIAN, Junbin *et al.* A pan-cancer blueprint of the heterogeneous tumor microenvironment revealed by single-cell profiling. **Cell research**, v. 30, n. 9, p. 745–762, 1 set. 2020.

QUANTIFICAÇÃO da coloração DAB por imuno-histoquímica (IHQ) usando ImageJ. Produção: nrtTAYE. [s.l.], 26 jan. 2024. 1 vídeo (3 min). Publicado pelo canal nrtTAYE. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=K1WKcbKUOMY>. Acesso em: 07 jul. 2025.

QUINTANILLA, Miguel *et al.* Podoplanin in Inflammation and Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 707, 2019.

RAHOUMA, Mohamed *et al.* Epidemiological Study of Adenoid Cystic Carcinoma and Its Outcomes: Insights from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. **Cancers**, v. 16, n. 19, p. 3383, 1 out. 2024.

RAVI, Mahalakshmi *et al.* Expression of α -smooth muscle actin in benign and malignant salivary gland tumors: An immunohistochemical study. **Indian journal of pathology & microbiology**, v. 61, n. 4, p. 479–484, 1 out. 2018.

REINHEIMER, Angélica *et al.* Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 11, p. e1025, 2019.

SAKAMOTO, Shinnichi; KIKUCHI, Kentaro. Expanding the cytological and architectural spectrum of mucoepidermoid carcinoma: The key to solving diagnostic problems in morphological variants. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 41, n. 4, p. 182–189, 1 jul. 2024.

SALEH, Eyad; UKWAS, Abdouldaim. Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands: A Ten-Year Review and an Assessment of the Current Management, Surgery, Radiotherapy, and Chemotherapy. **International Journal of Otolaryngology**, v. 2023, p. 7401458, 29 abr. 2023.

SALZANO, Giovanni *et al.* Pleomorphic Adenoma: Extracapsular Dissection vs. Superficial Parotidectomy—An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Medical sciences**, v. 13, n. 3, p. 104, 1 set. 2025.

SAMA, Srikar; KOMIYA, Takefumi; GUDDATI, Achuta Kumar. Advances in the Treatment of Mucoepidermoid Carcinoma. **World Journal of Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1, 2021.

SCARINI, João Figueira *et al.* Two sides of the same coin: Insights into the myoepithelial cells in carcinoma ex pleomorphic adenoma development. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 157, p. 103195, 1 jan. 2021.

SEETHALA, Raja R. An Update on Grading of Salivary Gland Carcinomas. **Head and Neck Pathology**, v. 3, n. 1, p. 69, mar. 2009.

SHEEREN, Shazima *et al.* “Pleomorphic adenoma in salivary glands: Insights from a 100-patient analysis”. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 28, n. 1, p. 42, 2024.

SOLIMAN, Samar *et al.* Podoplanin expression in salivary gland carcinomas and its clinical significance. An immunohistochemical study. **Polish Journal of Pathology**, v. 73, n. 4, p. 320–329, 2023.

SPEIGHT, Paul M.; BARRETT, A. William. Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification. **Diagnostic Histopathology**, v. 26, n. 4, p. 147–158, 1 abr. 2020.

SRINIVASAN, Vaishnavi *et al.* A Comparison of Podoplanin Expression in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study. **Cureus**, v. 15, n. 5, p. e38467, 3 maio 2023.

SUZUKI, Hiroyuki; KANEKO, Mika K.; KATO, Yukinari. Roles of Podoplanin in Malignant Progression of Tumor. **Cells**, v. 11, n. 3, 1 fev. 2022.

SUZUKI, Shiori *et al.* A retrospective study of parotid gland tumors at a single institution. **Oncology letters**, v. 24, n. 1, 1 jul. 2022.

SWID, Mohammed Amer *et al.* Updated Salivary Gland Immunohistochemistry: A Review. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 147, n. 12, p. 1383–1389, 1 dez. 2023.

TANG, Anthony *et al.* Quality of Life Outcomes for Parotid Malignancies. **The Laryngoscope**, v. 134, n. 11, p. 4549–4556, 1 nov. 2024.

TONDI-RESTA, Isabella *et al.* Carcinoma Ex Pleomorphic Adenomas: An Institutional Experience and Literature Review. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 159, n. 5, p. 502–515, 2 maio 2023.

ULLAH, Asad *et al.* Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Gland: Demographics and Comparative Analysis in U.S. Children and Adults with Future Perspective of Management. **Cancers**, v. 15, n. 1, p. 250, 1 jan. 2023.

VAN HERPEN, C. *et al.* Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **ESMO open**, v. 7, n. 6, 1 dez. 2022.

YAĞCI, İbrahim *et al.* Parapharyngeal space carcinoma ex pleomorphic adenoma: case report and literature review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 2, p. 283–286, 1 mar. 2022.

YANG, Dakai *et al.* Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 55, n. 7, p. 1322, 1 jul. 2023.

YU, Guangyan *et al.* Research progress in diagnosis and treatment of salivary gland tumors. **Journal of Peking University (Health Sciences)**, v. 57, n. 1, p. 1, 18 fev. 2024.

ZHANG, Zhiyuan *et al.* The Role of Podoplanin in the Immune System and Inflammation. **Journal of Inflammation Research**, v. 15, p. 3561, 2022.

ZUPANCIC, Mark *et al.* Adenoid Cystic Carcinoma, Clinical Presentation, Current Treatment and Approaches Towards Novel Therapies. **Anticancer research**, v. 44, n. 4, p. 1325–1334, 1 abr. 2024.

ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 07 dias do mês de maior de 2026, às 08 horas, em sessão pública no (a) auditório da graduação do CCS desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Elena Riet Correa Rivero e pelos examinadores:

1 - Karin Berria Tomazelli,

2 - Helena Miguel Cotter,

o aluno Laís da Silva Knoblauch

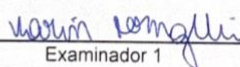
apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado:

Expressão imuno-histoquímica da podoplanina e alfa actina de músculo liso em neoplasias de glândulas salivares.

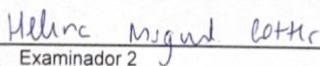
como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



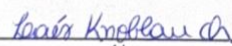
Presidente da Banca Examinadora



Examinador 1



Examinador 2



Aluno

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do comportamento biológico de tumores benignos e malignos de glândulas salivares

Pesquisador: Elena Riet Correa Rivero

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57274016.2.0000.0121

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.657.413

Apresentação do Projeto:

"Estudo do comportamento biológico de tumores benignos e malignos de glândulas salivares". As alterações do estroma e sua influência no desenvolvimento e progressão dos tumores de glândulas ainda são pouco abordadas na literatura da área. Desta forma, este estudo pretende contribuir para um melhor entendimento sobre o crescimento infiltrativo de tumores de glândulas salivares, por meio da avaliação de proteínas envolvidas no processo de proliferação das células neoplásicas e associação com a interação parênquima/estroma, no mecanismo de crescimento e invasão dessas lesões.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Contribuir para um melhor entendimento do comportamento biológico das neoplasias de glândulas salivares, especialmente o AP, CEAP, CME e CAC, por meio do estudo das interações parênquima/estroma nos mecanismos de crescimento e invasão tumoral.

Objetivos Secundários:

1- Promover um levantamento dos laudos histopatológicos de todos os casos de tumores de glândulas salivares diagnosticados pelo Laboratório de Patologia Bucal da UFSC (LPB-UFSC) e pelo

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.657.413

Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário (SAP/HU-UFSC);

- 2- Proceder a avaliação histológica dos casos selecionados e classificar os tumores de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde;
- 3- Investigar a presença de fibroblastos senescentes, por meio de marcadores de senescência celular (p16 e beta galactosidase), assim como por meio de marcadores de FAC (podoplanina), no estroma de AP, CEAP, CAC e CME;
- 4- Investigar a expressão de caveolina-1 e osteopontina nos tumores;
- 5- Investigar o balanço entre as MMPs e seus reguladores (TIMP) no mecanismo de invasão tumoral;
- 6- Estabelecer o índice de proliferação epitelial, por meio da marcação do antígeno Ki-67;
- 7- Analisar o padrão de expressão imuno-histoquímica das proteínas p53 e Wip-1 nos tumores;
- 8- Comparar a expressão das proteínas entre os tumores;
- 9- Fazer a correlação das proteínas em estudo;
- 10- Correlacionar os achados deste estudo com os já existentes na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Uma vez que será utilizado material de arquivo, o único risco desta pesquisa seria a perda do anonimato, porém, é compromisso veemente dos pesquisadores envolvidos manter o sigilo sobre a identidade dos participantes.

Benefícios:

As interações parênquima/estroma no mecanismo de invasão dos tumores de glândulas salivares ainda são pouco abordadas na literatura da área. Como resultado, ainda existem lacunas importantes na compreensão do comportamento biológico dessas neoplasias, especialmente no que diz respeito aos mecanismos de crescimento e invasão. O conhecimento detalhado dos mecanismos de invasão dessas lesões poderá possibilitar o estabelecimento de alterações terapêuticas menos invasivas, melhorando dessa forma a vida dos pacientes que apresentam essas lesões.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente de um projeto de pesquisa da Profa. Dra. Elena Riet Correa Rivero vinculado à linha de pesquisa "Estudos dos eventos celulares e moleculares envolvidos nos processos fisiológicos e patológicos de interesse para a Odontologia", do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFSC. Este estudo envolverá dois Serviços de diagnóstico relacionados ao SUS:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC**



Continuação do Parecer: 1.657.413

Ambulatório de Estomatologia da HU e Laboratório de Patologia Bucal da UFSC. O desenvolvimento deste projeto visa contribuir para um melhor entendimento do comportamento biológico de tumores de glândulas salivares, especialmente o AP, CEAP, CME e CAC, por meio do estudo das interações parênquima/estroma nos mecanismos de crescimento e invasão tumoral. Espera-se, por meio do estudo minucioso dos mecanismos de invasão dessas lesões, contribuir com os conhecimentos da área, possibilitando, em um futuro próximo, modalidades terapêuticas menos agressivas para os pacientes que apresentam essas lesões. O estudo tem relevância científica, a documentação está completa e TCLE apresentado atende na íntegra a Resolução CNS nº466/12 e normas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação completa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_742508.pdf	22/06/2016 16:05:10		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoDaInstituicao.pdf	22/06/2016 16:04:51	Elena Riet Correa Rivero	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	20/06/2016 15:49:15	Elena Riet Correa Rivero	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/06/2016 15:48:57	Elena Riet Correa Rivero	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	20/06/2016 15:46:36	Elena Riet Correa Rivero	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.657.413

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 01 de Agosto de 2016

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br