

EFEITOS MORFOFUNCIONAIS E ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDOS PELO NÍQUEL EM GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE RATOS WISTAR

Lílian Costa e Silva^{1,2}, Julia Emily de Matos Mendes², Laerte Peixoto Machado da Silva², Rodrigo Douglas Bragança Félix dos Santos², Renner Philipe Rodrigues Carvalho¹, Thaís Maria da Mata Martins¹

¹Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil (lilian.c.silva@ufv.br)

²Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, Brasil

Resumo: O níquel é um metal de transição com elevado potencial tóxico que pode induzir estresse oxidativo por meio da geração de espécies reativas de oxigênio. As glândulas parótida, atua na lubrificação e digestão oral, possuem um sistema de defesa antioxidante e podem apresentar respostas adaptativas frente a exposições químicas. O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos morfofuncionais da exposição ao níquel em glândulas parótidas de ratos Wistar. Para tal, os animais foram divididos em grupo controle (n=5) e grupo níquel (n=5; CEUA/UFV nº 45/2021). As glândulas parótidas foram removidas e processadas para inclusão em historesina. Cortes histológicos de 5 µm foram corados com hematoxilina e eosina para análises histomorfométricas, utilizando-se o software ImageJ. Colorações com ácido periódico-Schiff e alcian blue foram feitas para a quantificação de mucinas neutras e ácidas, respectivamente. Os dados foram analisados pelo teste t de Student (p < 0,05). Os resultados demonstraram que a exposição subcrônica ao níquel apresentou maior suscetibilidade estrutural nas glândulas parótidas, desencadeado pelo aumento de peso absoluto desta glândula, redução na proporção de ductos e de mucinas neutras. Os achados sugerem que a exposição subcrônica ao níquel pode comprometer a arquitetura e a funcionalidade das glândulas parótidas, interferindo no seu perfil secretório de gliconjugados. Em conjunto, esses resultados reforçam a hipótese de que o desequilíbrio redox pode contribuir para alterações morfofuncionais das glândulas parótidas.

Palavras-chave: níquel; exposição ambiental; glândulas parótidas; histomorfometria

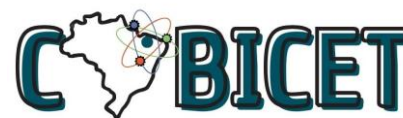
INTRODUÇÃO

Os metais pesados são elementos naturais amplamente distribuídos no ambiente e apresentam elevado potencial tóxico aos sistemas biológicos, mesmo quando presentes em baixas concentrações (Kiran; Bharti; Sharma, 2021). O níquel, metal de transição pertencente ao grupo 10 da tabela periódica, é encontrado na crosta terrestre principalmente na forma de óxidos e sulfetos, podendo ser liberado tanto por processos naturais quanto por atividades antrópicas, especialmente industriais. Seu amplo uso na produção de aço inoxidável, baterias, catalisadores, pigmentos, cerâmicas e dispositivos ortodônticos aumenta significativamente as possibilidades de exposição humana (Genchi et al., 2020).

O níquel não é um elemento essencial ao metabolismo humano e, apesar disso, apresenta reconhecida toxicidade, sobretudo em suas formas solúveis. A exposição prolongada ao níquel pode resultar em bioacumulação tecidual e desencadear alterações celulares e teciduais importantes. Entre os principais

mecanismos envolvidos na toxicidade do níquel, destacam-se a indução de estresse oxidativo, a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), a redução das defesas antioxidantes e alterações epigenéticas, fatores que contribuem para inflamação, dano celular e os efeitos genotóxicos (Denkhaus; Salnikow, 2002; Genchi et al., 2020).

Estudos experimentais demonstram que a exposição ao níquel pode provocar alterações significativas em diferentes órgãos e sistemas. No fígado e nos rins, observaram-se alterações histológicas e comprometimento funcional; no sistema respiratório, há associação com processos inflamatórios e carcinogênicos (Xie et al., 1995); e, em nível celular, especialmente em células sanguíneas, foram descritas alterações cromossômicas, formação de micronúcleos e quebras de DNA (IARC, 2012). Esses achados reforçam o potencial genotóxico, mutagênico e carcinogênico do metal, especialmente em exposições crônicas ocupacionais (Denkhaus; Salnikow, 2002; Ghazanfar et al., 2021).



Diante desse cenário, é importante considerar também os possíveis impactos desse metal sobre estruturas específicas, como as glândulas parótidas e demais glândulas, que desempenham funções essenciais na manutenção da homeostase oral e sistêmica. Essas glândulas atuam na digestão inicial de carboidratos, na lubrificação da mucosa oral, na produção de saliva e na defesa imunológica local, sendo fundamentais para o equilíbrio funcional da cavidade oral. Nesse contexto, a saliva assume papel central na proteção e manutenção desse sistema (Chibly et al., 2022a; Ghannam; Singh, 2023).

A saliva possui um sistema antioxidante complexo, composto por enzimas como superóxido dismutase, catalase e peroxidases, além de antioxidantes não enzimáticos, como ácido úrico e glutatona. Esses componentes atuam na neutralização de espécies reativas de oxigênio, prevenindo danos oxidativos às estruturas celulares da mucosa oral e das glândulas salivares. Entretanto, a exposição a agentes tóxicos, como metais pesados, pode comprometer esses mecanismos de defesa, promovendo um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante da glândula. Esse desequilíbrio leva ao estresse oxidativo, o qual está associado a alterações estruturais, inflamação e disfunções secretoras nas glândulas salivares, podendo impactar diretamente a homeostase oral (Chibly et al., 2022b; Genchi et al., 2020; Lima et al., 2012).

Apesar de a toxicidade desse metal estar bem documentada em órgãos como fígado, rins, pulmões e sistema hematológico, ainda são escassos os estudos que abordam seus efeitos sobre as glândulas parótidas.

As glândulas parótidas fazem parte do grupo de glândulas exócrinas que são responsáveis por produzir, modificar e secretar saliva na cavidade oral, sendo essencial na manutenção da homeostase bucal. São classificadas em glândulas salivares maiores, que incluem também a submandibular e sublingual, e as glândulas salivares menores, que revestem o trato gastrointestinal (Kessler; Bhatt, 2018).

Diante desse contexto, considerando que o níquel pode induzir a formação de espécies reativas de oxigênio e comprometer os sistemas antioxidantes, é possível que a exposição a esse metal altere o equilíbrio redox das glândulas parótidas. Considerando que essas glândulas fazem parte dos principais pilares da rede de defesa antioxidante, mobilizando componentes enzimáticos e não enzimáticos, a ruptura desse equilíbrio pode resultar em modificações morfofuncionais profundas, que variam desde a degeneração vacuolar das células acinares até o colapso da sinalização celular e da integridade da barreira mucosa (Maciejczyk et al., 2019; Hegde; Rai; Padmanabhan, 2009; Vahabzadeh et al., 2020).

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos morfofuncionais e oxidativos da exposição ao níquel em glândulas parótidas de ratos Wistar.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 ratos Wistar machos (70 dias de idade; peso entre 230 e 250 g), provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Viçosa - UFV. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno, sob condições ambientais controladas, incluindo temperatura de 21 °C e fotoperíodo de 12 h (claro/escuro), com livre acesso à ração comercial (Nuvilab CR-1) e água. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFV (CEUA; protocolo nº 45/2021).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos:

- Grupo controle (n = 5), que recebeu solução salina a 0,9% por via oral;

- Grupo exposto ao níquel (n = 5), que recebeu 7 mg L⁻¹ de níquel, na forma de cloreto de níquel (NiCl₂; Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO).

Essa concentração foi estabelecida considerando os valores documentados em áreas contaminadas em todo o mundo (Mukherjee et al., 2006; Prueitt et al., 2020). As soluções foram preparadas diariamente para minimizar a oxidação do metal e foram fornecidas *ad libitum* na água potável durante 70 dias, caracterizando uma exposição subcrônica (Klaassen et al., 2012).

O consumo de água foi monitorado diariamente para calcular a ingestão de níquel. Ao final do experimento, os animais do grupo que consumiu níquel ingeriram $0,78 \pm 0,05$ mg Kg⁻¹ de peso corporal (PC) de níquel por dia.

No 71º dia experimental, os animais foram pesados e submetidos à eutanásia por anestesia profunda com cetamina (150 mg/kg, i.p.) e xilazina (10 mg/kg, i.p.), seguida de punção cardíaca. Fragmentos das glândulas parótidas foram fixados em solução de Karnovsky (2,5% de glutaraldeído + 2% de paraformaldeído em solução salina tamponada com fosfato [PBS] 0,1 M, pH 7,2) para análises histológicas.

Fragmentos das glândulas parótidas previamente fixadas, foram desidratados em uma série gradual de etanol e incluídos em parafina. Cortes histológicos de 5 µm de espessura foram obtidos em semi-séries utilizando um micrótomo rotativo (RM 2255, Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha) e corados com hematoxilina e eosina (H/E) para análise histomorfométrica. Adicionalmente, cortes histológicos das glândulas parótidas foram corados com ácido periódico-Schiff (PAS), que cora mucinas

neutras (cor magenta), e azul de alcian (AB) em pH 2,5, que cora mucinas ácidas (cor azul). Regiões teciduais coradas com a mistura dessas duas colorações (PAS+AB) evidenciam a presença de mucinas ácidas e neutras (cor roxa escura) (Cerri; Sasso-Cerri, 2003).

Imagens dos cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina foram obtidas em um fotomicroscópio (Olympus BX53, Tóquio, Japão) equipado com uma câmera digital (Olympus DP73, Tóquio, Japão). Todas as análises histomorfométricas foram realizadas às cegas utilizando o software ImageJ (National Institutes of Health). Vinte campos histológicos (aumento de 200×) por animal (n = 5/grupo) foram analisados. Uma grade contendo 266 pontos de teste equidistantes foi sobreposta a cada imagem digital, e a proporção volumétrica de cada componente histológico foi estimada por contagem de pontos. Cada ponto foi classificado de acordo com a estrutura subjacente, dependendo da glândula analisada. Foi realizada a delimitação das áreas de ductos e ácinos e cálculo da proporção parênquima/estroma.

A detecção de mucinas nas glândulas parótidas foi realizada em imagens coradas com PAS + AB, utilizando o plugin de limiar de cor do ImageJ. Os resultados foram expressos em porcentagem da área positiva para mucinas ácidas, neutras ou mistas, conforme metodologia descrita por Varghese et al. (2021).

Os dados foram analisados utilizando o teste t de Student não pareado bicaudal para comparação entre os grupos controle e tratados com níquel. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a exposição ao níquel pode promover alterações relevantes nas glândulas parótidas de ratos Wistar, envolvendo aspectos estruturais e funcionais. O funcionamento dessas glândulas depende de uma organização celular altamente especializada, que envolve síntese proteica no retículo endoplasmático rugoso, processamento e maturação no complexo de Golgi e posterior secreção por mecanismos regulados (Junqueira; Carneiro, 2018; Carpenter, 2020). Esse conjunto de processos garante a produção adequada de componentes salivares essenciais, como enzimas, eletrólitos e mucinas, fundamentais para a proteção e a manutenção da homeostase, bem como para digestão inicial dos alimentos na cavidade oral. Dessa maneira, a interferência do níquel em processos intracelulares pode repercutir simultaneamente em diferentes funções das glândulas salivares.

A exposição de ratos tratados com níquel apresentou um aumento significativo no peso absoluto da glândula parótida em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$; Tabela 1). No entanto, o peso relativo da glândula parótida não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$; Tabela 1).

Tabela 1. Pesos absolutos e relativos das principais glândulas salivares em ratos Wistar que receberam solução salina (grupo controle) ou níquel (7 mg L^{-1}) na água potável durante 70 dias.

Parâmetros	Controle	Níquel (7 mg L^{-1})
<i>Glândula Parótida</i>		
Peso (g)	$0,06 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,07^*$
Relativo peso (%)	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$

O grupo controle recebeu solução salina; o grupo níquel recebeu níquel (7 mg L^{-1}) na água potável. *Diferenças significativas ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle pelo teste t de Student não pareado bicaudal (n = 5 ratos por grupo).

A parótida (Fig. 1) é uma glândula composta predominantemente por ácinos serosos que secretam saliva aquosa, que é essencial para lubrificação, digestão inicial e homeostase oral, sendo a principal fonte de secreção salivar estimulada (Delporte; Bryla; Perret, 2016; Holmberg; Hoffman, 2014; Amano et al., 2012). Os resultados apontaram aumento do peso absoluto desta glândula em animais expostos ao níquel. De acordo com Andersen et al. (1999), essa alteração no peso de órgãos, como na glândula parótida, pode estar associado à sensibilidade à exposição a agentes tóxicos desencadeando respostas adaptativas ao estresse oxidativo como por exemplo, a hipertrofia celular.

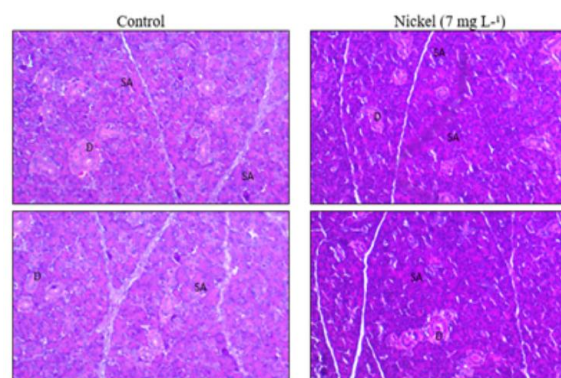


Figura 1 - Imagens histológicas (A) de glândulas parótidas de ratos Wistar tratados com níquel por 70 dias. Secções coradas com hematoxilina e eosina. D: Ducto; SA: ácinos serosos. Grupo de controle: solução salina a 0,9% por via oral. Grupo níquel: 7 mg L^{-1} de cloreto de níquel por via oral (n = 5 ratos/grupo).

Em contraste, observou-se que a exposição ao níquel não alterou significativamente as proporções volumétricas de ácinos serosos, vasos sanguíneos, tecido adiposo ou tecido conjuntivo na glândula parótida, quando comparada aos animais do grupo controle ($p > 0,05$; Tabela 2). No entanto, observou-se uma redução significativa na proporção de ductos na glândula parótida de ratos tratados com níquel em relação aos grupos controles ($p < 0,05$; Tabela 2).

Tabela 2 - Proporções volumétricas dos principais componentes glandulares salivares em glândulas parótidas de ratos Wistar que receberam solução salina (grupo controle) ou níquel (7 mg L^{-1}) na água potável durante 70 dias.

Parâmetros (%)	Controle	Níquel (7 mg L^{-1})
<i>Glândula Parótida</i>		
Ácinos serosos	$71,21 \pm 11,17$	$74,99 \pm 6,51$
Ductos	$9,19 \pm 1,58$	$6,15 \pm 1,92^*$
Vasos sanguíneos	$0,60 \pm 0,18$	$0,75 \pm 0,47$
Tecido adiposo	$0,30 \pm 0,26$	$0,14 \pm 0,21$
Tecido conjuntivo	$18,70 \pm 8,63$	$17,97 \pm 6,76$

Os dados são expressos como média $\pm$ DP. Os valores representam a proporção volumétrica (% da área) dos componentes histológicos. O grupo controle recebeu solução salina; o grupo níquel recebeu níquel (7 mg L^{-1}), na água potável. *Diferenças significativas ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle pelo teste *t* de Student não pareado bicaudal ($n = 5$ ratos por grupo).

A glândula parótida possui em seu sistema de ductos, o ducto de Stensen, seu principal ducto excretor, que desemboca na cavidade oral (Carlson, 2000). Os ductos desempenham papel essencial no transporte e modificação da saliva, além de contribuírem para a manutenção da arquitetura tecidual. A redução volumétrica ductal pode sugerir que o dano estrutural devido à exposição ao níquel, já se encontrava estabelecido, mesmo diante da ativação de mecanismos antioxidantes (Carpenter, 2020). Esse resultado pode estar relacionado ao metabolismo predominantemente aeróbico e à intensa atividade secretora característica dessa glândula, fatores que aumentam sua demanda energética e a tornam mais vulnerável ao estresse oxidativo (Aframian et al., 2006; Golnarnik et al., 2024). Esse comprometimento estrutural pode repercutir diretamente na capacidade secretora e regenerativa da glândula, podendo desencadear alterações funcionais, como hipossalivação e xerostomia.

Com relação à marcação de mucinas, a exposição ao níquel reduziu significativamente a marcação PAS-positiva na glândula parótida em comparação com o

grupo controle ($p < 0,05$; Tabela 3). Não foi detectada marcação por AB ou PAS/AB nessa glândula em nenhum dos grupos.

Tabela 3 - Percentagem de áreas com marcação positiva para ácido periódico-Schiff - PAS, azul de alcian - AB e PAS/AB nas glândulas parótidas de ratos Wistar que receberam solução salina (grupo controle) ou Ni (7 mg L^{-1}) na água potável durante 70 dias.

Parâmetros (%)	Controle	Níquel (7 mg L^{-1})
<i>Glândula Parótida</i>		
PAS + positivo	$49,7 \pm 4,4$	$26,8 \pm 11,8^*$
AB + positivo	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
PAS + /AB + positivo	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$

Os dados são expressos como média $\pm$ DP. Os valores representam a porcentagem da área do tecido com marcação positiva para mucinas neutras (PAS+), mucinas ácidas (AB+) ou mucinas mistas (PAS+/AB+). O grupo controle recebeu solução salina; o grupo níquel recebeu níquel (7 mg L^{-1}) na água potável. *Diferenças significativas ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle pelo teste *t* de Student não pareado bicaudal ($n = 5$ ratos por grupo).

Além das alterações estruturais, a glândula parótida apresentou redução de mucinas neutras (Fig. 2). Essas glicoproteínas são importantes para a lubrificação da mucosa oral, retenção de moléculas antimicrobianas e manutenção da homeostase bucal (Okuyama; Yanamoto, 2024). Sua diminuição pode comprometer a integridade da mucosa e favorecer desequilíbrios na microbiota oral (Frenkel; Ribbeck, 2017). Esse resultado reforça a hipótese de interferência do níquel nos mecanismos de síntese e glicosilação proteica, possivelmente relacionados a alterações no funcionamento do complexo de Golgi (Junqueira; Carneiro, 2018). Alterações semelhantes na composição de glicoconjugados têm sido associadas à exposição a agentes tóxicos em tecidos exócrinos (Khoder-agma; Kietzmann, 2021; Reily et al., 2019).

Além do mais, a diminuição das glicoproteínas neutras pode comprometer a formação da barreira mucosa salivar e aumentar a susceptibilidade do tecido à ação contínua de agentes tóxicos e microbiológicos (Frenkel; Ribbeck, 2017). Essa redução pode fragilizar a barreira mucosa salivar e favorecer maior exposição do tecido a agentes químicos, mecânicos e microbiológicos (Salas-Moreno et al., 2019; Nelson et al., 2024).

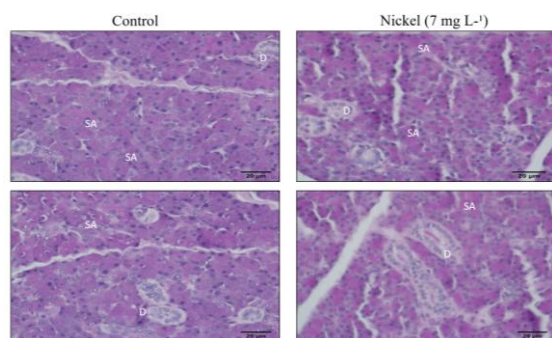


Figura 2 - Imagens histológicas (A) de glândulas parótidas de ratos Wistar tratados com níquel por 70 dias. Secções coradas com ácido periódico de Schiff e alcian blue. D: Ducto; SA: ácinos serosos. Grupo de controle: solução salina a 0,9% por via oral. Grupo níquel: 7 mg L⁻¹ de cloreto de níquel por via oral (n = 5 ratos/grupo).

Tais achados demonstram que as glândulas parótidas apresentaram-se mais suscetíveis à exposição subcrônica do níquel. A análise histomorfométrica da glândula parótida revelou alterações significativas no peso, em áreas ductais e na positividade à coloração por ácido periódico-Schiff. Esses achados podem indicar alterações morfológicas associadas à redução de gliconjugados encontrados no tecido glandular. De acordo com Feinstein; Schramm (1970) e Nicolau; Sasaki (1976), essa suscetibilidade pode ser atribuída à sua alta densidade mitocondrial e intensa atividade aeróbica desta glândula. Em conjunto, os achados da parótida demonstram que, embora haja ativação de respostas antioxidantes, elas não foram suficientes para impedir completamente o comprometimento estrutural e funcional da glândula.

Por fim, algumas limitações devem ser consideradas. Apesar das semelhanças entre o modelo experimental em roedores e o sistema salivar humano, diferenças fisiológicas limitam a extrapolação direta dos resultados. Além disso, o período analisado pode representar apenas uma fase inicial de adaptação à exposição ao níquel. Dessa forma, análises mais aprofundadas são necessárias para aprimorar a compreensão dos efeitos da exposição ao níquel em glândulas parótidas.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a exposição subcrônica ao níquel foi capaz de induzir alterações histomorfométricas relevantes nas glândulas parótidas de ratos Wistar, evidenciando impacto sistêmico sobre o ecossistema salivar.

Dessa forma, conclui-se que a exposição ao níquel pode comprometer a arquitetura e a funcionalidade das glândulas salivares parótidas, indicando um desequilíbrio progressivo entre mecanismos de defesa

e dano tecidual. Esses achados podem contribuir para o entendimento da toxicidade do níquel em tecidos ainda pouco explorados na literatura, reforçando a importância da investigação de seus efeitos sobre o sistema salivar.

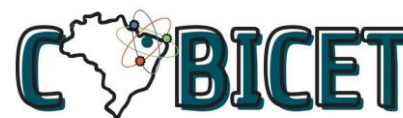
Para estudos futuros, sugere-se investigar bioquímicas e oxidativas e avaliar se a perda de ductos na glândula parótida compromete a viabilidade das células-tronco salivares. Além disso, estudos apontam que o entendimento da plasticidade fenotípica entre as células glandulares pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias regenerativas, ampliando as perspectivas de intervenção frente aos danos induzidos por agentes tóxicos.

AGRADECIMENTOS

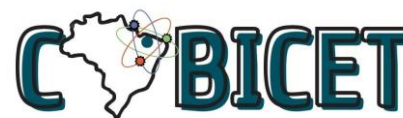
- O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.
- O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
- O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

REFERÊNCIAS

- AFRAMIAN, D. J. et al. Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer. **Oral Diseases**, v. 12, n. 3, p. 297-300, 2006. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01195.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700739/>. Acesso em: 27 mai. 2026.
- AMANO, O. et al. Anatomy and Histology of rodent and human major salivary Glands—Overview of the Japan Salivary Gland Society-Sponsored Workshop—. **Acta histochemica et cytochemica**, v. 45, n. 5, p. 241–250, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1267/ahc.12013>.
- ANDERSEN, H; LARSEN, S; SPLIID, H; CHRISTENSEN, N. D. Multivariate statistical analysis of organ weights in toxicity studies. **Toxicology**, v. 136, p. 67-77, 1999.
- CARLSON, G. W. The salivary glands. **Surgical Clinics of North America**, v. 80, n. 1, p. 261–273, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70405-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70405-9). Acesso em: 20 mar. 2026.
- CARPENTER, G. H. The secretion, components, and properties of saliva. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 11, p. 267-276, 2020. Disponível em:



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400942/>. Acesso em: 21 mai. 2026.
- CERRI, P.S; SASSO-CERRI, E. Staining methods applied to glycol methacrylate embedded tissue sections. **Micron**, v. 34, n. 8, p. 365–372, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0968-4328\(03\)00098-2](https://doi.org/10.1016/s0968-4328(03)00098-2). Acesso em: 20 abr. 2026.
- CHIBLY, A. M. et al. Salivary gland function, development, and regeneration. **Physiological Reviews**, v. 102, n. 3, p. 1495–1552, 2022a. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2021>. Acesso em: 21 mai. 2026.
- CHIBLY, A. M. et al. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms in salivary glands: a review. **Antioxidants**, v. 11, n. 4, p. 712, 2022b.
- DELPORTE, C.; BRYLA, A.; PERRET, J. Aquaporins in salivary glands: From basic research to clinical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, p. 166, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17020166>. Acesso em: 20 mai. 2026.
- DENKHAUS, E.; SALNIKOW, K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, n. 1, p. 35–56, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00219-1](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00219-1). Acesso em: 22 fev. 2026.
- FEINSTEIN, H.; SCHRAMM, M. Energy production in rat parotid gland. **European Journal of Biochemistry**, v. 13, n. 1, p. 158–163, 1970. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1970.tb00912.x>. Acesso em: 14 abe. 2026.
- FRENKEL, E. S.; RIBBECK, K. Salivary mucins promote the coexistence of competing oral bacterial species. **The ISME Journal**, v. 11, n. 5, p. 1286–1290, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437932/>. Acesso em: 21 mai. 2026
- GENCHI, G. et al. Nickel: human health and environmental toxicology. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 3, p. 679, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679>. Acesso em: 22 fev. 2026.
- GHANNAM, M. G.; SINGH, P. Anatomy, head and neck, salivary glands. **Treasure Island: StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538325/>. Acesso em: 21 mai. 2026.
- GHAZANFAR, S. et al. Physiological effects of nickel contamination on plant growth. **Natural Volatiles & Essential Oils**, v. 8, p. 13457–13469, 2021.
- GOLNARNIK, G. et al. Hydrogen peroxide disrupts the regulatory pathway of saliva secretion in two salivary acinar rat cell lines. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, p. 1480721, 2024. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1480721. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39606036/>. Acesso em: 27 mai. 2026.
- HEGDE, A.; RAI, K.; PADMANABHAN, V. Total Antioxidant Capacity of Saliva and its Relation with Early Childhood Caries and Rampant Caries. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 33, n. 3, p. 231–234, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.17796/jcpd.33.3.c730518021m56077>. Acesso em: 03 abr. 2026.
- HOLMBERG, K. V.; HOFFMAN, M. P. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. **Monographs in Oral Science**, v. 24, p. 1–13, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000358776>. Acesso em: 13 fev. 2026.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER et al. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. **IARC Sci Publ**, v. 100, p. 385, 2012.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- KESSLER, A. T.; BHATT, A. 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, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jcis.jcis_45_18. Acesso em: 03 abr. 2026.
- KHODER-AGHA, F.; KIETZMANN, T. The glyco-redox interplay: Principles and consequences on the role of reactive oxygen species during protein glycosylation. **Redox Biology**, v. 42, p. 101888, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101888>. Acesso em: 20 fev. 2026.
- KIRAN; BHARTI, R.; SHARMA, R. Effect of heavy metals: An overview. **Materials Today: Proceedings**, v. 51, jul. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.06.278>. Acesso em: 20 mar. 2026.
- KLAASSEN, C. D. et al. **Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 8. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2012. Acesso em: 13 fev. 2026.



- LIMA, D. P. et al. Saliva: reflection of the body. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. e184–e188, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.11.009>. Acesso em: 19 mar. 2026.
- MACIEJCZYK, M.; SKUTNIK-RADZISZEWSKA, A.; ZIENIEWSKA, I.; et al. Antioxidant defense, oxidative modification, and salivary gland function in an early phase of cerulein pancreatitis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/8403578>. Acesso em: 20 fev. 2026.
- MUKHERJEE, A. et al., Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario, **J. Health Popul. Nutr.**, v. 24, p. 142–163, 2006.
- NELSON, A.; SANTOSH, A. B. R.; JONES, T. Review of salivary antioxidants and their barriers. **Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)**, v. 57, n. 2, p. 74–79, 2024.
- NICOLAU, J.; SASSAKI, Kikue T. Metabolism of carbohydrate in the major salivary glands of rats. **Archives of Oral Biology**, v. 21, n. 11, p. 659–661, 1976. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(76\)90140-0](https://doi.org/10.1016/0003-9969(76)90140-0). Acesso em: 15 fev. 2026.
- OKUYAMA, K.; YANAMOTO, S. Saliva in Balancing Oral and Systemic Health, Oral Cancer, And Beyond: A Narrative review. **Cancers**, v. 16, n. 24, p. 4276, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers16244276>. Acesso em: 23 mar. 2026.
- PRUEITT, R. L.; LI, W.; CHANG, Y.; et al. Systematic review of the potential respiratory carcinogenicity of metallic nickel in humans. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 50, n. 7, p. 605–639, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1803792>. Acesso em: 13 fev. 2026.
- REILY, C.; STEWART, T. J.; RENFROW, M. B.; et al. Glycosylation in health and disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 346–366, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4>. Acesso em: 10 abr. 2026.
- SALAS-MORENO, M. et al. Protein carbonylation as a biomarker of heavy metal, Cd and Pb, damage in *Paspalum fasciculatum* Willd. ex Flügge. **Plants**, v. 8, n. 513, 2019.
- VAHABZADEH, Z.; HASHEMI, Z. M.; NOURI, B.; et al. Salivary enzymatic antioxidant activity and dental caries: A cross-sectional study. **Dental and Medical Problems**, v. 57, n. 4, p. 385–391, 2020.
- Disponível em: <https://doi.org/10.17219/dmp/126179>. Acesso em: 25 mar. 2026.
- VARGHESE, F. et al. Quantitative image analysis of histological staining using ImageJ. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 25, n. 2, p. 315–320, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8244117/>. Acesso em: 21 mai. 2026.
- XIE, J.; FUNAKOSHI, T.; SHIMADA, H.; et al. Effects of chelating agents on testicular toxicity in mice caused by acute exposure to nickel. **Toxicology**, v. 103, n. 3, p. 147–155, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(95\)03134-2](https://doi.org/10.1016/0300-483x(95)03134-2). Acesso em: 20 abr. 2026.