

# Repercussão hepática da carcinogênese colorretal induzida pelo azoximetano

## Hepatic repercussions of azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis

IDÁLIA MARIA BRASIL BURLAMAQUI, UFC-CE<sup>\*1</sup>; CONCEIÇÃO APARECIDA DORNELAS<sup>2</sup>; PAULO ROBERTO CARVALHO ALMEIDA<sup>2</sup>; FRANCISCO VAGNALDO FECHINE JAMACARU<sup>3</sup>; DANIEL MAGALHÃES COUTINHO MOTA<sup>4</sup>; FRANCISCO JOSÉ CABRAL MESQUITA<sup>4</sup>; LARA ALBUQUERQUE DE BRITO<sup>5</sup>; LARA BURLAMAQUI VERAS<sup>6</sup>; LUSMAR VERAS RODRIGUES<sup>7</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar as repercussões hepáticas da carcinogênese colônica induzida por diferentes doses e tempos de exposição ao azoximetano em ratos Wistar. **Métodos:** Quarenta e quatro ratos foram distribuídos em quatro grupos. Os animais tinham oito semanas no início do experimento. No grupo 1, receberam 1.0mL de solução salina intraperitonealmente uma vez por semana por duas semanas. No grupo 2, receberam 15 mg/kg de azoximetano intraperitonealmente uma vez por semana por duas semanas. Esses animais foram mortos na 15ª semana do experimento. Os animais do grupo 3 receberam solução salina intraperitonealmente uma vez por semana por duas semanas. Os animais do grupo 4 receberam 20mg/kg de azoximetano intraperitonealmente uma vez por semana por duas semanas. Esses animais foram mortos na 26ª semana do experimento. Os fragmentos de tecido hepático foram corados pela hematoxilina e eosina e avaliadas microscopicamente. **Resultados:** Grupo 1 e grupo 2 diferiram significativamente em relação a esteatose, mas não houve diferença entre o grupo 3 e o grupo 4. No entanto, no grupo 4 foram observadas lesões pré-neoplásicas (focos de células alteradas, claras, vacuoladas, basofílicas, anofílicas, tigróides, oncocíticas, pequenas ou acidófilas, espongiosas e pelioses) e lesões neoplásicas (colangiomas e adenomas) contendo hepatócitos atípicos de permeio, não identificados no grupo 3. **Conclusão:** No modelo de carcinogênese colorretal, lesões hepáticas pré-neoplásicas e neoplásicas aparecem e evoluem na proporção do tempo e dose de exposição ao azoximetano.

**Descritores:** Neoplasias do colo. Neoplasias colorretais. Marcadores biológicos de tumor. Azoximetano. Fígado gorduroso.

### INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) está entre os tipos mais frequentes de neoplasias malignas. É a terceira causa mais comum de câncer no mundo, em ambos os sexos, o quarto tipo mais frequente no sexo masculino e o terceiro entre mulheres<sup>1</sup>. Representa a quarta neoplasia mais diagnosticada nos Estados Unidos, com 178.000 casos novos ao ano e mortalidade em torno de 47 para cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

A causa é resultado de uma complexa interação de variáveis externas, como agentes ambientais, dietéticos e fatores internos de natureza somática ou hereditária<sup>3</sup>. Quando detectado em estágios mais precoces, ele apresenta maiores chances de cura e sobrevida<sup>4</sup>.

Considerando a relevância da doença neoplásica, além da necessidade de entender a fisiopatologia do surgimento das lesões precoces, utilizam-se diversos modelos de carcinogênese colorretal<sup>5,6</sup>. O modelo de Bird promove a carcinogênese por 1,2 dimetilhidrazina (DMH) ou azoximetano (AOM) e avalia a formação de criptas aberrantes em mucosa cólica de roedores, sendo amplamente utilizado em pesquisas experimentais. As lesões induzidas por AOM, mutações K-ras, APC e p53, são de modo semelhante ao CCR em humanos e também podem ser encontradas em outros órgãos, como fígado, intestino delgado e peritônio<sup>7-9</sup>.

São poucos os trabalhos sobre lesões hepáticas causadas pelo AOM<sup>10,11</sup> durante a carcinogênese colorretal provocada no modelo de Bird<sup>12-16</sup>.

Este Trabalho foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental (LABCEX) do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Brasil.

1. Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR; 2. Professor Adjunto do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR; 3. Professor Visitante do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR; 4. Residente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR; 5. Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR; 6. Aluno da Faculdade de Medicina de Juazeiro- Juazeiro do Norte- CE- BR; 7. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza -CE-BR.

O objetivo desse estudo é avaliar a relação entre a dose e o tempo de exposição do azoximetano sobre as repercussões hepáticas durante a carcinogênese cólica em ratos.

## MÉTODOS

A pesquisa foi realizada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas Animais da Universidade Federal do Ceará (CEPA/UFC) sob número de protocolo 09 do dia 03/02/2009 e de acordo com as Normas Internacionais para Pesquisa Biomédica em Animais.

Foram utilizados 44 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*, *Muridae*) da linhagem Wistar, machos, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará, com oito semanas de vida e peso médio de 180g. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno com tampa de arame galvanizado com zinco, forradas com maravalhas no laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Permaneceram alojados em condições adequadas, umidade relativa do ar em torno de 50%, e temperatura média de 25°C, ciclo claro e escuro de 12/12 horas e ventilação adequadas. Receberam água e ração *ad libitum*.

Os animais foram identificados, pesados e distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. Após o desmame, foram alimentados com dieta padrão da Biobase Biotec Ratos e Camundongos® composta de 59% de carboidratos (CHO), 29% de proteínas (PTN) e 12% de lipídios (LIP) (Figura 1).

Os grupos foram assim compostos: Grupo 1 – (G1) grupo controle com ratos não expostos ao AOM (n=9): os animais receberam injeção de 1.0 ml de solução salina 0,9% estéril, intraperitoneal, uma vez por semana por duas semanas e foram mortos na 15ª semana após injeção de solução salina; Grupo 2 – (G2) grupo estudo com ratos expostos ao AOM 15 mg/kg (n=9): os animais receberam injeção de AOM 15 mg/kg, intraperitoneal uma vez por semana por duas semanas e foram mortos na 15ª semana após injeção de AOM; Grupo 3 – (G3) grupo controle com ratos não expostos ao AOM (n=14): os animais receberam injeção de 1.0 ml de solução salina 0,9% estéril, intraperitoneal uma vez por semana por duas semanas e foram mortos na 26ª semana após injeção de solução salina; Grupo 4 – (G4) grupo estudo com ratos expostos ao AOM 20 mg/kg (n=12): os animais receberam injeção de AOM 20 mg/kg, intraperitoneal uma vez por semana por duas semanas e foram mortos na 26ª semana após injeção de AOM.

Na 15ª semana (grupos 1 e 2) e na 26ª semana (grupos 3 e 4) após as primeiras injeções, os animais foram anestesiados com 80 mg/Kg ketamina e 8 mg/Kg xylazina intraperitoneal e posicionados em decúbito dorsal para início do ato operatório. Foram submetidos à laparotomia por

incisão mediana xifopubiana com exposição da cavidade peritoneal para protocolectomia e hepatectomia total. Estes órgãos foram medidos, pesados e avaliados quanto à presença de lesões macroscópicas. Amostras de lóbulos de fígado foram clivadas e encaminhadas para estudo histopatológico de rotina. O colo foi aberto na borda anti-mesocólica, lavado com solução salina e estendido em papel tipo *kraft*, dobrado em seu eixo de forma concêntrica e imerso em solução de formalina a 10% para fixação e estudos posteriores. Em seguida, os animais foram mortos por choque hipovolêmico, após secção da aorta abdominal.

Todos os órgãos foram clivados sendo retirados dois fragmentos de fígado (lobo lateral direito e esquerdo) bem como as lesões observadas na macroscopia. Os tecidos foram fixados em formol 10% tamponado, por 24 horas e a seguir levado para processamento histotécnico. Após emblocamento em parafina foram feitos cortes com 5µm de espessura e corados pela hematoxilina e eosina (H/E).

As variáveis do estudo são nominais. Utilizou-se o teste de qui-quadrado para comparação de amostras não-pareadas em tabelas de contingência 2 x 2, comparando-se os grupos 1 e 2 e os grupos 3 e 4 quanto à presença de esteatose hepática. O nível de significância foi de 5%, sendo estatisticamente significativa o valor de  $\alpha < 0.05$ .

## RESULTADOS

O exame histopatológico do fígado evidenciou esteatose leve em todos os grupos. Ela foi menos incidente no grupo 1, no qual os animais eram mais jovens e não receberam AOM.

Os grupos 1 e 2 diferiram significativamente ( $\chi^2 = 7.54$ ,  $p = 0.011$ ) com relação à esteatose hepática na eutanásia (15 semanas após a injeção de solução salina e AOM 15 mg/kg, respectivamente) (Tabelas 1 e 2). Os grupos 3 e 4 não diferiram ( $\chi^2 = 2.08$ ,  $p = 0.216$ ) com relação à esteatose hepática na eutanásia (26 semanas após a injeção de solução salina e AOM 20 mg/kg, respectivamente) (Tabelas 1 e 3).

As lesões pré-malignas e neoplásicas, entretanto foram observadas apenas nos ratos do grupo 4 que receberam maior dose de AOM (20 mg/kg). Das lesões pré-malignas, a de maior incidência foram as células anofílicas vistas em seis animais do grupo 4 (Figuras 1 e 2). As lesões neoplásicas mais frequentes foram os colangiomas e adenomas. Foi observado um caso de carcinoma in situ e um de hepatocarcinoma. A espongiose e peliose também foram frequentes neste grupo.

## DISCUSSÃO

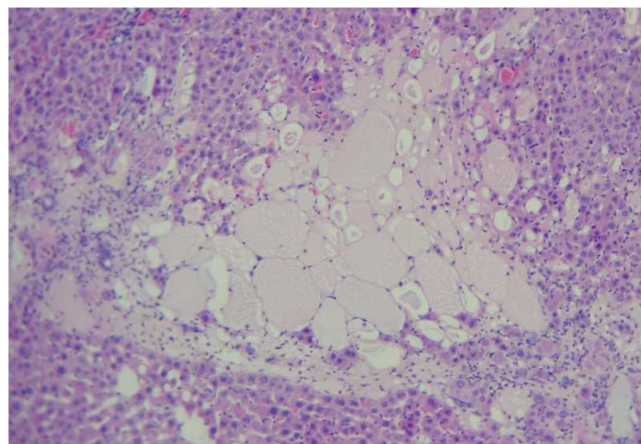
O foco de cripta aberrante, lesão pré-neoplásica da mucosa cólica, foi inicialmente descrito por Bird<sup>7</sup>. Apre-

**Tabela 1** - Lesões hepáticas por azoximetano.

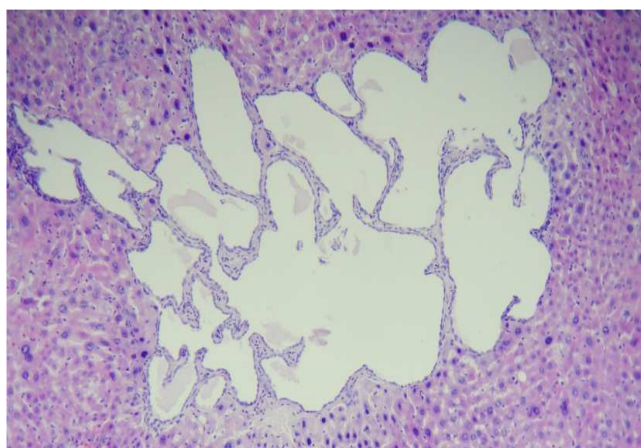
| Lesões Grupos        |               | G 1 | G 2 | G 3 | G 4 |
|----------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| Esteatose            | Leve          | 4   | 8   | 7   | 9   |
|                      | Moderada      |     | 2   | 1   | 1   |
|                      | Severa        |     |     |     |     |
| Lesões pré- malignas | Clara         |     |     |     | 2   |
|                      | Vacuolada     |     |     |     | 2   |
|                      | Basofílica    |     |     | 1   | 1   |
|                      | Intermediária |     |     |     |     |
|                      | Anfófila      | 1   |     |     | 6   |
|                      | Tigróide      |     |     |     | 1   |
|                      | Oncocítica    |     |     |     | 2   |
| Espongiose           |               |     |     | 7   |     |
| Peliose              |               |     |     | 5   |     |
| Colangioma           |               |     |     | 6   |     |
| Adenoma              |               |     |     | 3   |     |
| Carcinoma in situ    |               |     |     | 1   |     |
| Hepatocarcinoma      |               |     |     | 1   |     |

senta como característica ser induzido por agente carcinogênico específico de modo dose-dependente e é visto na mucosa cólica precocemente, de duas a quatro semanas após a dose de iniciação. O tamanho e multiplicidade das criptas aumentam com o tempo e características como proliferação e displasia predizem o desfecho tumoral<sup>6-9</sup>.

O AOM é um metabólito da DMH, cujo mecanismo de indução de lesões pré-neoplásicas é atribuído ao aumento da expressão do gene c-fos e à diminuição do gene c-myc, assim como à mutação do gene K-ras, alterações similares àsquelas observadas na carcinogênese espontânea em humanos<sup>17,18</sup>. Este é geralmente preferido



**Figura 1** - Espongiose – HE 10x.



**Figura 2** - Colangioma cístico - HE 10x.

em relação ao DMH por ser mais potente e requerer poucas reações para sua ativação. É ativado no fígado por N-oxidação, gerando compostos reativos essenciais para a

**Tabela 2** - Esteatose hepática nos grupos 1 e 2.

|        |         | Lesões hepáticas  |                   | Total (%) |
|--------|---------|-------------------|-------------------|-----------|
|        |         | Sem esteatose (%) | Com esteatose (%) |           |
| Grupos | Grupo 1 | 5 (55,6)          | 4 (44,4)          | 9 (100)   |
|        | Grupo 2 | 0 (0)             | 10 (100)          | 10 (100)  |
| Total  |         | 5 (26,3)          | 14 (73,7)         | 19 (100)  |

$\chi^2 = 7.54$ ,  $p = 0.011$  - corrigido pelo teste de Fisher.

**Tabela 3** - Esteatose hepática nos grupos 3 e 4.

|        |         | Lesões hepáticas  |                   | Total (%) |
|--------|---------|-------------------|-------------------|-----------|
|        |         | Sem esteatose (%) | Com esteatose (%) |           |
| Grupos | Grupo 3 | 6 (42,9)          | 8 (57,1)          | 14 (100)  |
|        | Grupo 4 | 2 (16,7)          | 10 (83,3)         | 12 (100)  |
| Total  |         | 8 (30,8)          | 18 (69,2)         | 26 (100)  |

$\chi^2 = 2.08$ ,  $p = 0.216$  - corrigido pelo teste de Fisher.

carcinogênese química (metilazoximetanol e íon metil diazóxido) sendo levados ao colo pela corrente sanguínea ou via biliar como glucoronídeo conjugado. Após ativação, o DNA é metilado principalmente nas posições N7 - guanina e O6 - guanina<sup>19</sup>.

No presente estudo, as lesões pré-neoplásicas aparecem no fígado e evoluem proporcionalmente à dose e ao tempo de exposição do carcinógeno.

O AOM causa proliferação de hepatócitos. Estes são considerados ainda pré-neoplásicos, pois não parecem ter nenhum grau de crescimento autônomo, designado por focos e nódulos de hepatócitos alterados. Três linhagens hepatocíticas podem ser identificadas durante a evolução dos testes para tumores hepáticos em roedores: glicogenólica-basofílica, anofílica-basofílica e xenomórfica-basofílica<sup>20,21</sup>.

As lesões pré-neoplásicas (focos de células alteradas, claras, vacuoladas, basofílicas, anofílicas, tigróides, oncocíticas, pequenas e acidófilas, espongiose e peliose) e neoplásicas (colangioma e adenoma) podem ser distintas do tecido não-transformado ao seu redor por alterações na expressão de várias enzimas, incluindo a adenosina trifosfatase (ATPase), glicose-6-fosfatase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ GT) e glutathione S-transferase forma placentária (GST-P), estas são comumente utilizadas como marcadores da doença maligna<sup>22-24</sup>.

Esteatose foi vista mais frequentemente no grupo 2 do que no grupo 1. No entanto, a diferença entre o grupo 3 e 4 não foi significativa. Por outro lado, animais do grupo 4 apresentaram lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, possivelmente devido ao maior tempo de exposição ao AOM (11 semanas a mais). Estudos morfológicos mostraram que focos de células vacuoladas (células de gordura) podem se desenvolver de células de glicogênio e progressivamente evoluir para células mistas e neoplasia maligna hepática<sup>22</sup>.

Comparando os grupos 1 (15 semanas) e 3 (26 semanas), a esteatose foi mais evidente no último, onde a única variável foi o tempo (11 semanas). O fígado de animais senis pode apresentar degeneração, com áreas de esteatose, células mais claras, vacuolizadas e abalonadas, núcleos mais volumosos e de forma irregular<sup>25</sup>.

Neste estudo, o AOM causou lesões hepáticas pré-neoplásicas e neoplásicas proporcionalmente de acordo com a dose e o tempo de exposição, semelhante aos achados de Bird na carcinogênese colorretal. No entanto, tornam-se necessários mais estudos para fortalecer esses achados.

Em conclusão, no modelo de carcinogênese colorretal envolvendo ratos, as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas hepáticas aparecem e evoluem proporcionalmente ao tempo de exposição e à dose utilizada do AOM.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the hepatic effects of colonic carcinogenesis induced by azoxymethane at different doses and times of exposure in rats. **Methods:** Forty-four Wistar rats were divided into four groups. The animals were eight weeks at the beginning of the experiment. group 1 received 1.0ml of saline intraperitoneally once a week for two weeks. Group 2 received 15 mg/kg of azoxymethane intraperitoneally once a week for two weeks. These animals were killed at the 15th week of the experiment. The animals of group 3 received saline intraperitoneally once a week for two weeks. Group 4 animals received 20mg/kg of azoxymethane intraperitoneally once a week for two weeks. These animals were killed at the 26th week of the experiment. The fragments of liver tissue were stained with hematoxylin and eosin and evaluated microscopically. **Results:** Groups 1 and 2 differed significantly in relation to steatosis, no difference having been found between group 3 and group 4. However, in group 4 we observed pre-neoplastic lesions (foci of altered, clear, vacuolated, basophilic, amphophilic tigroid, oncocytic, small or acidophilus cells, spongiosis and peliosis) and neoplastic lesions (adenomas and colangiomas) containing atypical hepatocytes in between, not identified in group 3. **Conclusion:** In the model of colorectal carcinogenesis, preneoplastic and neoplastic hepatic lesions appear and evolve in proportion to the time of exposure and dose of azoxymethane.

**Key words:** Cervical neoplasms. Colorectal neoplasms. Biological markers of tumor. Azoxymethane. Fatty liver.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCa). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCa, 2009. [citado 20 ago 2012]. 98p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>
2. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neymar N, Aminou R, Howlander N, et al. Cancer statistics review 1975-2009 (Vintage 2009 population) [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009 [Update 2012 Aug 20]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/scri/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/scri/1975_2006/)
3. Santos Jr JCM. Câncer ano-retal: aspectos atuais II - câncer colorretal - fatores de riscos e prevenção. Rev Bras Coloproctol. 2007;27(4):459-73.
4. Castro LS, Corrêa JHS, editores. Tratamento Cirúrgico do câncer gastrointestinal. Rio de Janeiro: Leonaldson dos Santos Castro; 2005.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-67.
6. Bird RP. Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. Cancer Lett. 1995;93(1):55-71.

7. Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett.* 1987;37(2):147-51.
  8. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F, Benatti P, Marzona L, De Pol A. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. *Cell and crypt dynamics. Cell Prolif.* 2000;33(1):1-18.
  9. Bird RP, Good CK. The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:395-402.
  10. Matsuda Y, Toda M, Kato T, Kuribayashi K, Kakimi K. Fulminant liver failure triggered by therapeutic antibody treatment in a mouse model. *Int J Oncol.* 2006;29(5):1119-25.
  11. Bémeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Antioxidant and anti-inflammatory effects of mild hypothermia in the attenuation of liver injury due to azoxymethane toxicity in the mouse. *Metab Brain Dis.* 2010;25(1):23-9.
  12. Bannasch P, Enzmann H, Klimek F, Weber E, Zerban H. Significance of sequential cellular changes inside and outside foci of altered hepatocytes during hepatocarcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 1989;17(4 Pt 1):617-28.
  13. Bannasch P, Zerban H. Predictive value of hepatic preneoplastic lesions as indicators of carcinogenic response. *IARC Sci Publ.* 1992;(116):389-427.
  14. Bannasch P. Hormonal and hormone-like effects eliciting hepatocarcinogenesis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2001;39 Suppl 2:28-9.
  15. Nozaki T, Fujihara H, Watanabe M, Tsutsumi M, Nakamoto K, Kusuoka O, et al. Parp-1 deficiency implicated in colon and liver tumorigenesis induced by azoxymethane. *Cancer Sci.* 2003;94(6):497-500.
  16. Nishihara T, Baba M, Matsuda M, Inoue M, Nishizawa Y, Fukuhara A, et al. Adiponectin deficiency enhances colorectal carcinogenesis and liver tumor formation induced by azoxymethane in mice. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6473-80.
  17. Stopera SA, Davie JR, Bird RP. Colonic aberrant crypt foci are associated with increased expression of c-fos: the possible role of modified c-fos expression in preneoplastic lesions in colon cancer. *Carcinogenesis.* 1992;13(4):573-8.
  18. Caderni G, Femia AP, Giannini A, Favuzza A, Luceri C, Salvadori M, et al. Identification of mucin-depleted foci in the unsectioned colon of azoxymethane-treated rats: correlation with carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63(10):2388-92.
  19. Fiala ES. Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane. *Cancer.* 1977;40(5 Suppl):2436-45.
  20. Bannasch P, Nehrbass D, Kopp-Schneider A. Significance of hepatic preneoplasia for cancer chemoprevention. *IARC Sci Publ.* 2001;154:223-40.
  21. Bannasch P, Haertel T, Su Q. Significance of hepatic preneoplasia in risk identification and early detection of neoplasia. *Toxicol Pathol.* 2003;31(1):134-9.
  22. Bannasch P, Zerban H. Tumor of the liver. In: Turosov VS, Mohr U, editors. *Pathology of tumor in laboratory animals.* Lyons: IARC; 1990. p. 199-240.
  23. Dragan YP, Campbell HA, Xu XH, Pitot HC. Quantitative stereological studies of a 'selection' protocol of hepatocarcinogenesis following initiation in neonatal male and female rats. *Carcinogenesis.* 1997;18(1):149-58.
  24. Ito N, Imaida K, Asamoto M, Shirai T. Early detection of carcinogenic substances and modifiers in rats. *Mutat Res.* 2000;462(2-3):209-17.
  25. Gaglianone MC, Silva Netto CR, Sala MA, Lopes RA, Campos GM, Petenusci SO. Estudo morfológico do fígado de ratos durante o envelhecimento. *Rev Esc Farm Odontol Alfenas.* 1991;(13):91-100.
- Recebido em 15/06/2012  
Aceito para publicação em 12/08/2012  
Conflito de interesse: nenhum  
Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Cirurgia Programa de pós-graduação da Universidade Federal do Ceará e do Laboratório de Cirurgia Experimental (LABCEX), Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina.
- Como citar este artigo:**  
Burlamaqui IMB, Dornelas CA, Almeida PRC, Jamacaru FVF, Mota DMC, Mesquita FJC, Brito LA, Veras LB, Rodrigues LV. Repercussão hepática do azoximetano no modelo de carcinogênese colorretal. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2013;40(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**  
Idália Maria Brasil Burlamaqui  
E-mail: [idaliaburlamaqui87@hotmail.com](mailto:idaliaburlamaqui87@hotmail.com)