

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOLÓGICAS

JOÃO BATISTA DE CERQUEIRA

EFEITO DO LICOPENO E DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO NA  
PROLIFERAÇÃO E INDUÇÃO DE APOPTOSE EM CÉLULAS DE  
ORGANÓIDES DE PRÓSTATA HUMANA

Salvador

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JOÃO BATISTA DE CERQUEIRA

EFEITO DO LICOPENO E DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO NA  
PROLIFERAÇÃO E INDUÇÃO DE APOPTOSE EM CÉLULAS DE  
ORGANÓIDES DE PRÓSTATA HUMANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em parceria com o Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como parte do requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Morfológicas. Trabalho realizado no Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomateriais do ICS-UFBA.

Orientador: Prof. Dr. Radovan Borojevic  
Co-orientador: Prof. Dr. Vitor Antonio Fortuna.

Salvador  
2008

## TERMO DE APROVAÇÃO

JOÃO BATISTA DE CERQUEIRA

### EFEITO DO LICOPENO E DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO NA PROLIFERAÇÃO E INDUÇÃO DE APOPTOSE EM CÉLULAS DE ORGANÓIDES DE PRÓSTATA HUMANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ realizado em parceria com o Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Morfológicas.

Christina Maeda Takiya  
Professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Marilda de Souza Gonçalves  
Professora Adjunto da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

Maria Isabel Doria Rossi  
Professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Márcia Cury El-Cheikh  
Revisora e Suplente, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Radovan Borojevic  
Orientador, Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Vitor Antonio Fortuna  
Co-orientador, Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

João Batista de Cerqueira  
Mestrando

---

Salvador, 21 de fevereiro de 2008

## FICHA CATALOGRÁFICA

Cerqueira, João Batista de.  
Efeito do licopeno e do ácido acetil salicílico na proliferação e indução de apoptose em células de organóides de próstata humana / João Batista de Cerqueira.

Salvador, 2008.

129 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Radovan Borojevic.

Co-Orientador: Profa. Dr. Vitor Antonio Fortuna.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro / Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2008.

1. próstata; 2. apoptose; 3. proliferação; 4. AAS; 5. licopeno;  
6. organóides; 7. cultura tridimensional.

Dedico este trabalho a Zina, minha esposa e aos nossos filhos Ricardo, Livia e Laiz pela compreensão, apoio e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pela disposição e pela esperança.

Ao Professor Doutor Radovan Borojevic, pelo exemplo de sabedoria e dedicação à ciência, à educação e à vida.

Ao Professor Doutor Vitor Antonio Fortuna, pelo empenho, dedicação e firmeza que caracterizam sua atuação no ensino e na pesquisa.

Ao Professor Doutor Roberto Paulo, pela atuação empreendedora e exemplo de doação à educação e ao Instituto de Ciências da Saúde.

À Professora Doutora Fabiana Paim Rosa, pela competência e generosidade no desempenho de suas atividades.

Aos colegas urologistas Prof. Dr. Luiz Eduardo Café C. Pinto, Antonio José Santiago Lima, Antonio Luis Rosendo Guimarães, Benedicto Barretto de Oliveira e Sheldon Perrone de Menezes, pela ajuda na coleta de material, orientação e estímulo.

Ao patologista Dr. Bruno Cunha Pires, pelo processamento de lâminas histológicas, apoio e orientação.

Ao Professor Doutor Francisco Assis Ribeiro dos Santos, do Laboratório de Micromorfologia Vegetal da Universidade Estadual de Feira de Santana, pela orientação e disponibilidade na realização de microfotografias.

Ao Biólogo Reinaldo Campos Alves, do Laboratório de Taxonomia Vegetal da Universidade Estadual de Feira de Santana, pela disponibilidade na realização de microfotografias de imunofluorescência.

Aos colegas médicos e colaboradores do Hospital D. Pedro de Alcântara, na pessoa do Provedor Dr. Outran Sampaio Borges, pela ajuda aos pacientes e apoio para realização da pesquisa.

Aos colegas médicos e colaboradores da Casa de Saúde Santana, nas pessoas dos Drs. Ângelo Mário de Carvalho e Silva e Divaldo Cerqueira Santos, pela ajuda aos pacientes e apoio para realização da pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela contribuição que tiveram na minha formação.

Aos amigos do laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomaterias Marivaldo Néri dos Santos, Cristóvão dos Santos Vasconcelos e Cristina Mota Vasconcelos, pela amizade, eficiência, ajuda e torcida para o sucesso da pesquisa.

Às amigas farmacêuticas do laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomaterias Eliane Silva de Souza, Marcela Salles e Camila Carvalho, pela amizade e pelos auxílios prestados.

Ao colega de jornada Prof. Jorge Roberto Tavares Almeida, pelo ajuda e apoio nos momentos de dificuldades.

Aos irmãos Maria Lúcia, Maria Iranice, Terezinha Cerqueira, Adel Ruy e Dênio José, pelas contribuições, apoio e incentivo.

Aos pacientes, pela contribuição e generosidade.



O mesmo homem não passa em um mesmo rio por duas vezes. Ao voltar, nem o rio nem o homem serão os mesmos.

Heráclito IV a.C.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Taxa de incidência e variação do CaP no período de 1978 a 1992	18
Figura 2 Aumento da expectativa de vida	19
Figura 3 Ano 2002: taxa mundial de incidência e mortalidade por CaP	21
Figura 4 Ano 2002: taxa mundial estimada de prevalência em 5 anos do CaP	22
Figura 5 Modelo multifásico da carcinogênese	52
Figura 6 Modelo de progressão da neoplasia da próstata	53
Figura 7 Etapas da transformação do epitélio glandular prostático até neoplasia	54
Figura 8 Escore histológico de Gleason	58
Figura 9 Peça cirúrgica de HPB	73
Figura 10 Peça cirúrgica de CaP	73
Figura 11 Espécimes de tecido prostático	74
Figura 12 Processamento dos espécimes no LBTB	75
Figura 13 Cultura aderente com células prostáticas humanas	76
Figura 14 Cultura aderente com células de tecido prostático humano	76
Figura 15 Cultura aderente com células em dissociação para sub-cultivo	77
Figura 16 Cultura primária aderente de células prostáticas humanas	78
Figura 17 Cultura não aderente com organóides de tecido prostático humano	79
Figura 18 HPB: glândulas de tecido prostático	86
Figura 19 HPB: estroma de tecido prostático	86
Figura 20 HPB: dilatação cística de glândulas de tecido prostático	87
Figura 21 HPB: glândula cisticamente dilatada com <i>corpora amílacea</i>	87
Figura 22 HPB: células basais e lumbais de ácino prostático	87
Figura 23 HPB: membrana basal e células epiteliais de ácinos prostáticos	88
Figura 24 CaP: grau 1 de Gleason	88
Figura 25 CaP: grau 4 de Gleason	89
Figura 26 Cultura primária aderente: estrutura disfórmica	90
Figura 27 HPB: glândulas em organóide de tecido prostático	90
Figura 28 HPB: ácino em organóide de tecido prostático	91
Figura 29 HPB: estroma em organóide de tecido prostático	91
Figura 30 CaP grau 1 de Gleason em organóide de tecido prostático	92
Figura 31 CaP grau 4 de Gleason em organóide de tecido prostático	92
Figura 32 Cultura primária aderente: células com fenótipo fibroblastóide	93
Figura 33 Cultura primária aderente: células com fenótipo epitelióide	93
Figura 34 Cultura primária aderente: organóide de tecido prostático	94
Figura 35 Cultura primária aderente: organóide circundado por monocamada	94
Figura 36 Células totais de ácinos em organóides prostáticos antes da incubação	99
Figura 37 Células em apoptose em ácinos de O. prostáticos antes da incubação	99
Figura 38 Células totais de ácinos em organóides prostáticos após 48 horas de incubação	101
Figura 39 Células em apoptose em ácinos de organóides prostáticos após 48 de incubação	101

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Cultura primária aderente: evolução da celularidade de T 0 a T 2	96
Gráfico 2 Curva de crescimento nas cinco condições estudadas	96
Gráfico 3 Curva de proliferação	96
Gráfico 4 Organóides: células totais e em apoptose antes da incubação	99
Gráfico 5 Organóides: células totais e em apoptose após 48 horas de cultivo	100

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Incidência do CaP em estudos de autópsias e em clínica no Brasil	19
Tabela 2 Prevalência de HPB em autópsias	23
Tabela 3 Valores de referência do PSA total para homens europeu-caucasiano	38
Tabela 4 Valores de referência do PSA total para homens afro-descendentes	38
Tabela 5 Correlação entre faixa etária, incidência histológica e sintomatologia em portadores de HPB	48
Tabela 6 Classificação TNM	63
Tabela 7 Informação dos pacientes doadores de tecido para o experimento	72
Tabela 8 Proliferação de células de tecido prostático humano	95
Tabela 9 Organóides: células totais e em apoptose antes da incubação	98
Tabela 10 Organóides: células totais e em apoptose após 48 horas de cultivo	100

## LISTA DAS ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetil salicílico
ACTH	hormônio adenocorticotrófico
AINEs	antiinflamatórios não esteroidais
AIP	atrofia inflamatória proliferativa
ARA	<i>associated protein</i>
ASAP	proliferação atípica de pequenos ácinos
AUA	Associação Americana de Urologia
BSS	solução tampão salina balanceada com cálcio e magnésio
CaP	adenocarcinoma da próstata
CDK	quinase dependentes de ciclina
CMF	solução tampão salina sem cálcio e magnésio
COX-1	ciclooxigenase-1
COX-2	ciclooxigenase-2
DHT	diidrotestosterona
DNA	ácido dextroribonucléico
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
EUA	Estados Unidos da América
FNT	fator de necrose tumoral
GAG	glicosamino-glicanos
GF	<i>growth factor</i>
GST	glutation S-transferase
HDPA	Hospital D. Pedro de Alcântara
HPB	hiperplasia prostática benigna
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICB	Instituto de Ciências Biomédicas
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IGF-1	<i>insulina-like-1</i>
IGF- II	<i>insulin-like - II</i>
IGFBP-3	<i>IGF-binding protein 3</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INC	<i>National Cancer Institute(EUA)</i>
IPSS	Índice Internacional de Sintomas Prostáticos
KGF	<i>keratinocyte growth factor</i>
LABT	Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomateriais
LH	hormônio luteinizante
MPF	<i>M phase-promoting factor</i>
NIP	neoplasia intra-epitelial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGE2	prostaglandina E2
PGI2	prostaciclina
PIN	<i>intraepithelial neoplasia</i>
PSA	antígeno prostático específico
RA	receptor de andrógenos
RNA	ácido ribonucléico
RTUP	ressecção trasurretral da próstata

SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
<i>SERR</i>	<i>Surveillance, Epidemiolog, and Resutts</i>
SFB	soro fetal bovino
<i>SPF</i>	<i>S phase-promoting factor</i>
<i>SRC</i>	<i>steroid receptor coactivtors</i>
T	testosterona
TUNA	ablação por agulhas com uso de microondas transuretral
<i>TGF-<math>\alpha</math></i>	<i>transforming growth factor</i>
<i>TUNEL</i>	<i>terminal deoxyribonucleotidyl transferase mediated dUTP nick labeling</i>
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

## RESUMO

Cerqueira, João Batista de. Efeito do licopeno e do ácido acetil salicílico na proliferação e indução de apoptose em células de organóides de próstata humana. Dissertação de Mestrado do Programa em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

O efeito do licopeno e do ácido acetil salicílico na proliferação e indução de apoptose em células de organóides de próstata humana foi estudado através de cultura aderente e um novo modelo de cultivo tridimensional de organóides de neoplasias prostáticas humanas. No período de 120 dias foram coletadas espécimes de seis pacientes, quatro, com diagnóstico de obstrução infra-vesical secundária a HPB, submetidos à prostatectomia, e dois, com diagnóstico de CaP, estágio T1c, Gleason 3+3, submetidos à prostatectomia radical. De cada peça cirúrgica, após corte frontal, foi coletado um espécime com 0,5 cm de espessura que foi processado na capela com fluxo laminar e submetido à digestão enzimática para obtenção de células e organóides prostáticos. A avaliação da proliferação foi realizada através de cultura aderente plaqueando-se 20 poços com  $2,0 \times 10^4$  células. A curva de sobrevivência foi estabelecida com contagem das células incubadas com AAS, licopeno e controles, na câmara Neubauer, nos dias T0, T2, T5, T8 e T12. A apoptose das células epiteliais de organóides prostáticos em cultivo foram marcadas pelo método TUNEL e avaliadas, comparando-se a incidência no momento do plaqueamento dos organóides com a incidência após 48 horas de incubação com AAS, licopeno e controles. Houve proliferação das células prostáticas incubadas em cultura aderente com AAS, licopeno e controles, permitindo fazer a curva de sobrevivência. A incidência de apoptose foi de 3,89% em 1590 células epiteliais de 20 ácinos oriundos de organóides incubados com AAS, 3,82% de 1567 células epiteliais de 20 ácinos incubados com licopeno e de 2,81% de 1639 células epiteliais de 20 ácinos incubados somente com DMEM. O estudo demonstrou a viabilidade do modelo de cultivo tridimensional com organóides prostáticos que possibilita, *in vitro*, estudos farmacológicos em células de tecidos hiperplásicos e neoplásico de próstata humana. O modelo preserva, nos organóides, a cito-arquitetura do tecido prostático, possibilitando estudos morfológicos comparativos. Foram observadas diferenças quantitativas com menores índices de proliferação das células de hiperplasias e neoplasias prostáticas incubadas com ácido acetil salicílico e licopeno em comparação com os controles. Houve aumento de apoptose nas células epiteliais de ácinos de organóides, de hiperplasias e neoplasias prostáticas, de 26,4% quando incubadas com licopeno e, 27,8%, quando incubadas com ácido acetil salicílico.

Palavras-chave: próstata; apoptose; proliferação; AAS; licopeno; organóides; cultura tridimensional.

## ABSTRACT

Cerqueira, João Batista de. Effect of lycopene and aspirin in the proliferation and apoptois induction in cells of organoids of human prostate. Dissertation of Master's degree of the Program in Morphologic Sciences of the Institute of Biomedical Sciences from the Federal University of Rio de Janeiro, 2008.

The effect of lycopene and aspirin in the proliferation and apoptosis induction in cells of organoids of human prostate was studied through adherent culture and a new model of three-dimensional cultivation of organoids of neoplastic human prostatic. At the period of 120 days, specimens from six patient were collected, four with diagnosis of obstruction secondary BPH, submitted to prostatectomy, and two with diagnosis of prostate cancer, stage T1c, Gleason 3+3, submitted to radical prostatectomy. From each surgical piece, after front cut, a specimen was collected with 0.5 cm thickness and was processed under the laminar flow hood and submitted to enzymatic digestion, for obtaining cells and prostatic organoids. The evaluation of the proliferation was realized through adherent culture, plating 20 wells with  $2.0 \times 10^4$  cells. The survival curve was established counting the cells incubated with aspirin, lycopene and controls, on the camera Neubauer, at the days T0, T2, T5, T8 and T12. Apoptosis of the epithelial cells from prostatic organoids in cultivatur were labeled by the TUNEL method and quantified comparing the incidence at the moment of the plating of organoids with the incidence after 48 hours of incubation with aspirin, lycopene and controls. There was proliferation of the prostatic cells incubated in adherent culture with aspirin, lycopene and controls, allowing the survival curve. The apoptosis incidence was 3,89% of 1590 epithelial cells from 20 acini originating from the organoids incubated with aspirin, 3,82% of 1567 epithelial cells from 20 acini incubated with lycopene and 2,81% of 1639 epithelial cells from 20 acini only incubated with DMEM. The study demonstrated the viability of the three-dimensional model cultivation with prostatic organoids that makes possible, *in vitro*, pharmacologist studies in cells from hyperplastic and neoplastic tissue of human prostate. The model preserves in the organoids, the architecture of the prostatic tissue, making possible comparative morphologic studies. Quantitative differences were observed with smaller levels of proliferation of the hyperplasia and neoplastic prostatic cells incubated with aspirin and lycopene in comparison as the controls. There was increase of the apoptosis in the epithelial cells from acini of hyperplasia neoplastic prostatic organóides, 26.4%, when incubated with lycopene, and 27.8%, when incubated with aspirin.

Word-key: prostate; apoptosis; proliferation; aspirin; lycopene; organoids; three-dimensional culture.



## SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	17
<b>1.1 Epidemiologia</b>	<b>17</b>
1.1.1 Adenocarcinoma	18
1.1.2 Hiperplasia prostática benigna	23
<b>1.2 Estrutura anátomo-histofisiológica</b>	<b>24</b>
1.2.1 Anatomia	24
1.2.2 Embriologia	26
1.2.3 Histologia	27
1.2.4 Fisiologia	29
<b>1.3 Biologia celular</b>	<b>30</b>
1.3.1 Estroma	30
1.3.2 Matriz protéica	31
1.3.3 Membrana basal	32
1.3.4 Parênquima	32
1.3.5 Interação estroma-parênquima	34
<b>1.4 Órgão patológico</b>	<b>38</b>
1.4.1 Neoplasias	39
<b>1.5 Proliferações prostáticas benignas</b>	<b>43</b>
<b>1.6 Proliferações prostáticas pré-malignas e malignas</b>	<b>51</b>
1.6.1 Proliferação atípica de pequenos ácinos	53
1.6.2 Neoplasia Intra-epitelial	54
1.6.3 Adenocarcinoma	55
<b>1.7 Quimioprevenção</b>	<b>64</b>
1.7.1 Licopeno	65
1.7.2 Ácido Acetil Salicílico	68
<b>1.8 Objetivos</b>	<b>70</b>
1.8.1 Objetivo geral	70
1.8.2 Objetivos específicos	70
2.0 MATERIAL E MÉTODOS	72
<b>2.1 Casuística</b>	<b>72</b>
<b>2.2 Processamento e digestão do tecido prostático humano</b>	<b>74</b>
<b>2.3 Cultura primária aderente de células prostáticas humanas</b>	<b>75</b>
2.3.1 Efeito do licopeno e do ácido acetil salicílico sobre a proliferação de cultura primária aderente de células prostáticas humanas	77
<b>2.4 Cultura primária não aderente de organóides prostáticos humanos</b>	<b>79</b>
2.4.1 Efeito do licopeno e do AAS na indução de apoptose de células de organóides prostáticos em cultura primária não aderente	80
<b>2.5 Processamento histológico</b>	<b>81</b>
2.5.1 Desparafinização	81
<b>2.6 Marcação e identificação dos núcleos das células em apoptose</b>	<b>82</b>
<b>2.7 Contagem das células totais e em apoptose</b>	<b>83</b>
<b>2.8 Captura de imagem</b>	<b>83</b>
<b>2.9 Análise estatística</b>	<b>84</b>

3.0 RESULTADOS	85
<b>3.1 Morfologia do tecido prostático</b>	<b>85</b>
<b>3.2 Cultivo e morfologia de organóides de tecido prostático humano</b>	<b>89</b>
<b>3.3 Cultura aderente e morfologia de células prostáticas</b>	<b>93</b>
<b>3.4 Efeito do licopeno e do ácido acetil salicílico sobre a proliferação de cultura aderente de células prostáticas</b>	<b>95</b>
<b>3.5 Indução de apoptose em cultura tridimensional de organóides prostáticos</b>	<b>97</b>
4.0 DISCUSSÃO	102
<b>4.1 Considerações sobre modelos de pesquisa básicas aplicáveis aos estudos da biologia e patobiologia tecidual</b>	<b>102</b>
<b>4.2 Modelo de cultivo tridimensional com organóides prostáticos</b>	<b>104</b>
<b>4.3 Proliferação e apoptose de células prostáticas</b>	<b>105</b>
4.3.1 Proliferação em cultura aderente	106
4.3.2 Apoptose de células epiteliais de organóides	107
<b>4.4 Efeito de moléculas exógenas em células prostáticas in vitro</b>	<b>109</b>
4.4.1 Efeito do AAS	109
4.4.2 Efeito do licopeno	109
<b>4.5 Efeito de moléculas exógenas em hiperplasia e CaP</b>	<b>110</b>
4.5.1 Efeito do AAS	110
4.5.2 Efeito do licopeno	111
<b>4.6 Mecanismos potencialmente protetores de AAS e licopeno na hiperplasia e oncogênese em próstata: proposta de prevenção e acompanhamento de evolução da lesão</b>	<b>111</b>
5.0 CONCLUSÕES	113
6.0 PERSPECTIVAS	114
7.0 REFERÊNCIAS	115
<b>Apêndice 1</b>	
Termo de consentimento livre e informado	129

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)