



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

JOSIANE COSTA RODRIGUES DE SÁ

Comparação microscópica de glândulas sublinguais de cadáveres humanos e de pacientes desdentados portadores de tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais: estudo morfológico e morfométrico

**BAURU
2009**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

JOSIANE COSTA RODRIGUES DE SÁ

Comparação microscópica de glândulas sublinguais de cadáveres humanos e de pacientes desdentados portadores de tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais: estudo morfológico e morfométrico

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutor em Odontologia.

Área de Concentração: Estomatologia
Orientador: Prof. Dr. José Humberto Damante
Co-orientador: Prof. Dr. Rumio Taga

BAURU

2009

Sá, Josiane Costa Rodrigues de
Sa11c Comparação microscópica de glândulas sublinguais de cadáveres humanos e de pacientes desdentados portadores de tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais: estudo morfológico e morfométrico / Josiane Costa Rodrigues de Sá. – Bauru, 2009.
129p. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. José Humberto Damante
Co-orientador: Prof. Dr. Rumio Taga

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura do autor: _____

Data: ____/____/____

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 10/2006
Data: 03/04/2006

DADOS CURRICULARES

Josiane Costa Rodrigues de Sá

01 de agosto de 1974	Nascimento em Lins – SP
1993 - 1996	Curso de Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru – USP
1997-1999	Residência no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer - A. C. Camargo, no curso de especialização em Odontologia Oncológica
2001 - 2003	Curso de Pós-Graduação em Estomatologia, em nível de Mestrado, pela Faculdade de Odontologia de Bauru – USP
2005 - 2009	Curso de Pós-Graduação em Estomatologia, em nível de Doutorado, pela Faculdade de Odontologia de Bauru – USP
2008	Aprovação em concurso público para Oficial Dentista da Força Aérea Brasileira
Associações	CROSP – Conselho Regional de Odontologia de São Paulo SOBE – Sociedade Brasileira de Estomatologia

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais

Olavo Bilac Rodrigues de Sá e

Waith Costa Rodrigues de Sá

AGRADECIMENTOS

Em especial,

A **Deus** ...entrego, confio, aceito e agradeço.

À minha amada **família, meus pais** e meus irmãos **Estevan, José Olavo e Cláudia** e, suas respectivas famílias, por todo apoio.

Ao meu querido **Luan Henrique Segundo**, por ter estado ao meu lado.

Ao meu admirável orientador, **Professor Doutor José Humberto Damante**.
Meu eterno exemplo a ser seguido. Minha sincera e eterna gratidão.

Ao **Professor Doutor Rumio Taga**.

À **Professora Doutora Vanessa Soares Lara**.

À **Doutora Tânia Mary Cestari**.

À amiga **Prof^a. Carla Ruffeil Moreira**.

Ao **Professor Doutor José Roberto Pereira Lauris**.

Muito Obrigada!

À **Faculdade de Odontologia de Bauru**, na pessoa de seu diretor **Professor Doutor Luiz Fernando Pegoraro**.

À **Comissão de Pós-graduação**, na pessoa de sua coordenadora **Prof.^a. Dr.^a. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado**.

À **Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP**, pelo investimento através da Bolsa de Doutorado (05/60441-4).

Ao ex-Comandante da Divisão de Odontologia do Hospital Central da Aeronáutica **Ten Cel Dent José Alexandre Credmann Bottrel**.

Ao Comandante da Divisão de Odontologia do Hospital Central da Aeronáutica **Ten Cel Dent José Maceira Fernandez** e ao **Ten Cel Dent Rogério Oliveira de Souza**.

Ao meu chefe **Maj Dent Leonardo Guerra Maio Ribeiro** e à **Cap Dent Márcia Bertolossi Hirata**.

Aos professores e funcionários do Departamento de Estomatologia da FOB-USP (Disciplinas de Radiologia, Estomatologia e Cirurgia), **Prof. Dr. Luiz Eduardo Montenegro Chinellato, Prof.^a. Dr.^a. Ana Lúcia Álvares Capelozza, Prof.^a. Dr.^a. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen, Prof. Dr. Eduardo Sant'Ana, Prof. Dr. Osny Ferreira Júnior, Marília Gião, Roberto Ponce Salles, Elza Maria Cassalate, Fernanda Aparecida Daniel Cavalari, Josieli Aparecida Tripodi Farinha, Luciana Zanon Fontes Lozano, Alexandre Simões Garcia e Roque dos Santos**.

Aos professores e funcionários do Departamento de Ciências Biológicas da FOB-USP (Disciplina de Histologia e Embriologia) **Prof. Dr. Gérson Francisco de Assis, Prof. Dr. Gustavo Pompermaier Garlet, Beonildes Teresinha Ruiz Correia, Daniele Santi Ceolin, Patrícia de Sá Mortagua Germino e Aldivina da Silva**.

Aos **funcionários da Biblioteca** e da **Secretaria de Pós-Graduação**, por estarem sempre dispostos a ajudar.

A **todos os professores e funcionários** da FOB-USP.

Aos amigos do curso de Pós-graduação (Doutorado), **Etienne Munoz, Melissa Rodrigues de Araújo, Marcelo Zanda** e **Renato Yaedú**, pela agradável convivência.

Aos meus grandes e queridos amigos **Ruth Romano Previdello, Yulli Cristina Maeda, Marta da Cunha Lima** e **Renato Costa Franco Baldan**, pela amizade e confiança.

Aos amigos **Renata Cordeiro Teixeira, Cássia Maria Fisher Rubira** e **Moacyr Tadeu Vicente Rodrigues**.

Aos **alunos** e **pacientes** dos cursos de graduação e pós-graduação da FOB-USP.

Aos **pacientes** e **cadáveres**, sem os quais este e outros estudos não teriam sido possíveis.

E... a **todos** que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho.

Obrigada !

“Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade;

outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade;

outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe;

outras, para serem edificadas, e isso é prudência;

outras, para edificarem os outros, e isso é caridade.”

S. Tomás de Aquino

RESUMO

O soalho da boca de alguns pacientes desdentados parciais ou totais pode apresentar tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais que dificultam a adaptação de próteses totais ou parciais, às vezes requerendo tratamento cirúrgico. Erroneamente, estas tumefações têm sido atribuídas à hiperplasia glandular. Alterações decorrentes do envelhecimento têm sido aventadas como possível causa, mas a etiopatogenia continua incerta. Na busca de explicar a causa das tumefações do soalho da boca de desdentados, foi elaborada a presente pesquisa. Foram comparadas microscopicamente as glândulas sublinguais de cadáveres humanos com glândulas removidas em tratamento cirúrgico pré-protético das tumefações do soalho da boca de desdentados. Estudo morfológico e morfométrico foram realizados em indivíduos de idades cronológicas semelhantes. Os resultados foram analisados com nível de significância de 5%. No estudo morfológico foram analisados: atrofia acinar ($p=0,758$), autólise acinar ($p=0,014$), infiltrado mononuclear focal ($p=1,000$) e difuso ($p=0,142$), substituição do parênquima por tecido fibroso ($p=0,547$), substituição do parênquima por tecido adiposo ($p=0,547$), extravasamento de muco focal ($p=0,192$) e difuso ($p=0,758$) e oncocitose ($p=0,883$). As variáveis ductos e/ou estruturas ductiformes ($p=1,000$) e vasos sangüíneos congestos ($p=0,043$) foram classificadas em ausentes e presentes. Morfometricamente foi determinada a densidade de volume de ácinos ($p=0,752$), ductos ($p=0,444$), estroma ($p=0,209$) e tecido adiposo ($p=0,794$). A análise dos resultados mostrou diferença estatisticamente significativa para os aspectos microscópicos autólise ($p=0,014$) e vasos sanguíneos congestos ($p=0,043$). As características microscópicas das glândulas sublinguais nas tumefações do soalho da boca de desdentados retratam o processo normal de envelhecimento das glândulas salivares. Concluiu-se que nas tumefações do soalho da boca de pacientes desdentados as glândulas sublinguais não são patológicas.

Palavras-chave: Glândulas salivares humanas. Glândula sublingual. Morfometria.

ABSTRACT

Microscopic comparative study of human cadaver sublingual glands and mouth floor enlargements related to the sublingual glands in edentulous patients: morphological and morphometric analysis

Mouth floor enlargements related to sublingual glands in edentulous or partially edentulous patients may be present, impairing denture fitting. Sometimes surgical treatment is needed. Erroneously, these enlargements have been attributed to glandular hyperplasia. Changes due to aging process have been suggested as a possible cause but the etiopathogenesis continues uncertain. The aim of the study was to explain the cause of mouth floor enlargements in edentulous patients. Human sublingual glands from necropsies and glands removed in pre-prosthetic surgical treatment of mouth floor enlargements in edentulous patients were microscopically compared. Morphological and morphometric studies were performed in individuals of similar chronological ages. Results were analyzed with significance set for $p \leq 0,05$. The morphological study analyzed: acinar atrophy ($p=0,758$), acinar autolysis ($p=0,014$), focal ($p=1,000$) and diffuse mononuclear infiltrate ($p=0,142$), replacement of parenchyma by fibrous tissue ($p=0,547$), replacement of parenchyma by adipose tissue ($p=0,547$), focal ($p=0,192$) and diffuse mucus overflow ($p=0,758$) and oncocytosis ($p=0,883$). The variables ducts and/or duct-like structures ($p=1,000$) and congested blood vessels ($p=0,043$) were classified in absent and present. The volumes densities of acini ($p=0,752$), ducts ($p=0,444$), stroma ($p=0,209$) and adipose tissue ($p=0,794$) were determined by the morphometric study. The results showed statically significant difference to the microscopic aspects: autolysis ($p=0,014$) and congested blood vessels ($p=0,043$). The microscopic aspects of the sublingual glands in mouth floor enlargements in edentulous patients revealed the normal aging process of the salivary glands. Concluding, the sublingual glands in mouth floor enlargements in edentulous patients are not pathological glands.

Key words: Human salivary glands. Sublingual gland. Morphometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Aspectos clínicos de uma tumefação do soalho da boca relacionada à glândula sublingual em paciente desdentado. (A) Com a movimentação da língua a tumefação do soalho protui sobre o rebordo alveolar edêntulo. (B) A tumefação afastada com a espátula permite a inspeção do rebordo alveolar 43
- Figura 2 - Secções transversais durante a macroscopia de espécime contendo glândula sublingual e soalho da boca 56
- Figura 3 - Esquema demonstrando a casualização dos campos microscópicos 60
- Figura 4 - Determinação da densidade de volume de cada estrutura pela contagem de pontos. Esquema ilustrativo 60
- Figura 5 - Lóbulo de glândula sublingual com ácinos mucosos de aspecto normal, foco de infiltrado mononuclear (*) e ducto intralobular (seta). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.) 63
- Figura 6 - Lóbulo de glândula sublingual com moderada atrofia dos ácinos, em meio à substituição moderada do parênquima por tecido fibroso. TSBRGS, mulher, 48 anos. (H.E.) 63
- Figura 7 - Lóbulo de glândula sublingual com ácinos atróficos (*), substituição do parênquima por tecido fibroso e presença de estruturas ductiformes (seta). Ácino atrófico em transição para estrutura ductiforme ainda apresentando células acinares (♦). TSBRGS, mulher, 48 anos. (H.E.) 65
- Figura 8 - Infiltrado mononuclear em glândula sublingual (*) e vasos sanguíneos congestos (seta). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.) 65
- Figura 9 - Glândula sublingual com atrofia acinar, substituição por tecido adiposo (*) e tecido fibroso, infiltrado mononuclear (IM) e vasos sanguíneos congestos (seta). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.) 67

Figura 10 - Oncocitose (*) em células ductais da glândula sublingual. TSBRGS, mulher, 69 anos. (H.E.)	67
Figura 11 - Autólise acinar (*). Cadáver, homem, 49 anos. (H.E.)	69
Figura 12 - Extravasamento de muco difuso (*) em glândula sublingual. Cadáver, mulher, 63 anos. (H.E.)	69
Figura 13 - Lóbulo de sublingual com intensa atrofia dos ácinos, presença de ductos e/ou estruturas ductiformes e substituição intensa do parênquima por tecido fibroso. TSBRGS, mulher, 59 anos (H.E.)	71
Figura 14 - Ácinos mucosos e mistos de glândula sublingual com aspecto de normalidade (*). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)	71
Figura 15 - Ducto excretor interlobular normal de glândula sublingual (*). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)	73
Figura 16 - Células adiposas (*) entre ácinos atróficos e estruturas ductiformes (seta) da glândula sublingual. TSBRGS, mulher, 59 anos. (H.E.)	73
Figura 17 - Lóbulo de glândula sublingual com área de ácinos ausentes e intensa substituição por tecido conjuntivo (*). TSBRGS, mulher, 63 anos. (H.E.)	87
Figura 18 - Lóbulo de glândula sublingual com área de substituição por tecido conjuntivo contendo apenas ductos e/ou estruturas ductiformes (*). TSBRGS, mulher, 63 anos. (H.E.)	87
Figura 19 - Lóbulo de glândula sublingual com intensa substituição por tecido conjuntivo fibroso contendo principalmente ductos e/ou estruturas ductiformes (*). Cadáver, mulher, 74 anos. (H.E.)	89
Figura 20 - Lóbulo de glândula sublingual com intensa substituição por tecido conjuntivo fibroso e adiposo contendo apenas vestígios de parênquima (*). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.)	89

Figura 21 - Lóbulo de glândula sublingual com ácinos atróficos (seta) em meio a ácinos normais (*). TSBGRGS, mulher, 59 anos. (H.E.)	91
Figura 22 - Glândula sublingual com ácinos atróficos e retenção de muco em ducto dilatado (*). Cadáver, mulher, 63 anos. (H.E.)	91
Figura 23 - Infiltrado inflamatório mononuclear focal, periductal (IM). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)	93
Figura 24 - Valores médios da densidade de volume dos componentes glandulares nos dois grupos estudados	95
Figura 25 - Valores médios da densidade de volume de parênquima e estroma total nos dois grupos estudados	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Escala de conversão do somatório dos escores iniciais de cada um dos 3 cortes microscópicos, de cada glândula estudada	58
TABELA 2 -	Esquema de conversão de escores para a variável microscópica “atrofia acinar”	58
TABELA 3 -	Esquema de conversão de escores para a variável ductos e/ou estruturas ductiformes	59
TABELA 4 -	Comparação entre os dois grupos pesquisados para as variáveis microscópicas com escores variando de 0 a 3	78
TABELA 5 -	Comparação entre os dois grupos pesquisados para as variáveis ductos/estruturas ductiformes e vasos sanguíneos congestos	79
TABELA 6 -	Distribuição dos diferentes graus de atrofia acinar nos dois grupos pesquisados	80
TABELA 7 -	Quantidade de ductos e/ou estruturas ductiformes nos dois grupos pesquisados	80
TABELA 8 -	Distribuição dos diferentes graus de infiltrado mononuclear focal nos dois grupos pesquisados	81
TABELA 9 -	Distribuição dos diferentes graus de infiltrado mononuclear difuso nos dois grupos pesquisados	81
TABELA 10 -	Distribuição dos diferentes graus de substituição por tecido fibroso nos dois grupos pesquisados	83
TABELA 11 -	Distribuição dos diferentes graus de substituição por tecido adiposo nos dois grupos pesquisados	83
TABELA 12 -	Distribuição dos diferentes graus de oncocitose nos dois grupos pesquisados	84
TABELA 13 -	Ausência ou presença de vasos sanguíneos congestos nos dois grupos pesquisados	84
TABELA 14 -	Distribuição dos diferentes graus de autólise acinar nos dois grupos pesquisados	85

TABELA 15 - Distribuição dos diferentes graus de extravasamento focal de muco nos dois grupos pesquisados	85
TABELA 16 - Distribuição dos diferentes graus de extravasamento difuso de muco nos dois grupos pesquisados	86
TABELA 17 - Densidades médias de volume das variáveis estudadas, erro padrão das médias, desvios padrão	96
TABELA 18 - Densidades médias de volume de parênquima e estroma total, erro padrão das médias, desvios padrão	97

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	35
2	REVISÃO DE LITERATURA	39
2.1	ANATOMIA E HISTOLOGIA DA GLÂNDULA SUBLINGUAL	41
2.2	TUMEFACÇÕES DO SOALHO DA BOCA RELACIONADAS À GLÂNDULA SUBLINGUAL EM PACIENTES DESDENTADOS (TSBRGS)	43
3	PROPOSIÇÃO	49
4	MATERIAL E MÉTODOS	53
4.1	AMOSTRA	55
4.2	PROCEDIMENTOS HISTOLÓGICOS	56
4.3	ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOLÓGICO (HISTOLÓGICO)	57
4.4	ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOMÉTRICO	59
4.4.1	Casualização dos campos microscópicos	59
4.4.2	Sistema-teste utilizado nas avaliações morfométricas	60
4.4.3	Determinação da densidade de volume (Vvi) de cada componente glandular	61
4.4.4	Critérios adotados nas quantificações	61
4.5	ANÁLISE DOS RESULTADOS	62
4.5.1	Estudo microscópico morfológico (histológico)	62
4.5.2	Estudo microscópico morfométrico	62
5	RESULTADOS	75
5.1	ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOLÓGICO (HISTOLÓGICO)	77
5.1.1	Atrofia acinar	79
5.1.2	Ductos e/ou estruturas ductiformes	80
5.1.3	Infiltrado mononuclear	80
5.1.4	Substituição do parênquima por tecido fibroso e/ou adiposo	82
5.1.5	Oncocitose	83
5.1.6	Vasos sanguíneos congestos	84
5.1.7	Autólise acinar	84

5.1.8	Extravasamento de muco	85
5.2	ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOMÉTRICO	95
5.2.1	Densidade de volume	95
5.2.2	Densidade de volume de parênquima e de estroma total	96
6	DISCUSSÃO	99
6.1	DA AMOSTRA	101
6.2	DA METODOLOGIA	101
6.3	DOS CRITÉRIOS ADOTADOS	103
6.4	DOS RESULTADOS	104
6.5	DA MORFOLOGIA DAS TSBGRS EM PACIENTES DESDENTADOS COM A LITERATURA	107
6.6	CONSIDERAÇÕES SOBRE A ETIOPATOGENIA DAS TSBGRS	109
6.7	DA NOMENCLATURA	110
7	CONCLUSÃO	113
	REFERÊNCIAS	117
	APÊNDICES	123
	ANEXOS	127



1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Das três glândulas salivares maiores, a glândula sublingual é a menor e localiza-se logo abaixo da mucosa que reveste o soalho da boca. Também é a menos estudada. Tumefações não neoplásicas de glândulas salivares maiores podem estar associadas com algumas condições sistêmicas como diabete melito, alcoolismo, amiloidose, sarcoidose, Síndrome de Sjögren, mixoedema, bulimia e má nutrição (FULOP, 1989; CAWSON; BINNIE; EVESON, 1995; TAGAWA *et al.*, 1996; NEVILLE *et al.*, 2002). Fatores locais como sialoadenites, sialolitíase, sialoses e lesão linfoepitelial benigna também podem causá-las (CAWSON; BINNIE; EVESON, 1995; NEVILLE *et al.*, 2002), assim como algumas drogas (BOSCH *et al.*, 1986; TAGAWA *et al.*, 1996).

Pacientes desdentados parciais ou totais podem apresentar tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual (TSBRGS) que muitas vezes dificultam a adaptação de próteses inferiores, ocasionalmente necessitando de tratamento cirúrgico (CAMPOS, 1996; MANDEL; ROMAO, 2004; IWAKI FILHO *et al.*, 2006).

Poucos estudos foram realizados com o objetivo de esclarecer a etiologia dessas tumefações e, a terminologia é imprópria. Muito se desconhece sobre o tema apesar de várias hipóteses etiopatogênicas aventadas (CAMPOS, 1996; MANDEL; ROMAO, 2004; IWAKI FILHO *et al.*; 2006; DOMANESCHI *et al.*, 2007). Elas já foram atribuídas a variações normais do soalho da boca, resultantes da reabsorção do rebordo alveolar (CASTRO, 1995) ou decorrentes do processo de envelhecimento geral das glândulas salivares (IWAKI FILHO *et al.*, 2006). CAMPOS, em 1996, as descreveu como hiperplasia das glândulas sublinguais, relacionando-as com a ausência de dentes posteriores inferiores. Hiperplasia serosa adenomatóide foi a denominação dada por TAGAWA *et al.* (1996), tumefação ou hipertrofia da glândula sublingual por MANDEL e ROMAO (2004), tumefação do soalho da boca relacionada à glândula sublingual de pacientes desdentados totais ou parciais por IWAKI FILHO *et al.* (2006) e hiperplasia idiopática da glândula sublingual em desdentados totais ou parciais por DOMANESCHI *et al.* (2007).

Microscopicamente, o quadro tem sido descrito basicamente como: atrofia acinar, aumento de estruturas ductiformes e substituição do parênquima glandular por tecido fibroso e adiposo (IWAKI FILHO *et al.*, 2006). Quadro semelhante foi descrito por AZEVEDO *et al.* (2005) e MOREIRA *et al.* (2006) para glândulas sublinguais de cadáveres humanos como resultado do envelhecimento fisiológico do órgão. MOREIRA *et al.* (2006) adicionaram aos achados existentes a diminuição de volume total das glândulas sublinguais com a idade, contrariando o aparente aumento de volume nas tumefações.

A entidade descrita merece ser considerada entidade nosológica, ou seja, ser mencionada nos livros de textos sobre glândulas salivares (IWAKI FILHO *et al.*, 2006). Por outro lado, a depender do conhecimento de sua etiopatogenia, poderia constar entre as variações normais da anatomia do soalho da boca. Nem mesmo se sabe se a glândula não é normal e sua aparente participação é falsa, resultando o processo, de uma adaptação morfofuncional entre a mucosa, o soalho, o músculo milo-hióideo e o rebordo alveolar nos desdentados. Como se percebe, há espaço para novas investigações.



2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA DA GLÂNDULA SUBLINGUAL

A glândula sublingual é a menor das três glândulas salivares maiores e está situada sob a mucosa do soalho da boca, lateral e inferiormente à língua. Localiza-se próximo à superfície medial da mandíbula que, nesta área, apresenta uma depressão tênue denominada de fóvea sublingual. Corresponde a uma massa longa, resiliente, recoberta por membrana mucosa fina, com formato de amêndoa, achatada no sentido transversal e ligeiramente afilada nas extremidades; sua porção anterior é mais larga e profunda. Tem peso aproximado de 3g, comprimento de 35 a 45 mm, coloração cinzento-amarelada no cadáver e rosa-creme em atividade funcional (DUBRUL, 1991; FIGÚN, GARINO, 1994).

A maior parte da glândula, que forma sua porção lateral e inferior, drena para o ducto sublingual maior (Bartholin). Os ductos sublinguais menores, que se abrem na crista da eminência sublingual no soalho da boca, são também conhecidos como ductos de Rivinus (DUBRUL, 1991).

É uma glândula exócrina formada por lobos separados entre si por septos de tecido conjuntivo. Por sua vez, os lobos são também divididos em lóbulos por septos menores de tecido conjuntivo. Os vasos e nervos chegam e penetram no órgão através destes septos. Os ductos glandulares são divididos em intralobulares (estriado e intercalar), interlobulares (excretor) e interlobares (excretor). O sistema de ductos intralobulares é pouco desenvolvido. Os ductos intercalares são compostos primariamente por células cúbicas baixas na forma de túbulos e estão ligados aos ductos estriados, que são extremamente curtos. Vários ductos intercalares se unem para formar um ducto estriado, que é revestido por células cuboidais a colunares. Os ductos estriados drenam para os ductos excretores (interlobulares) (DI FIORE, MANCINI, DE ROBERTIS, 1971).

Os ductos excretores são revestidos inicialmente por células colunares simples e, à medida que aumentam seu calibre, por células colunares pseudoestratificadas, e, finalmente, por células colunares estratificadas. A sua

porção extraglandular termina como tubos revestidos por epitélio pavimentoso estratificado contínuo ao epitélio da boca (COLBY, KERR, ROBINSON, 1961).

O aumento de ductos com a idade é amplamente descrito na literatura (SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; DRUMMOND, CHISHOLM, 1984; SCOTT, FLOWER, BURNS, 1987; DAYAN *et al*, 2000; VERED *et al*, 2000; TAKAHASHI *et al.*, 2002; AZEVEDO *et al.*, 2005, MOREIRA *et al.*, 2006). Parece que esse fenômeno representa o processo final da atrofia de um ácino (SCOTT, 1977b; SCOTT, FLOWER, BURNS, 1987) e, por não garantir que sejam verdadeiros ductos, os autores preferem denominá-los estruturas ductiformes.

A glândula sublingual é uma glândula mista com predominância mucosa. As células secretoras mucosas produzem um muco viscoso rico em polissacarídeos sulfatados e as células serosas secretoras de um produto aquoso rico em glicoproteínas sulfatadas (DI FIORE, MANCINI, DE ROBERTIS, 1971). Elas se organizam em forma de ácinos ou peças terminais secretoras na extremidade dos ductos intercalares. Cada ácino é limitado por uma membrana basal distinta (PADYKULA, 1981).

Três tipos de ácinos estão presentes na glândula sublingual humana: ácinos mucosos, serosos e mistos. Os ácinos mucosos são compostos por células triangulares circularmente arranjadas, delimitando um lúmen. Os núcleos destas células apresentam-se achatados na região celular basal e o citoplasma mostra-se vacuolizado e praticamente incolor, quando corado com hematoxilina-eosina. Os ácinos serosos, presentes em pequena quantidade nesta glândula, exibem células com núcleos esféricos e grandes, ocupando o terço basal e o citoplasma contendo grânulos de zimogênio eosinofílicos. Os ácinos mistos, abundantes, geralmente consistem de uma unidade mucosa parcialmente circundada por células serosas (COLBY, KERR, ROBINSON, 1961). Há variação na proporção entre os tipos de ácinos dependendo da região da glândula (PADYKULA, 1981).

2.2 TUMEFACÇÕES DO SOALHO DA BOCA RELACIONADAS À GLÂNDULA SUBLINGUAL EM PACIENTES DESDENTADOS (TSBRGS)

Algumas condições sistêmicas podem estar associadas com tumefacções não neoplásicas de glândulas salivares maiores, como: diabetes melito, alcoolismo, amiloidose, sarcoidose, Síndrome de Sjögren, mixoedema, bulimia e má nutrição (FULOP, 1989; CAWSON, BINNIE, EVESON, 1995; NEVILLE *et al.*, 2002; TAGAWA *et al.*, 1996). Elas também podem ocorrer em consequência a fatores locais, como sialoadenites, sialolitíases, sialoses e lesão linfoepitelial benigna (CAWSON, BINNIE, EVESON, 1995; NEVILLE *et al.*, 2002) ou serem induzidas por drogas (BOSCH *et al.*, 1986; TAGAWA *et al.*, 1996).

O soalho da boca de alguns pacientes desdentados parciais ou totais pode apresentar tumefacções relacionadas às glândulas sublinguais (Figura 1) que dificultam a adaptação de próteses, às vezes necessitando tratamento cirúrgico (DAMANTE *et al.*, 1999; IWAKI FILHO *et al.*, 2006). Elas não estão relacionadas com nenhuma das afecções acima mencionadas. Na literatura, há quem classifique tais tumefacções clínicas como variações normais, resultantes apenas da reabsorção do rebordo alveolar após a perda dos dentes posteriores (CASTRO, 1995).

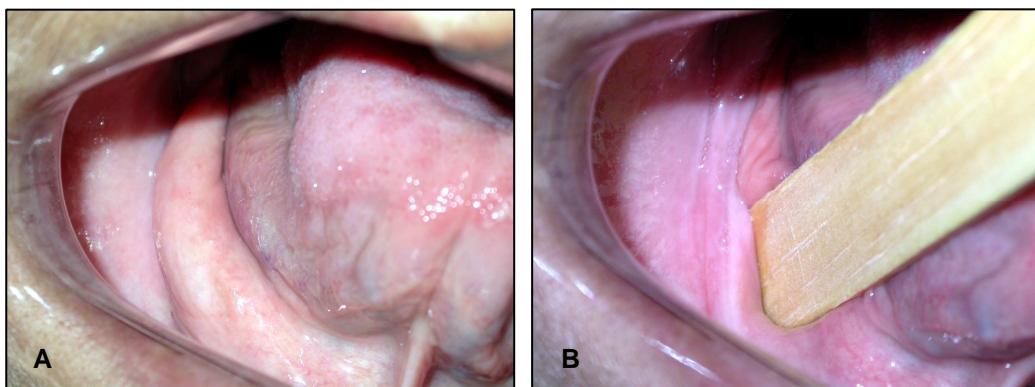


Figura 1 - Aspectos clínicos de uma tumefacção do soalho da boca relacionada à glândula sublingual em paciente desdentado. (A) Com a movimentação da língua a tumefacção do soalho protui sobre o rebordo alveolar edêntulo. (B) A tumefacção afastada com a espátula permite a inspeção do rebordo alveolar

CAMPOS (1996), em estudo inédito, descreveu estas tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual em pacientes desdentados como entidades patológicas, denominando-as de “hiperplasia das glândulas sublinguais”. Foram relatados 12 casos de pacientes de ambos os gêneros, entre 26 e 67 anos de idade. Os indivíduos apresentavam tumefações sublinguais uni ou bilaterais, assintomáticas, que protruíam do soalho da boca, macias à palpação e recobertas por mucosa normal. O tempo de evolução era desconhecido. Fatores locais foram descartados como possíveis causas. Todas as hiperplasias estavam associadas com perda total ou parcial de dentes posteriores inferiores. Desta forma, o autor sugeriu que as ausências dentárias teriam contribuição no surgimento das hiperplasias, já que não conseguiu relacioná-las com nenhuma outra causa mais específica.

No mesmo ano, TAGAWA *et al.* (1996) observaram uma massa no soalho da boca de uma mulher de 65 anos de idade, com vários anos de evolução, diagnosticada como “hiperplasia serosa adenomatóide da glândula sublingual”. O exame microscópico demonstrou que a lesão era composta por múltiplos ácinos mucosos e serosos normais, porém estes predominando em relação aos primeiros, numa proporção de 7 para 1. Hiperplasia adenomatóide de glândulas salivares menores tem sido descrita; traumatismo local crônico provocado por próteses e tabagismo foram aventados como possíveis fatores importantes no seu desenvolvimento (ARAFAT, BRANNON, ELLIS, 1981; BUCHNER *et al.*, 1991). Porém, neste caso, a paciente não usava prótese e não era fumante. Entretanto, sua história médica revelou consumo de nifedipina durante 10 anos para controle de hipertensão arterial. Esse bloqueador dos canais de sódio foi descrito por BOSCH *et al.* (1986) como causador de aumento volumétrico agudo das glândulas parótidas. A nifedipina não pôde ser descartada pelos autores como possível causadora da hiperplasia serosa adenomatóide da glândula sublingual.

De acordo com a literatura, vários nomes são dados para o que parece ser a mesma lesão, ou seja, tumefação que protrui do soalho da boca de pacientes desdentados inferiores totais ou parciais, recobertas por mucosa normal, macia à palpação e assintomática. Um caso com características clínicas semelhantes foi diagnosticado microscopicamente como sialoadenite esclerosante crônica (FLAITZ, 2001). A paciente de 57 anos procurou tratamento porque a lesão a impossibilitava

de usar uma prótese parcial inferior. O tratamento consistiu em remoção parcial da tumefação e da glândula sublingual.

Essa tumefação ou “hipertrofia” da glândula sublingual foi definida por MANDEL e ROMAO (2004) como uma lesão inócua, assintomática que tende a proliferar em áreas desdentadas, geralmente mal diagnosticada como entidade patológica. O reconhecimento dessas tumefações evitaria preocupações, diagnósticos errôneos e cirurgias desnecessárias. Em alguns casos, porém, a remoção cirúrgica pode ser necessária para a colocação de próteses. Cinco casos foram descritos, 4 mulheres e 1 homem, com idades variando entre 48 e 61 anos, desdentados inferiores totais e parciais. Segundo os autores, essa condição pode ser observada com frequência pelos cirurgiões-dentistas. Nenhum fator etiológico pôde ser identificado ainda, pode-se apenas suspeitar de que a ausência de dentes inferiores posteriores tenha importante papel no seu desenvolvimento.

Análise clínica e histopatológica das tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual em pacientes desdentados, parciais ou totais, foram realizadas por IWAKI FILHO *et al.* (2006). Os autores propuseram estabelecer a epidemiologia destas tumefações, considerando idade cronológica, gênero, raça e lado de ocorrência. Foram obtidas vinte e quatro peças contendo glândulas sublinguais de dezenove pacientes (15 do gênero feminino e 4 do masculino, com idades variando de 48 a 74 anos) no período entre 1985 e 1999. O tratamento cirúrgico teve razões protéticas ou parafuncionais. Apesar do alterado aspecto clínico do soalho da boca, seis glândulas foram consideradas microscopicamente normais. Nas 18 glândulas restantes foram observadas as seguintes alterações: atrofia acinar, aumento no número de ductos e/ou estruturas ductiformes e fibrose intersticial, retenção de muco intraductal, discreto infiltrado mononuclear, diminuição do tecido linfóide, infiltração de tecido adiposo e oncocitose. As tumefações ocorreram principalmente em mulheres após a quarta década de vida, sempre associadas com ausência de dentes posteriores inferiores. O autor especulou sobre a etiologia, que julgou multifatorial com ênfase no processo de envelhecimento das glândulas sublinguais. Finalmente, pelas características clínicas e microscópicas das tumefações do soalho da boca em desdentados, o autor sugeriu que elas fossem reconhecidas como entidade nosológica, ou seja, deveriam aparecer nas classificações das afecções das glândulas salivares.

Em 2007, DOMANESCHI *et al.*, propuseram determinar os possíveis fatores etiológicos associados com o desenvolvimento da “hiperplasia idiopática da glândula sublingual”. Cinquenta pacientes desdentados totais ou parciais foram divididos em 2 grupos: grupo 1 (pacientes com hiperplasia da glândula sublingual uni ou bilateral, 10 homens e 15 mulheres, idade média de 61,4 anos) e grupo 2 (pacientes sem lesão, 10 homens e 15 mulheres, idade média de 57,8 anos). Foram investigados: uso de prótese, medicação sistêmica, doenças sistêmicas, tabagismo, consumo de álcool e xerostomia. Pacientes do grupo 1 também foram avaliados com radiografia oclusal de mandíbula e em 6 deles foi realizada biópsia incisional para avaliação histopatológica. O exame radiográfico não detectou nenhum cálculo salivar; a microscopia revelou presença de sialoadenite crônica em 4 espécimes e tecido glandular normal em dois, o que suporta a natureza benigna da condição que não requer tratamento, ao menos que necessário para melhor adaptação protética. A investigação etiológica não encontrou nenhum fator sistêmico ou local significativo associado com o desenvolvimento da hiperplasia idiopática da glândula sublingual. A ausência dos dentes posteriores inferiores permanece como o único fator predisponente conhecido, fortemente associado a essa condição.

Como o processo de envelhecimento da glândula sublingual foi aventado como um possível fenômeno que poderia explicar o que acontece, de fato, com a glândula sublingual relacionada às tumefações do soalho da boca de pacientes desdentados, vale a pena abordarmos os dois estudos que caracterizaram o processo de envelhecimento nas glândulas sublinguais humanas.

Em 2005, AZEVEDO *et al.* realizaram um estudo histológico descritivo ressaltando os efeitos do envelhecimento nas glândulas salivares sublinguais humanas, relacionando-os com o gênero e com a idade. Cento e oitenta e seis glândulas sublinguais humanas foram coletadas durante necropsias, junto ao Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC), na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Critérios de exclusão envolveram quaisquer condições patológicas em vida que pudessem influenciar a histologia glandular “post mortem”. (SCOTT, 1977a). Os indivíduos foram distribuídos em três grupos etários: I (0-30 anos); II (31-60 anos) e III (61-92 anos). O material foi analisado microscopicamente e os achados histológicos foram: 1) atrofia acinar, 2) ductos e/ou estruturas ductiformes, 3) infiltrado mononuclear, 4) substituição do parênquima por tecido

fibroso e/ou adiposo, 5) oncocitose e 6) vasos sangüíneos congestos. O envelhecimento da glândula sublingual foi considerado marcante, tendo início com a atrofia acinar, seguido do aumento do número de ductos e/ou estruturas ductiformes, resultando na substituição do parênquima por tecidos adiposo e/ou fibroso. Outras observações incluíram a mudança do infiltrado mononuclear de focal para difuso e o aumento da oncocitose e de vasos sangüíneos congestos com a idade. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre gêneros.

Como continuidade do estudo acima referido, MOREIRA *et al.* (2006), avaliaram as modificações quantitativas em glândulas sublinguais humanas relacionando-as com a idade cronológica e o gênero. Noventa glândulas sublinguais direitas da amostra acima foram distribuídas por gênero e grupo etário para a análise morfométrica dos vários componentes glandulares e do volume glandular. As contagens foram realizadas em microscópio óptico, usando objetiva 40x e ocular Kpl 8x contendo um retículo de integração constituído por 100 pontos simetricamente distribuídos. A densidade de volume de ácinos, ductos, estroma, tecido adiposo e septos foi avaliada em 51 campos histológicos por glândula, selecionados por amostragem sistemática. A análise dos resultados mostrou, com a idade, diminuição de 56,35% na densidade de volume de ácinos ($p < 0,0001$) e 35% na de septos ($p < 0,0001$) e, paralelamente, a ocorrência de aumento de 59,79%, 517,82% e 738,36% na densidade de volume de ductos ($p = 0,0275$), estroma ($p < 0,0001$) e tecido adiposo ($p < 0,0001$), respectivamente. O volume glandular diminuiu, em média, 33,73% ($p = 0,0005$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre gêneros ($p > 0,05$). Os autores especularam sobre a etiopatogenia das tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual em desdentados, afirmando que o envelhecimento não explica as tumefações. Há substituição de tecidos e diminuição do volume do órgão.

Como se pode observar nas pesquisas mencionadas, muitos dos aspectos histológicos ligados ao envelhecimento das glândulas sublinguais estão também presentes na maioria das glândulas dos portadores de tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual em pacientes desdentados. A comparação e quantificação dos aspectos histológicos de glândulas de cadáveres com as dos portadores de tumefações do soalho da boca poderia, talvez, contribuir para explicar

definitivamente a etiologia das tumefações pelo processo de envelhecimento, permitindo, assim, acionar mecanismos de prevenção.



3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Na busca de esclarecer se as glândulas sublinguais de portadores de tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual de pacientes desdentados são patológicas, pretendemos:

1. Aferir histologicamente a morfologia de glândulas sublinguais de portadores de tumefações do soalho bucal relacionadas à glândula sublingual em pacientes desdentados comparando-as com glândulas sublinguais de cadáveres desdentados, de idades semelhantes;

2. Aferir morfometricamente a densidade de volume de ácinos, ductos, estroma e tecido adiposo de glândulas sublinguais de portadores de tumefações do soalho bucal relacionadas à glândula sublingual em pacientes desdentados comparando-as com glândulas sublinguais de cadáveres desdentados, de idades semelhantes.

A grayscale microscopic image of plant tissue, showing a network of cells with distinct cell walls and some internal structures. The cells are roughly polygonal and arranged in a somewhat regular pattern.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA

Foi extraída de população de glândulas sublinguais humanas obtidas em necropsias (AZEVEDO, 2003; AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006) e em pacientes (IWAKI FILHO, 1999; IWAKI FILHO *et al.*, 2006). Utilizamos 20 glândulas sublinguais de cadáveres e 20 glândulas sublinguais de pacientes desdentados inferiores tratados cirurgicamente de tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual (TSBRGS). As glândulas oriundas de necropsias foram coletadas no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) por via cervical baixa ou, na impossibilidade desta, por via oral direta (AZEVEDO, 2003). As glândulas sublinguais de portadores de TSBRGS foram obtidas através de exérese cirúrgica por via oral, sob anestesia local em tratamento pré-protético (IWAKI FILHO, 1999; IWAKI FILHO *et al.*, 2006). Os espécimes dos dois grupos foram distribuídos pareando-se faixa etária e gênero, o máximo possível. As idades, nos dois grupos, variaram de 40 a 79 anos. Apenas cadáveres desdentados posteriores inferiores fizeram parte da amostra, já que as tumefações só ocorrem em pacientes desdentados.

Também foram excluídos da população aqueles indivíduos cuja história médica pregressa ou laudo da microscopia envolvessem condições que pudessem influenciar a histologia glandular, tais como: linfoma, leucemia, mucoviscidose, doenças reumáticas, Síndrome de Sjögren, obesidade, caquexia, diabete melito, cirrose alcoólica, doenças do colágeno; história de radioterapia à região de cabeça e pescoço, uso de terapia esteróide ou citotóxica nos três últimos meses e padrões histológicos de autólise que prejudicassem a interpretação das estruturas (AZEVEDO, 2003; AZEVEDO *et al.*, 2005).

Entre os portadores de TSBRGS, o critério de seleção foi clínico, ou seja, fizeram parte da amostra todos os pacientes que tinham glândulas salivares maiores outras como parótidas e submandibulares, normais. A história médica do paciente

também foi levada em consideração (IWAKI FILHO, 1999; IWAKI FILHO *et al.*, 2006).

4.2 PROCEDIMENTOS HISTOLÓGICOS

O processamento histológico do material obtido em necropsias foi realizado no laboratório de Histologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, seguindo princípios de rotina (AZEVEDO, 2003; MOREIRA, 2005).

As peças de portadores de TSBRGS foram processadas no laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, também seguindo a rotina. Os blocos de parafina dos espécimes de portadores de TSBRGS foram desgastados no micrótomo e montou-se 5 lâminas de cada um, com intervalos de 60 micrômetros (semi-série microscópica). As 5 lâminas foram montadas com 2, 3 ou mais cortes a depender do tamanho do espécime estudado. Tudo foi feito com o objetivo de que diferentes partes do mesmo órgão fossem examinadas para que se pudesse melhor aferir o todo.

Vale dizer que uma semi-série macroscópica das peças dos cadáveres (Figura 2) já fora realizada antes da inclusão, levando material de região anterior, média e posterior das glândulas sublinguais (AZEVEDO, 2003; MOREIRA, 2005). Nos espécimes de portadores de TSBRGS também foi realizada a semi-série dos cortes microscópicos antes da montagem das lâminas.

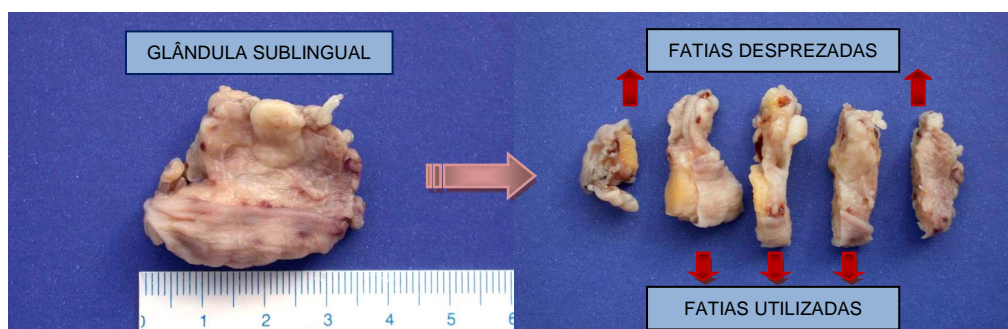


Figura 2 - Secções transversais durante a macroscopia de espécime contendo glândula sublingual e soalho da boca

4.3 ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOLÓGICO (HISTOLÓGICO)

O exame microscópico morfológico das glândulas sublinguais foi realizado por um único patologista devidamente calibrado¹, com critérios já estabelecidos em pesquisa anterior (AZEVEDO, 2003; AZEVEDO *et al.*, 2005). Foram avaliados em 3 cortes de cada glândula: 1- atrofia acinar (diminuição do tamanho das células acinares e do número de ácinos; Figuras 6, 7 e 9); 2- ductos e/ou estruturas ductiformes (Figuras 7 e 13); 3- infiltrado mononuclear (Figuras 8 e 9); 4- substituição do parênquima por tecido fibroso (Figuras 6, 7 e 9); 5- substituição do parênquima por tecido adiposo (Figuras 6 e 9); 6- oncocitose (caracterizada por grandes células eosinofílicas; Figura 10); 7- vasos sanguíneos congestos (Figuras 8 e 9); 8- autólise acinar (borramento nos limites das células, quase sempre sem perda do contorno do ácino onde os núcleos das células acinares apareciam soltos; Figura 11) e 9- extravasamento de muco (Figura 12).

O aparecimento de ductos e/ou estruturas ductiformes com a idade parece representar o processo final de atrofia acinar, sendo a distinção entre um ducto e uma estrutura ductiforme impossível (SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; DRUMMOND, CHISHOLM, 1984; SCOTT, FLOWER, BURNS, 1987; DAYAN *et al.*, 2000; VERED *et al.*, 2000; TAKAHASHI *et al.*, 2002; AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006) principalmente nos processos regressivos generalizados do parênquima glandular (Figuras 13 e 18). Já, em etapas iniciais do processo de atrofia acinar a distinção microscópica é possível, sendo “estrutura ductiforme” aquela que representa um ácino atrófico com lúmen dilatado, células seromucosas contraídas, desprovidas de grânulos e rechaçadas para a periferia (SCOTT, 1980; AZEVEDO *et al.*, 2005 - Figura 7). Porém, por não haver garantia de que alguns casos sejam verdadeiros ductos ou ácinos atróficos, os autores preferem denominá-los genericamente estruturas ductiformes. A detecção de um ducto verdadeiro era feita pelo patologista quando as glândulas tinham parênquima normal (Figura 5). Os ductos verdadeiros não foram computados. Foram apenas computadas as estruturas ductiformes ou ductos duvidosos.

¹ Prof^a. Dr^a. Vanessa Soares Lara do Laboratório de Patologia do Departamento de Estomatologia da FOB-USP.

Graus de severidade (SCOTT, 1980; SHIMIZU *et al.*, 1990) foram atribuídos às variáveis: atrofia acinar; infiltrado mononuclear; substituição do parênquima por tecido fibroso; substituição do parênquima por tecido adiposo; oncocitose; autólise acinar e extravasamento de muco. O grau discreto foi quando o evento ocorreu em até 1/3 do corte, moderado quando envolveu 1/3 a 2/3 do corte, e intenso quando mais de 2/3 do corte estavam afetados. Como 3 cortes microscópicos de cada glândula foram avaliados, o grau de severidade foi resultante da apreciação desses 3 cortes, com o objetivo de descrever a variável microscópica que representasse globalmente cada glândula. Escores variando de 0 a 3 foram respectivamente atribuídos à ausência (0), graus discreto (1), moderado (2), e intenso (3).

Para permitir tratamento estatístico dos resultados, os escores dos 3 cortes da cada glândula foram submetidos a um processo de conversão de valores que resultasse num só escore representativo daquela variável naquela glândula.

Inicialmente, os escores dos 3 cortes de cada glândula foram somados, resultando em um único valor, que podia variar de 0 (se os três escores fossem ausência) a 9 (se os três escores fossem grau intenso). De posse desses valores, estabeleceu-se a conversão para um único número, o escore final (TABELA 1).

TABELA 1 - Escala de conversão do somatório dos escores iniciais de cada um dos 3 cortes microscópicos, de cada glândula estudada

Soma dos escores iniciais	Grau de severidade			
	0	1-3	4-6	7-9
Escore final de cada glândula	0	1	2	3

A TABELA 2 ilustra a conversão de escores para a variável microscópica atrofia acinar.

TABELA 2 - Esquema de conversão de escores para a variável microscópica "atrofia acinar"

Classificação dos escores	Atrofia acinar		
	Glândula direita Valor dos escores		
Escore iniciais (3 cortes)	1	2	1
Soma dos escores iniciais	4		
Escore final	2		

Às variáveis ductos e/ou estruturas ductiformes e vasos sanguíneos congestionados não foram atribuídos graus de severidade. Foram classificados como “presentes ou ausentes” com escores 0 e 1, respectivamente.

Estes escores iniciais de cada um dos 3 cortes da glândula foram comparados entre si. A ocorrência de 2 ou 3 escores iguais (interpretada como maioria) prevalecia sobre um ou nenhum escore (minoridade), resultando num escore final único, escore este que representava a variável microscópica na glândula estudada (TABELA 3).

TABELA 3 - Esquema de conversão de escores para a variável ductos e/ou estruturas ductiformes

Ductos e/ou estruturas ductiformes	
Classificação dos escores	Glândula direita Valores dos escores
Iniciais (3 cortes)	0 0 1
Final	0

4.4 ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOMÉTRICO²

4.4.1 Casualização dos campos microscópicos

O estudo microscópico morfométrico dos espécimes de portadores de TSBGRS e de cadáveres foi realizado em 3 cortes histológicos. O primeiro corte foi escolhido de acordo com o maior volume da glândula visualmente constatável e menor quantidade de artefatos microscopicamente existentes. Para o grupo dos portadores de TSBGRS, dos demais cortes das quatro lâminas remanescentes, dois foram selecionados aleatoriamente, excluindo-se os demais. Para o grupo dos cadáveres, foi selecionado um corte de cada secção da glândula realizada na macroscopia.

² O Estudo morfométrico foi orientado pelo Prof. Dr. Rumio Taga, do departamento de Ciências Biológicas da FOB-USP, com experiência comprovada em vasta linha de investigação em animais. As medições serão realizadas pela autora.

Em cada um dos 3 cortes estudados foram escolhidos 17 campos histológicos por amostragem sistemática (WEIBEL, 1969), totalizando 51 campos por glândula. Na amostragem sistemática, os 17 campos histológicos foram distribuídos em intervalos regulares sobre cada corte histológico, respeitando o princípio geral de que as partes avaliadas fossem o mais possível representativas do todo (TAGA, SESSO, PARDINI, 1998 - Figura 3).

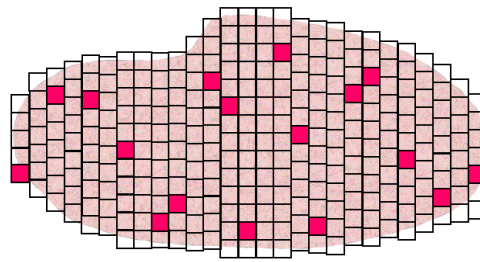


Figura 3 - Esquema demonstrando a casualização dos campos microscópicos

4.4.2 Sistema-teste utilizado nas avaliações morfométricas

Para as avaliações morfométricas foi utilizado um microscópio Olympus com objetiva de 40x e ocular Kpl 8x Zeiss contendo um retículo de integração II Zeiss, constituído por 10 linhas paralelas e 100 pontos simetricamente distribuídos dentro de uma área quadrada (Figura 4).

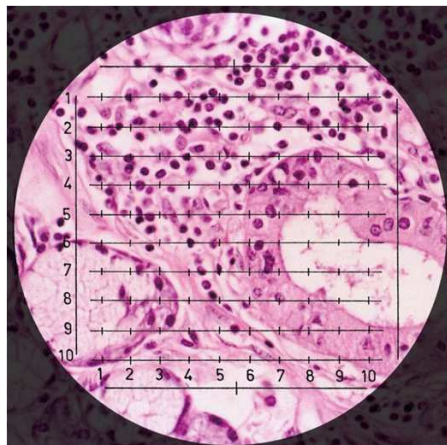


Figura 4 - Determinação da densidade de volume de cada estrutura pela contagem de pontos. Esquema ilustrativo

4.4.3 Determinação da densidade de volume (V_{vi}) de cada componente glandular

A densidade de volume (V_{vi}) ou fração de volume glandular ocupada por uma determinada estrutura (i) foi avaliada pela técnica de volumetria relativa de contagem de pontos (WEIBEL, 1969).

Esse método foi baseado em princípios básicos onde a fração de volume ocupada por uma estrutura (i) é proporcional à fração de área ocupada por perfis do mesmo objeto, sendo: $V_{vi} = A_{ai}$. A fração de área pode ser determinada colocando-se sobre a amostra um retículo de pontos arranjados regularmente e contando o número de pontos que caem sobre a estrutura interessada, ou seja: $A_{ai} = P_{pi}$.

Assim, a densidade de volume é determinada com a utilização do retículo de integração II Zeiss colocado em uma ocular Kpl 8x, em um microscópio Olympus com uma objetiva de 40x (Figura 4). Nos campos histológicos casualizados por espécime, foram anotados o número de pontos sobre uma estrutura glandular em estudo (P_i) e o número total de pontos sobre a glândula (P_t). A densidade de volume de cada componente glandular é calculada pela seguinte relação: $V_{vi} = P_i/P_t$. A densidade de volume (V_{vi}) é expressa como porcentagem ou como uma fração de 1.

4.4.4 Critérios adotados nas quantificações

A análise morfométrica foi realizada de acordo com os seguintes critérios:

- a) Ácinos: a contagem englobou os ácinos mucosos, serosos e mistos em uma única variável (Figura 14);
- b) Ductos: não foi feita diferenciação entre os intra e interlobulares. As estruturas semelhantes aos ductos ou ductiformes foram englobadas nesse item. Quando houve vestígio de célula acinar, foram contadas como ácinos, ainda que atróficos (Figuras 7, 13 e 15);

- c) Estroma: incluiu tecido conjuntivo, septos, células, vasos sanguíneos, nervos e infiltrado inflamatório (Figuras 7 e 9);
- d) Tecido adiposo: foi quantificado separadamente em virtude da substituição do parênquima por gordura ser um achado freqüente com a idade (Figuras 9 e 16).
- e) Outros: artefatos, pontos que caíam no vazio e tecidos não relacionados à glândula em si (e.g., epitélio do soalho da boca).

4.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.5.1 Estudo microscópico morfológico (histológico)

Os aspectos microscópicos, que receberam escores variando de 0 a 3, foram analisados pelo teste Mann-Whitney. O teste Exato de Fisher foi usado para avaliar os aspectos ductos e/ou estruturas ductiformes e vasos sanguíneos congestos, que receberam escores 0 (ausência) e 1 (presença). Também foram calculados os percentuais.

Em todos os testes estatísticos foi adotado nível de significância de até 5%.

4.5.2 Estudo microscópico morfométrico

Os valores médios obtidos em percentuais para os dois grupos, foram submetidos ao teste “t” de Student, após a transformação arco-seno para garantir a distribuição normal das variáveis. Foi adotado um nível de significância de até 5%.

O Erro padrão das médias (EPM), que é igual ao quociente entre desvio-padrão (S) e a raiz quadrada do número de observações (N), foi calculado.

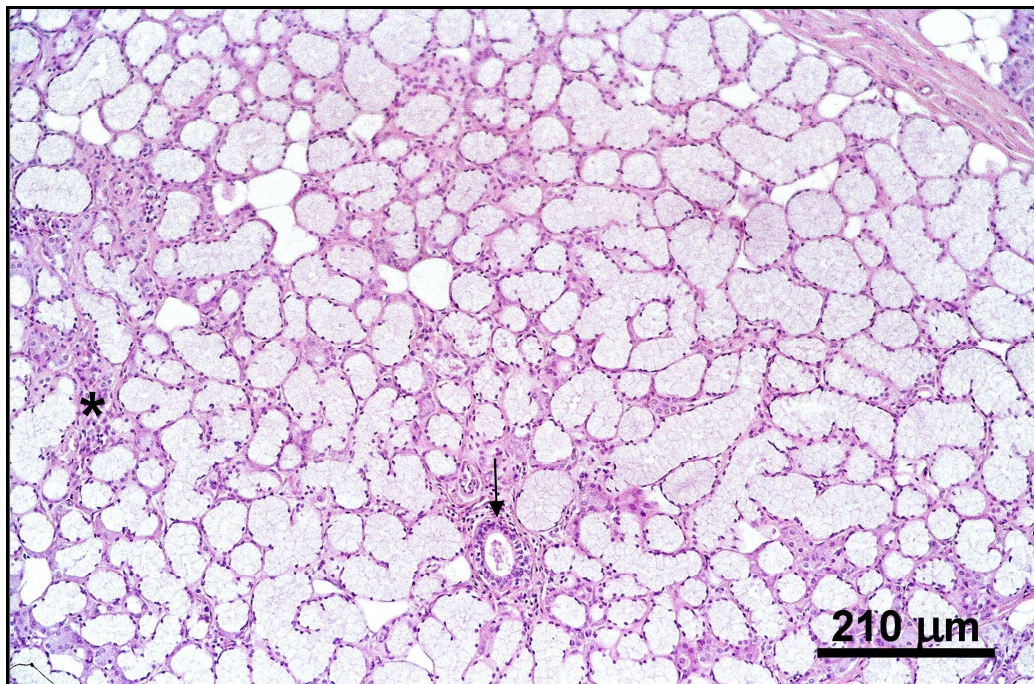


Figura 5 - Lóbulo de glândula sublingual com ácinos mucosos de aspecto normal, foco de infiltrado mononuclear (*) e ducto intralobular (seta). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)

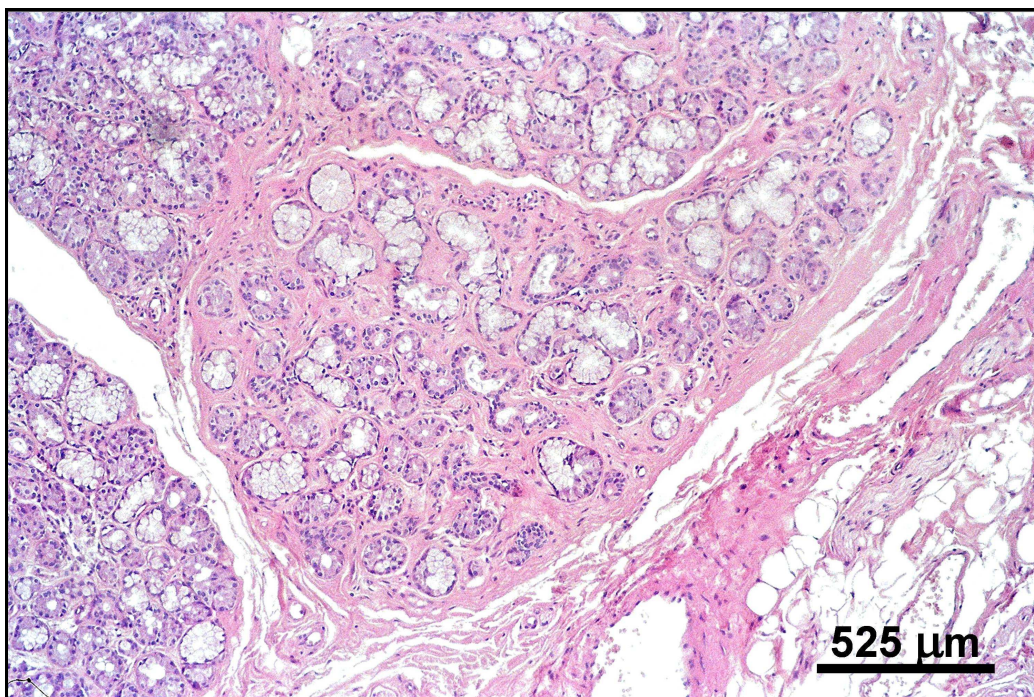


Figura 6 - Lóbulo de glândula sublingual com moderada atrofia dos ácinos, em meio à substituição moderada do parênquima por tecido fibroso. TSBGRS, mulher, 48 anos. (H.E.)

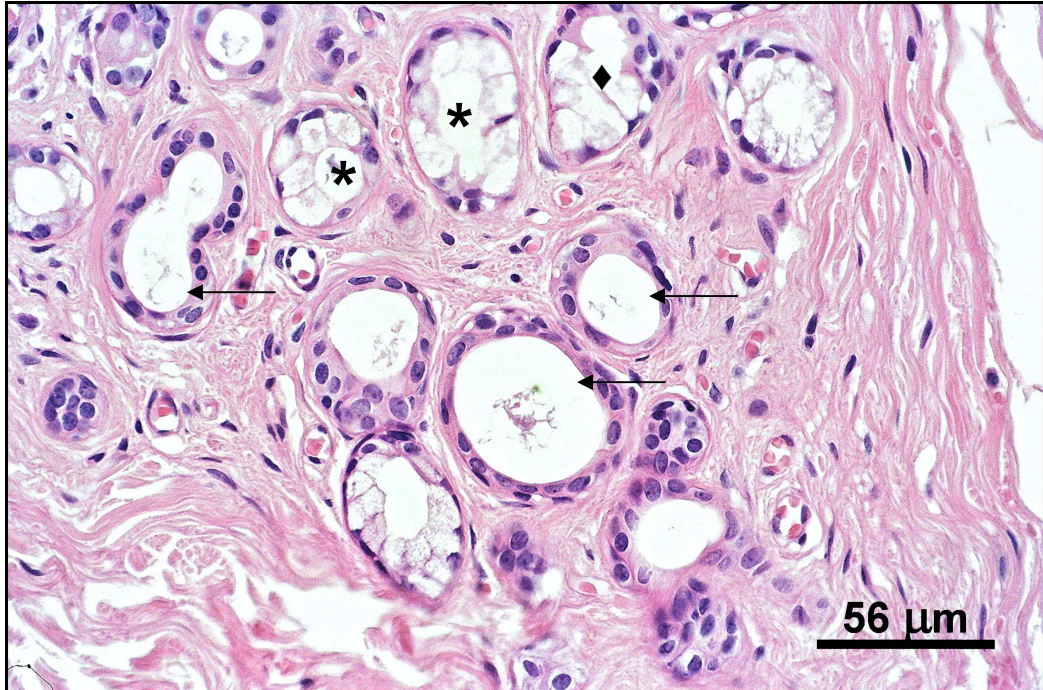


Figura 7 - Lóbulo de glândula sublingual com ácidos atróficos (*), substituição do parênquima por tecido fibroso e presença de estruturas ductiformes (seta). Ácino atrófico em transição para estrutura ductiforme ainda apresentando células acinares (◆). TSBRGS, mulher, 48 anos. (H.E.)

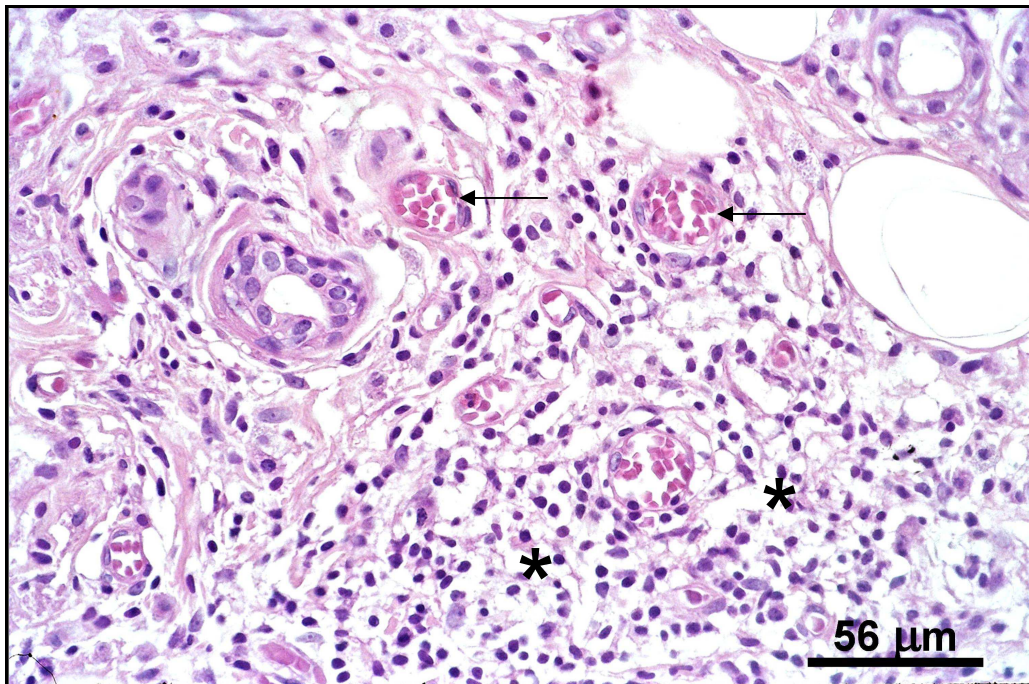


Figura 8 - Infiltrado mononuclear em glândula sublingual (*) e vasos sanguíneos congestionados (seta). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.)

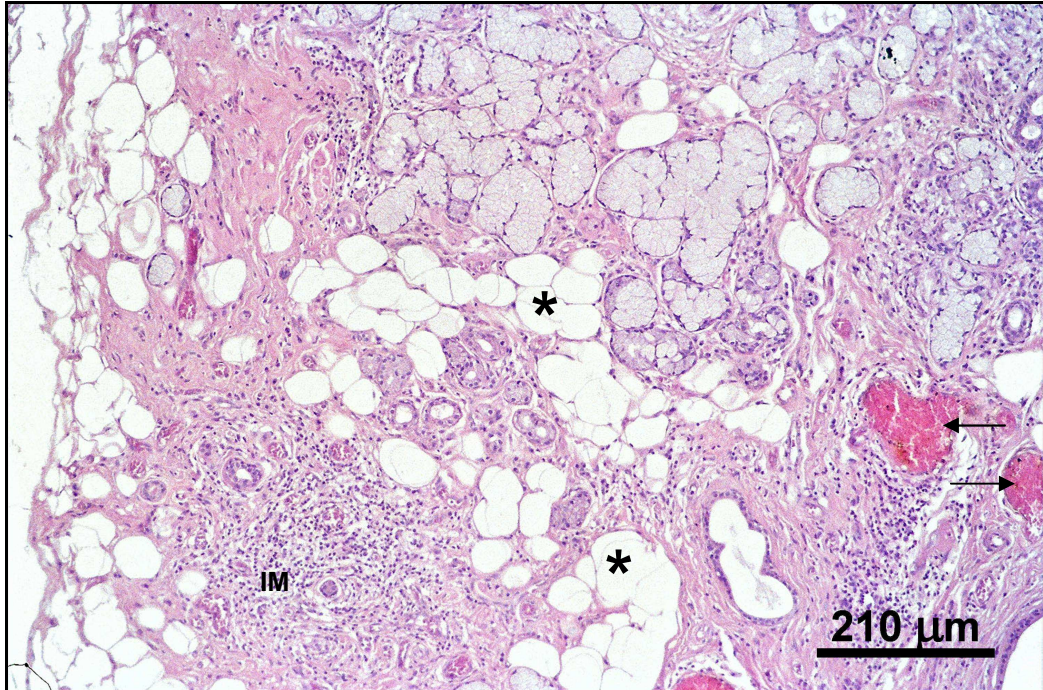


Figura 9 - Glândula sublingual com atrofia acinar, substituição por tecido adiposo (*) e tecido fibroso, infiltrado mononuclear (IM) e vasos sanguíneos congestionados (seta). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.)

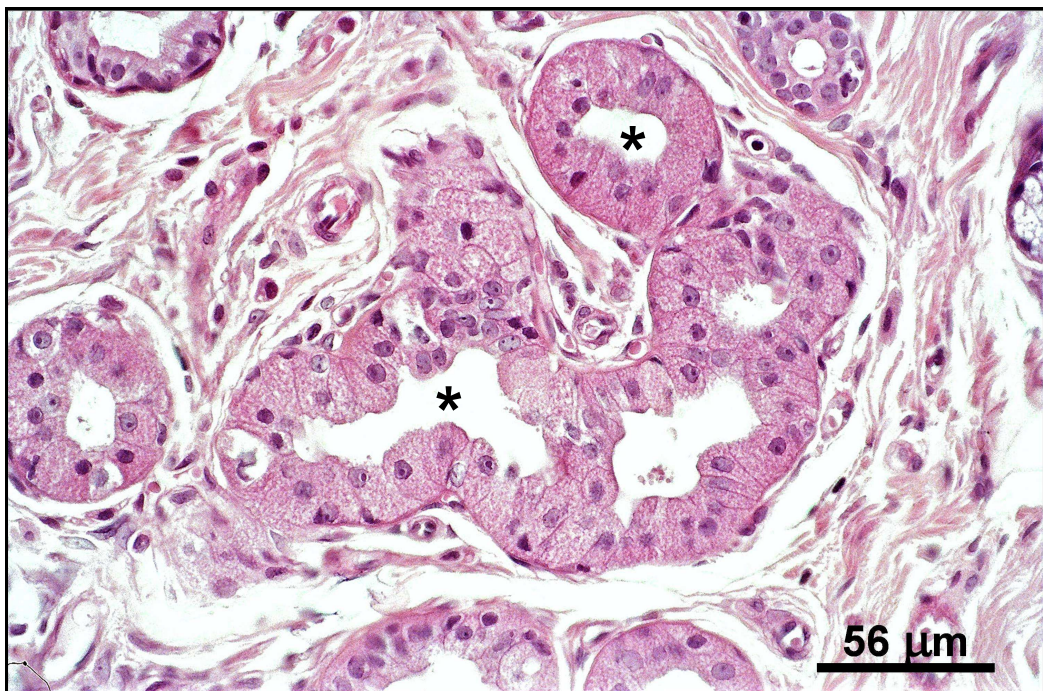


Figura 10 - Oncocitose (*) em células ductais da glândula sublingual. TSBRGS, mulher, 69 anos. (H.E)

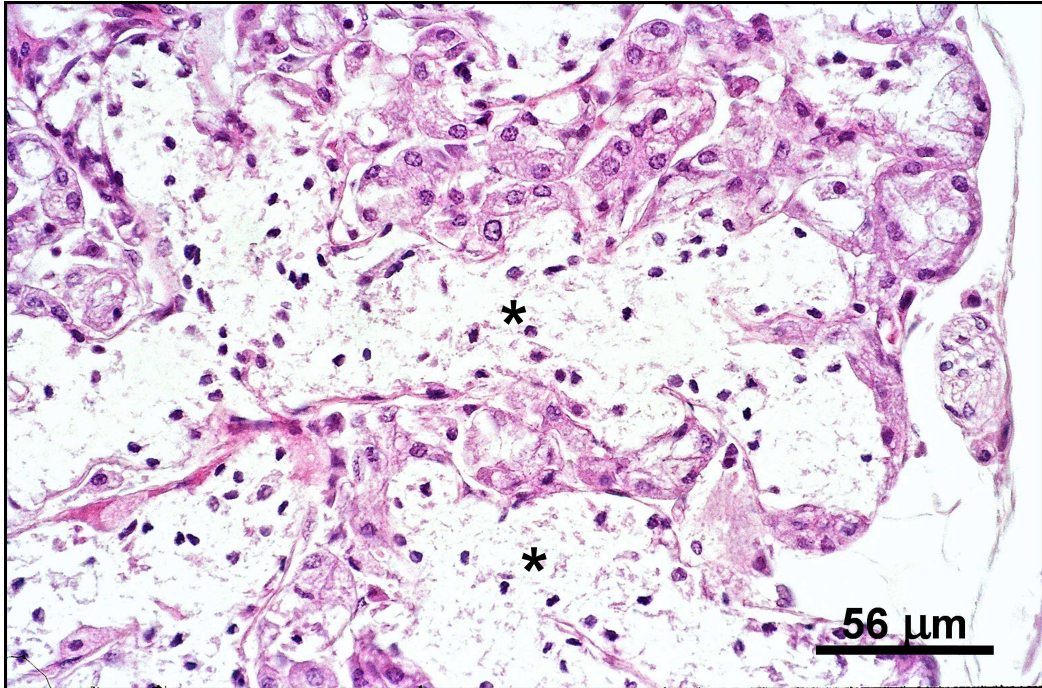


Figura 11 - Autólise acinar (*). Cadáver, homem, 49 anos. (H.E.)

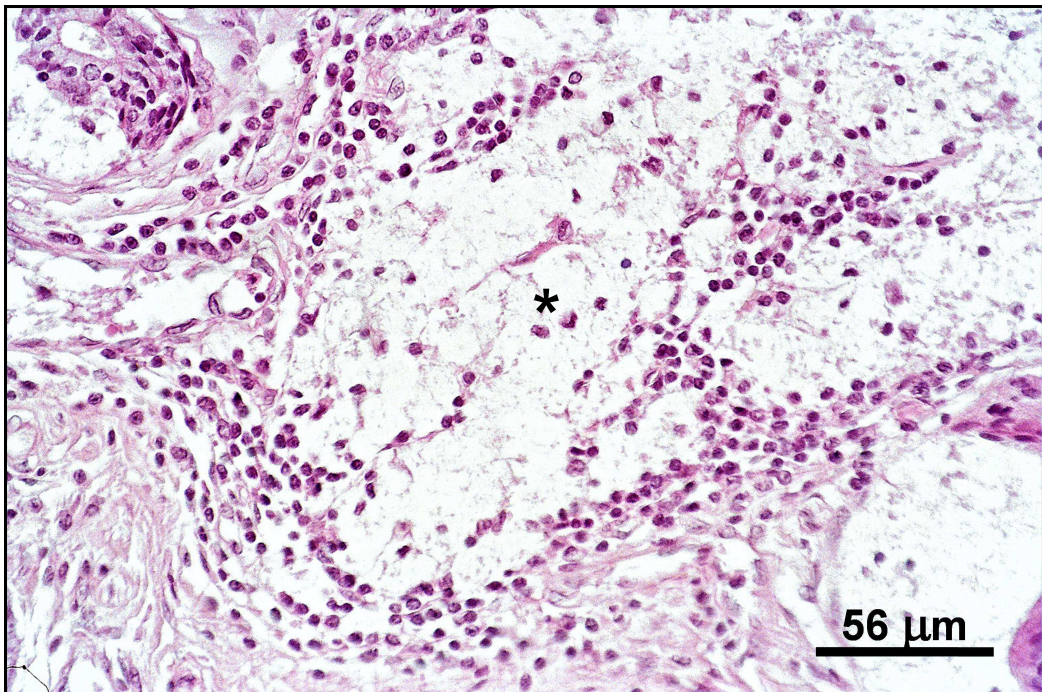


Figura 12 - Extravasamento de muco difuso (*) em glândula sublingual. Cadáver, mulher, 63 anos. (H.E.)

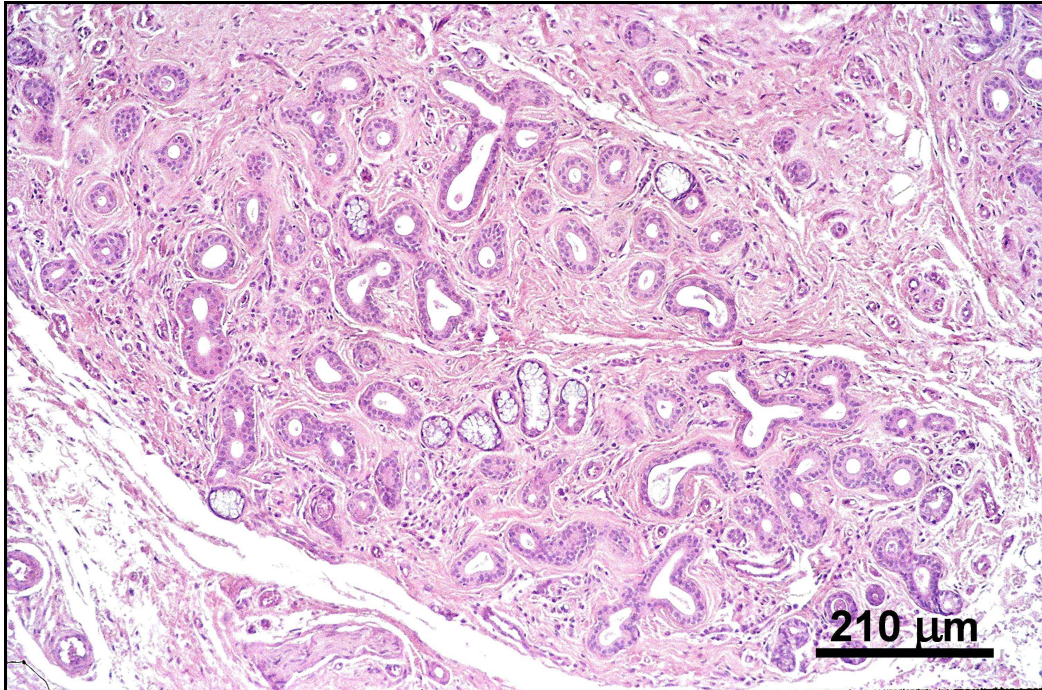


Figura 13 - Lóbulo de sublingual com intensa atrofia dos ácinos, presença de ductos e/ou estruturas ductiformes e substituição intensa do parênquima por tecido fibroso. TSBRGS, mulher, 59 anos (H.E.)

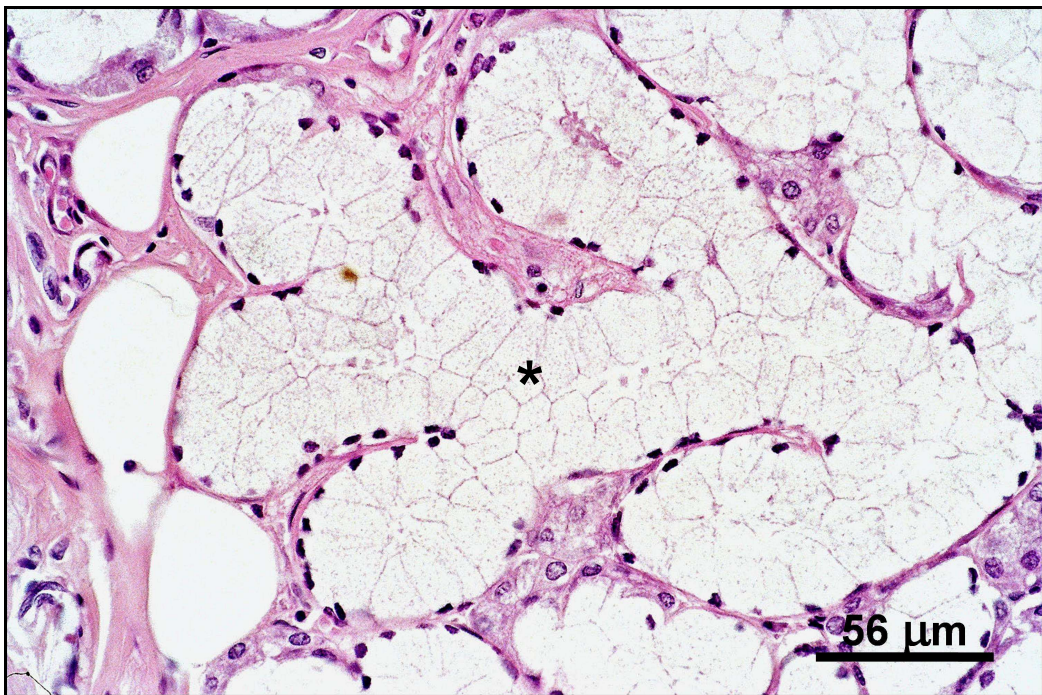


Figura 14 - Ácinos mucosos e mistos de glândula sublingual com aspecto de normalidade (*). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)



Figura 15 - Ducto excretor interlobular normal de glândula sublingual (*). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)

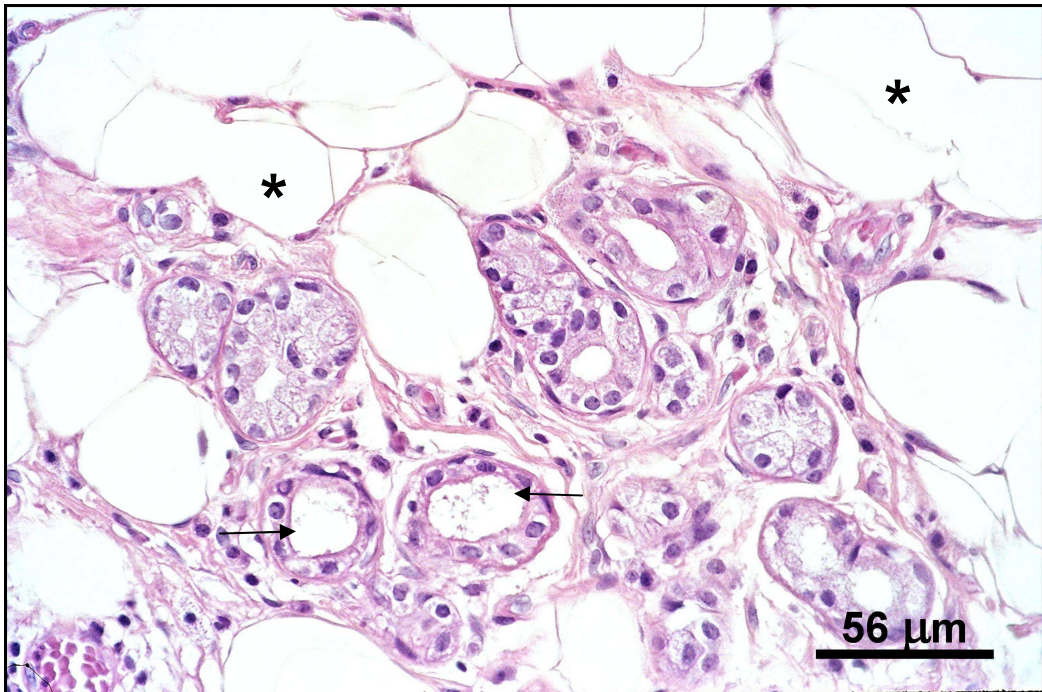



Figura 16 - Células adiposas (*) entre ácinos atróficos e estruturas ductiformes (seta) da glândula sublingual. TSBGRS, mulher, 59 anos. (H.E.)



5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOLÓGICO (HISTOLÓGICO)

As glândulas sublinguais de portadores de TSBGRS e de cadáveres, de 40 a 79 anos, revelaram grande variabilidade em sua arquitetura histológica. Essa variação pôde ser observada entre diferentes glândulas e mesmo entre diferentes cortes microscópicos da mesma glândula. Em alguns casos, a glândula sublingual mostrou-se organizada e dividida em lóbulos por septos de tecido conjuntivo, porém em muitas ocasiões, essa organização não pode ser identificada, principalmente quando houve intensa substituição do parênquima glandular por tecido fibroso e/ou tecido adiposo. No geral, o quadro histológico observado nos dois grupos não revelou diferenças significantes entre eles.

Os fenômenos fisiológicos que ocorrem durante o envelhecimento foram observados nos dois grupos, já que a amostra de portadores de TSBGRS era de indivíduos acima de 40 anos e a amostra de cadáveres foi escolhida de forma pareada. Em muitos casos, o parênquima glandular era mais esparsos, com menor quantidade de células acinares (Figuras 6 e 9). Em uma ou outra glândula pôde-se observar um parênquima rico em ácinos, em sua maioria mucosos com semiluas de células serosas (Figura 5). Geralmente, as células acinares eram atroficas, sendo freqüente a presença de focos de atrofia acinar em meio às células acinares normais (Figuras 6 e 9). Focos de tecido conjuntivo com ausência completa de ácinos (Figuras 9 e 17) e focos contendo apenas ductos e/ou estruturas ductiformes (Figura 18) eram observados com freqüência.

Em casos de substituição intensa das células acinares por tecido fibroso e/ou adiposo, observou-se áreas completamente sem ácinos, apenas com ductos e/ou estruturas ductiformes (Figura 19) e até mesmo áreas quase que totalmente sem parênquima (Figura 20). Geralmente o tecido fibroso preencheu o lóbulo ficando circunscrito pelo tecido adiposo na periferia (Figuras 9, 17, 18 e 20).

Linfócitos, plasmócitos e macrófagos formaram o infiltrado mononuclear (Figura 8). Polimorfonucleares não foram observados. Focos de infiltrado

mononuclear foram encontrados com grande freqüência (Figura 5), e infiltrado difuso esteve presente em muitas amostras (Figuras 8, 9, 17 e 18).

Na maioria das glândulas dos dois grupos observou-se presença de oncocitose, autólise acinar e vasos sanguíneos congestionados, em alguns casos com presença de placas de ateroma. Extravasamento de muco, muitas vezes esteve associado á autólise acinar. Retenção de muco intraductal, geralmente associado á dilatação ductal, foi um achado que ocorreu algumas vezes.

A microscopia dos dois grupos recebeu escores variando de 0 a 3 (ausente, discreto, moderado, intenso). As seguintes variáveis foram estudadas: 1- atrofia acinar; 2- infiltrado mononuclear (focal e difuso); 3- substituição do parênquima por tecido fibroso; 4- substituição do parênquima por tecido adiposo; 5- oncocitose; 7- autólise acinar e 9- extravasamento de muco (focal e difuso). A comparação dos resultados deste estudo está demonstrado na TABELA 4. Apenas para a autólise acinar houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,014$).

TABELA 4 - Comparação entre os dois grupos pesquisados para as variáveis microscópicas com escores variando de 0 a 3

Variável	Grupo				TSBRGS				CADÁVERES				P
	Média	Mediana	1° Quartil	3° Quartil	Média	Mediana	1° Quartil	3° Quartil	Média	Mediana	1° Quartil	3° Quartil	
Subst. fibroso	1,30	1,0	0,5	2,0	1,05	0,0	1	2	1,05	0,0	1	2	0,547 ns
Subst. adiposo	1,10	1,0	0,0	3,0	0,85	0,0	0	2	0,85	0,0	0	2	0,547 ns
Atrofia	1,50	1,0	1,0	2,0	1,55	2,0	1	2	1,55	2,0	1	2	0,758 ns
Autólise	0,70	0,5	0,0	1,0	1,60	1,5	1	3	1,60	1,5	1	3	0,014*
Extrav. muco difuso	0,10	0,0	0,0	0,0	0,35	0,0	0	0	0,35	0,0	0	0	0,758 ns
Extrav. muco focal	0,80	1,0	0,5	1,0	0,65	0,0	0	1	0,65	0,0	0	1	0,192 ns
Infiltrado focal	1,10	1,0	1,0	1,0	1,10	1,0	1	1	1,10	1,0	1	1	1,000 ns
Infiltrado difuso	0,85	0,5	0,0	1,5	0,30	0,0	0	1	0,30	0,0	0	1	0,142 ns
Oncocitose	0,65	1,0	0,0	1,0	0,70	1,0	0	1	0,70	1,0	0	1	0,883 ns

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); ns = não significante estatisticamente; *Significante estatisticamente
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual

A microscopia dos dois grupos, relativa a ductos e/ou estruturas ductiformes e vasos sanguíneos congestionados, recebeu apenas os escores 0 (ausência) e 1 (presença). A comparação dos resultados está na TABELA 5. Houve diferença estatisticamente significativa para vasos sanguíneos congestionados ($p=0,04360$).

TABELA 5 - Comparação entre os dois grupos pesquisados para as variáveis ductos/estruturas ductiformes e vasos sanguíneos congestionados

Variável	Ductos/ductiformes					Vasos sanguíneos congestionados				
	Normal		Aumentado		N	Ausência		Presença		N
Grupo	N	%	N	%		N	N	%	N	
TSBRGS	3	15	17	85	20	1	5	19	95	20
CADÁVERES	3	15	17	85	20	7	35	13	65	20
N TOTAL	6		34		40	8		32		40
	$p = 1,00000$ ns					$p = 0,04360$ *				

Teste de Fisher ($p < 0,05$); ns = não significante estatisticamente; *Significante estatisticamente
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual

5.1.1 Atrofia acinar

O fenômeno de atrofia acinar, pôde ser observado na maioria dos indivíduos de ambas as amostras. Áreas de atrofia foram, às vezes, observadas em meio a um parênquima glandular normal, no mesmo lóbulo (Figuras 6, 9, 17 e 21). Outras vezes, ácinos atróficos ocupavam todo o lóbulo, com estroma formado por tecido fibroso denso (Figura 22). Quando as células acinares eram pequenas e sem grânulos, os ácinos assemelhavam-se a um ducto e eram denominados estruturas ductiformes (Figuras 7, 13, 16, 18 e 19).

No grupo dos portadores de TSBRGS, em 5% das glândulas não houve atrofia acinar. Graus discreto, moderado e intenso de atrofia foram observados em 55%, 25% e 15%, respectivamente.

No grupo de cadáveres, 15% não apresentaram atrofia acinar, enquanto que 30%, 40% e 15% das glândulas tiveram graus discreto, moderado e intenso de atrofia acinar, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,758$ - TABELA 6).

TABELA 6 - Distribuição dos diferentes graus de atrofia acinar nos dois grupos pesquisados

	Graus de atrofia acinar								N
	0		1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	1	5	11	55	5	25	3	15	20
CADÁVERES	3	15	6	30	8	40	3	15	20
N TOTAL	4		17		13		6		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,758$, não significante estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual

5.1.2 Ductos e/ou estruturas ductiformes

Na maioria dos indivíduos de ambas as amostras foi constatado presença de ductos e /ou estruturas ductiformes (85% - TABELA 7). Quinze por cento dos indivíduos de cada grupo tinham ductos normais, ou seja, estruturas ductiformes ausentes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=1,000$ – TABELA 7).

TABELA 7 - Quantidade de ductos e/ou estruturas ductiformes nos dois grupos pesquisados

	Quantidade de ductos e/ou estruturas ductiformes				
	Ausência		Presença		N
	N	%	N	%	
TSBRGS	3	15	17	85	20
CADÁVERES	3	15	17	85	20
N TOTAL	6		34		40

Teste de Fisher ($p < 0,05$); $p = 1,000$, não significante estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândula sublingual

5.1.3 Infiltrado mononuclear

O infiltrado mononuclear era formado principalmente por linfócitos, ocasionalmente associados a plasmócitos e macrófagos. Polimorfonucleares não foram observados.

Infiltrado mononuclear periductal foi freqüentemente observado (Figura 23). Em muitos espécimes, tal infiltrado variou da porção superficial para a porção

profunda da glândula, de maneira focal ou difusa. A intensidade dos focos foi variável de região para região na glândula. O infiltrado mononuclear esteve ausente quando o parênquima foi intensamente substituído por tecido fibroso e/ou adiposo (Figuras 13, 19 e 20).

Com relação ao infiltrado mononuclear focal, o quadro encontrado foi o mesmo nos dois grupos: a maioria das glândulas teve algum grau de infiltrado focal. Quinze por cento de cada grupo não apresentaram focos de infiltrado, enquanto que 65% apresentaram grau discreto de infiltrado focal (TABELA 8). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p=1,000$ – TABELA 8).

TABELA 8 - Distribuição dos diferentes graus de infiltrado mononuclear focal nos dois grupos pesquisados

	Graus de infiltrado mononuclear focal								N
	0		1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	3	15	13	65	3	15	1	5	20
CADÁVERES	3	15	13	65	3	15	1	5	20
N TOTAL	6		26		6		2		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 1,000$, não significativa estatisticamente
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

Infiltrado mononuclear difuso não foi constatado em 50% da amostra no grupo de portadores de TSBRGS e em 70% das glândulas no grupo de cadáveres. Diferentes percentuais desta variável foram detectados com escores 1, 2 e 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos pesquisados ($p=0,142$ - TABELA 9).

TABELA 9 - Distribuição dos diferentes graus de infiltrado mononuclear difuso nos dois grupos pesquisados

	Graus de infiltrado mononuclear difuso								N
	0		1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	10	50	5	25	3	15	2	10	20
CADÁVERES	14	70	6	30	0	0	0	0	20
N TOTAL	24		11		3		2		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,142$, não significativa estatisticamente
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.1.4 Substituição do parênquima por tecido fibroso e/ou adiposo

Alguns casos das amostras não revelaram substituição do parênquima glandular, mas a maioria mostrou substituição por tecido fibroso, tecido adiposo ou ambos. Essa substituição do parênquima apresentou-se como um processo variável e dinâmico. Em algumas vezes a substituição ocorria inicialmente na superfície da glândula, enquanto que em outras a região profunda era primeiramente atingida. Houve casos em que a arquitetura glandular foi completamente perdida (Figuras 9, 13, 19). Lóbulos localizados na mesma profundidade revelavam graus variados de substituição, alguns completamente substituídos, outros totalmente íntegros (Figuras 6, 9 e 22). Células acinares mucosas eram substituídas antes das células serosas.

Algumas glândulas eram substituídas primeiramente por tecido fibroso, outras por tecido adiposo. Um quadro repetidamente observado quando houve substituição por tecido fibroso e adiposo, foi a presença de tecido fibroso ocupando todo lóbulo, circundando ductos e/ou estruturas ductiformes e ácinos atróficos, quando estes ainda estavam presentes. O tecido adiposo envolvia o conjunto, localizando-se na periferia do lóbulo (Figuras 9, 17, 18 e 20). O extremo do processo de substituição era o desaparecimento total dos ácinos ficando apenas vestígios do órgão (Figura 20). Não foi observado tecido adiposo em contato com ductos e/ou estruturas ductiformes.

A TABELA 10 expressa que a substituição do parênquima glandular por tecido fibroso não foi observado em 25% das glândulas sublinguais de portadores de TSBGRS e em 30% dos espécimes do grupo de cadáveres. Discreta substituição por tecido fibroso esteve presente em 40% das glândulas de cada grupo. Graus moderado e intenso foram revelados em 15% e 20% das glândulas, respectivamente, no grupo de portadores de TSBGRS. No grupo de cadáveres 25% dos espécimes tiveram substituição moderada e apenas 5% apresentaram substituição intensa por tecido fibroso. A diferença dos valores não foi estatisticamente significativa ($p=0,547$ - TABELA 10).

TABELA 10 - Distribuição dos diferentes graus de substituição por tecido fibroso nos dois grupos pesquisados

	Graus de substituição por tecido fibroso									
	0		1		2		3		N	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
TSBRGS	5	25	8	40	3	15	4	20	20	
CADÁVERES	6	30	8	40	5	25	1	5	20	
N TOTAL	11		16		8		5		40	

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,547$, não significativa estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

Com relação ao tecido adiposo, em 55% e 45% das glândulas nos grupos de cadáveres e de portadores de TSBRGS, respectivamente, a substituição não foi encontrada (TABELA 11). Os demais espécimes em ambos os grupos distribuíram-se diferentemente entre os graus discreto, moderado e intenso (TABELA 11). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,547$ - TABELA 11).

TABELA 11 - Distribuição dos diferentes graus de substituição por tecido adiposo nos dois grupos pesquisados

	Graus de substituição por tecido adiposo									
	0		1		2		3		N	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
TSBRGS	9	45	5	25	1	5	5	25	20	
CADÁVERES	11	55	3	15	4	20	2	10	20	
N TOTAL	20		8		5		7		40	

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,547$, não significativa estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.1.5 Oncocitose

Oncocitose ocorreu com maior freqüência no epitélio dos ductos intralobulares, células acinares e nos ductos excretorios (Figura 10).

Cerca de metade das amostras mostrou oncocitose em grau discreto (TABELA 12). Esse fenômeno não foi encontrado em 40% dos espécimes de cada grupo e nenhuma glândula apresentou grau intenso de oncocitose. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 12).

TABELA 12 - Distribuição dos diferentes graus de oncocitose nos dois grupos pesquisados

	Graus de oncocitose								
	0		1		2		3		N
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	8	40	11	55	1	5	0	0	20
CADÁVERES	8	40	10	50	2	10	0	0	20
N TOTAL	16		21		3		0		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,883$, não significativa estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.1.6 Vasos sanguíneos congestionados

Vasos sanguíneos congestionados foram encontrados na maior parte das amostras pesquisadas: 95% no grupo de portadores de TSBRGS e 65% no grupo de cadáveres (TABELA 13). Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,0436$ - TABELA 13).

TABELA 13 - Ausência ou presença de vasos sanguíneos congestionados nos dois grupos pesquisados

	Vasos sanguíneos congestionados				N
	Ausência		Presença		
	N	%	N	%	
TSBRGS	1	5	19	95	20
CADÁVERES	7	35	13	65	20
N TOTAL	8		32		40

Teste de Fisher ($p < 0,05$); $p = 0,0436^*$, significativa estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.1.7 Autólise acinar

A TABELA 14 expressa os valores dos diferentes graus de autólise acinar nos dois grupos pesquisados. Percebe-se que 50% dos portadores de TSBRGS tiveram graus discreto (30%) e moderado (20%) de autólise acinar. Em nenhum caso foi encontrado autólise intensa. Já, no grupo de cadáveres a autólise só não estava presente em 20% dos casos, estando os 80% dos casos distribuídos entre os graus 1, 2 e 3. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,014$ - TABELA 14)

TABELA 14 - Distribuição dos diferentes graus de autólise acinar nos dois grupos pesquisados

	Graus de autólise								N
	0		1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	10	50	6	30	4	20	0	0	20
CADÁVERES	4	20	6	30	4	20	6	30	20
N TOTAL	14		12		8		6		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,014^*$, significante estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.1.8 Extravasamento de muco

Na TABELA 15 observa-se que os dois grupos apresentaram o fenômeno de extravasamento de muco, principalmente focal. Focos de extravasamento de muco não foram encontrados em 25% das glândulas no grupo de portadores de TSBRGS, já no grupo de cadáveres esse número aumentou para 55%. Quando presente, extravasamento focal de muco com grau discreto ocorreu na maioria das glândulas nos dois grupos, 70% e 35% para portadores de TSBRGS e para cadáveres, respectivamente. Focos de extravasamento com grau intenso não ocorreram no grupo de portadores de TSBRGS, enquanto que grau moderado não foi observado no grupo de cadáveres. Diferença estatisticamente significativa não foi observada. ($p=0,192$ - TABELA 15).

TABELA 15 - Distribuição dos diferentes graus de extravasamento focal de muco nos dois grupos pesquisados

	Graus de extravasamento focal de muco								N
	0		1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	5	25	14	70	1	5	0	0	20
CADÁVERES	11	55	7	35	0	0	2	10	20
N TOTAL	16		21		1		2		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,192$, não significante estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

A TABELA 16 expressa que 90% e 85%, respectivamente, das glândulas do grupo dos portadores de TSBRGS e de cadáveres não apresentaram extravasamento difuso de muco. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,758$ - TABELA 16).

TABELA 16 - Distribuição dos diferentes graus de extravasamento difuso de muco nos dois grupos pesquisados

	Graus de extravasamento difuso de muco								
	0		1		2		3		N
	N	%	N	%	N	%	N	%	
TSBRGS	18	90	2	10	0	0	0	0	20
CADÁVERES	17	85	1	5	0	0	2	10	20
N TOTAL	35		3		0		2		40

Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$); $p = 0,758$, não significante estatisticamente
 TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual



Figura 17 - Lóbulo de glândula sublingual com área de ácinos ausentes e intensa substituição por tecido conjuntivo (*). TSBRGS, mulher, 63 anos. (H.E.)

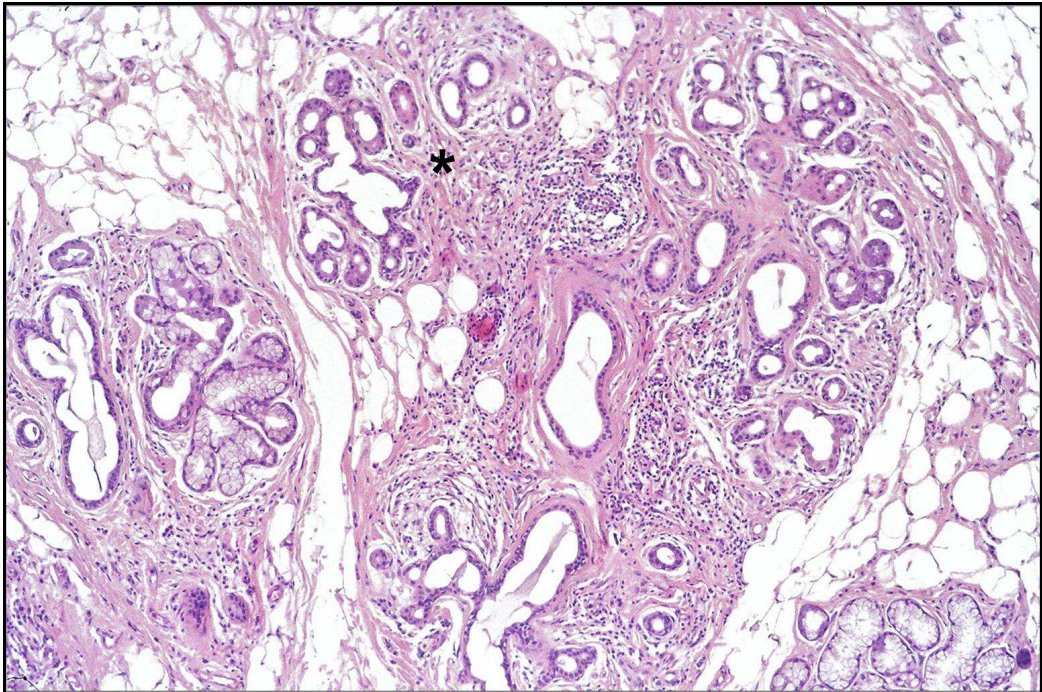


Figura 18 - Lóbulo de glândula sublingual com área de substituição por tecido conjuntivo contendo apenas ductos e/ou estruturas ductiformes (*). TSBRGS, mulher, 63 anos. (H.E.)

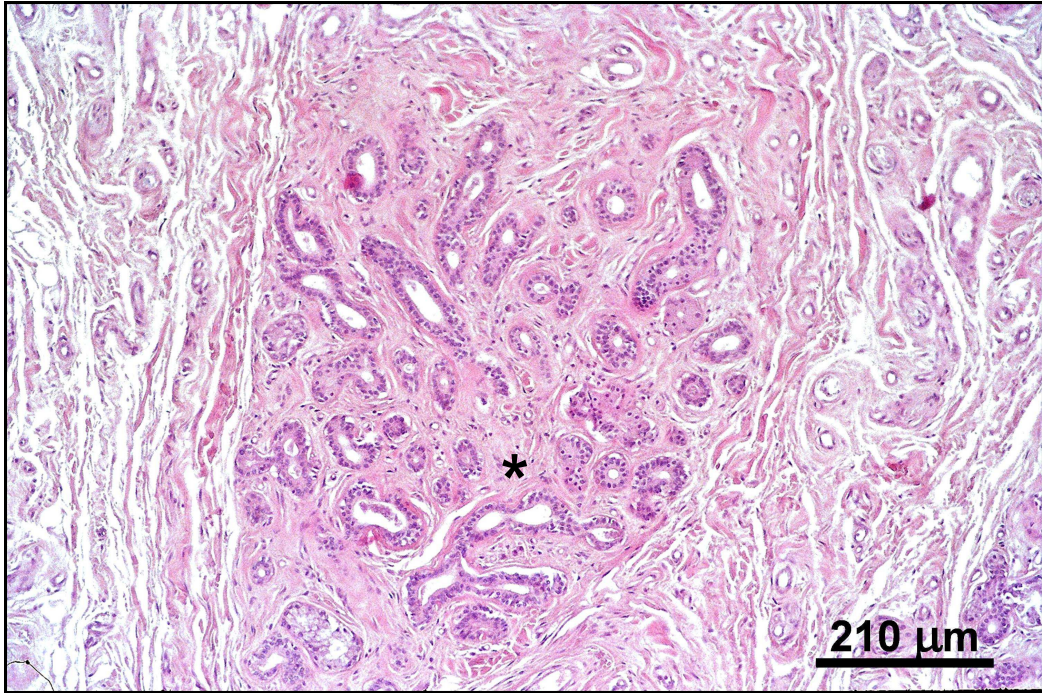


Figura 19 - Lóbulo de glândula sublingual com intensa substituição por tecido conjuntivo fibroso contendo principalmente ductos e/ou estruturas ductiformes (*). Cadáver, mulher, 74 anos. (H.E.)

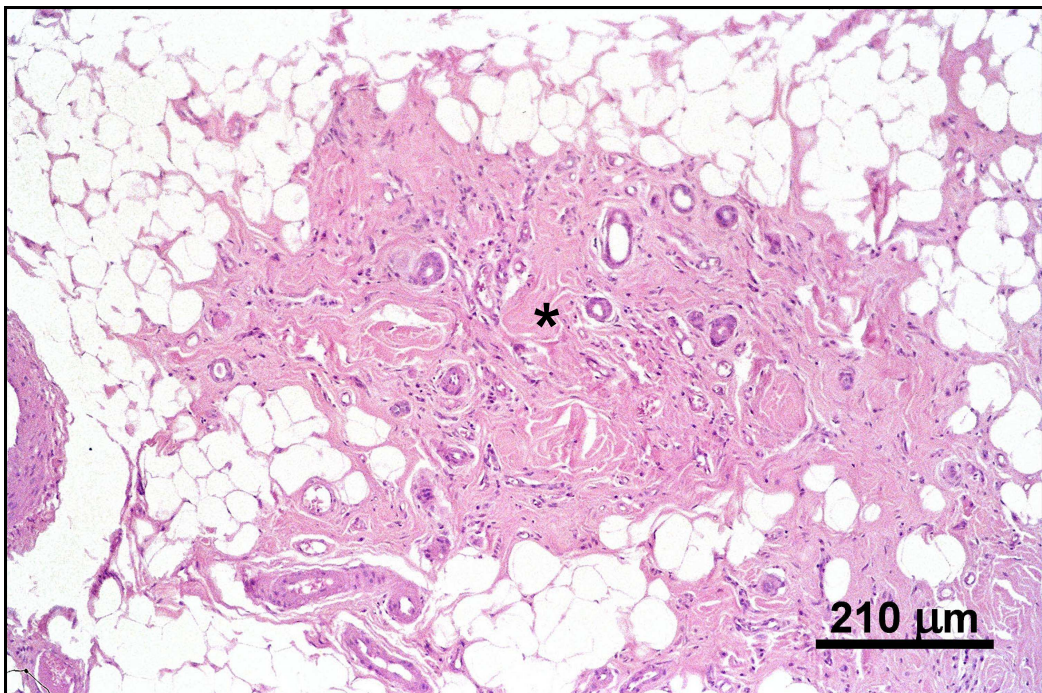


Figura 20 - Lóbulo de glândula sublingual com intensa substituição por tecido conjuntivo fibroso e adiposo contendo apenas vestígios de parênquima (*). TSBRGS, mulher, 72 anos. (H.E.)

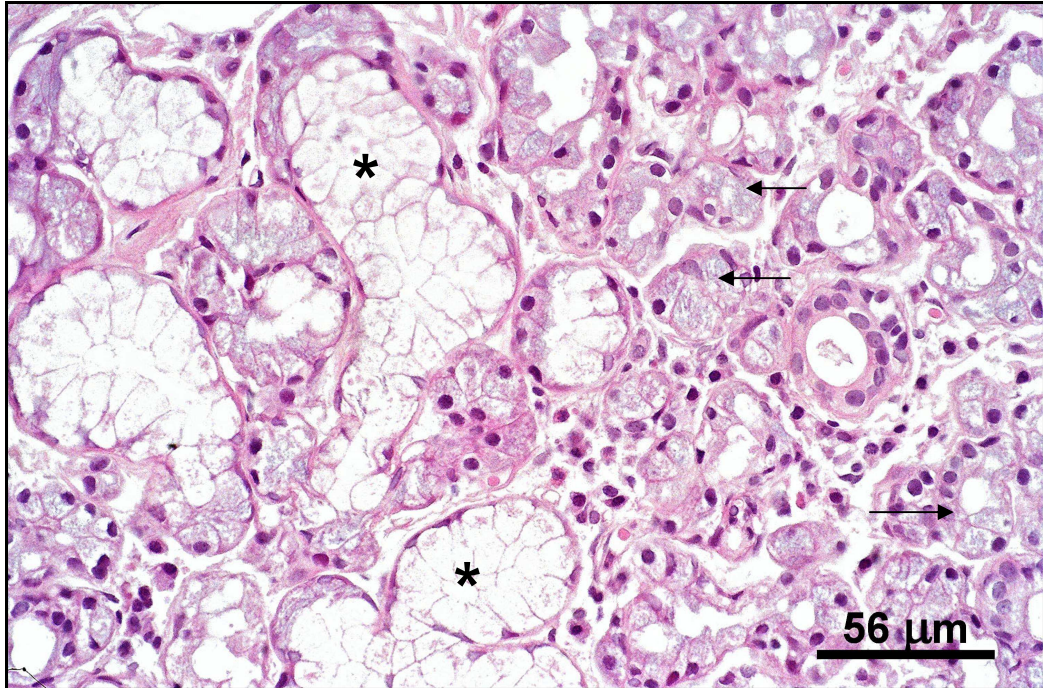


Figura 21 - Lóbulo de glândula sublingual com ácinos atróficos (seta) em meio a ácinos normais (*). TSBRGS, mulher, 59 anos. (H.E.)

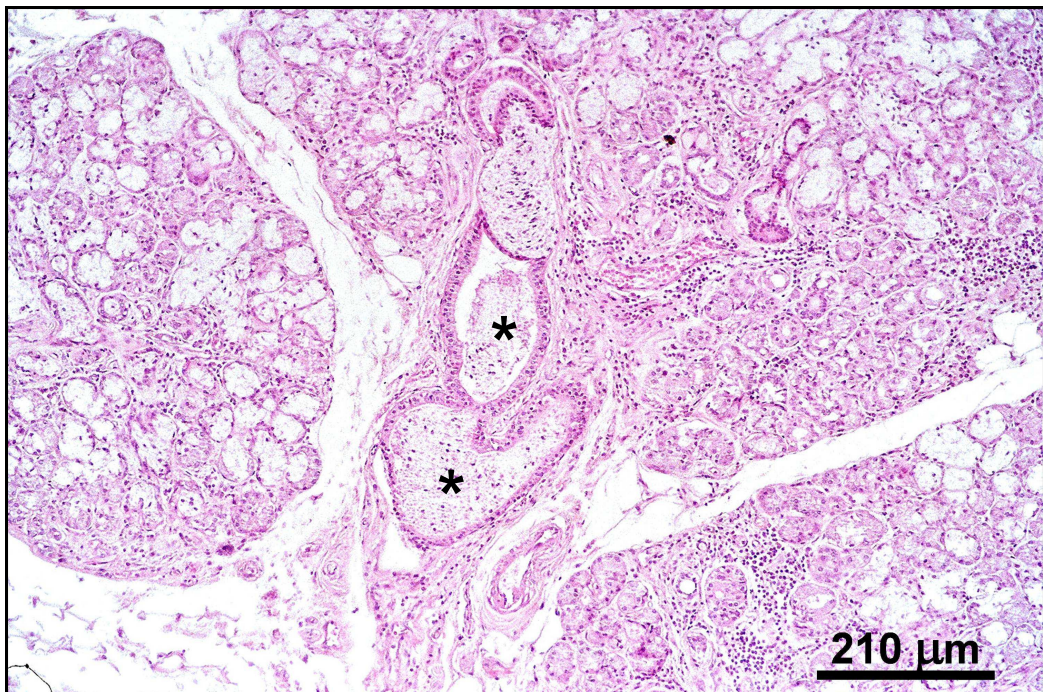


Figura 22 - Glândula sublingual com ácinos atróficos e retenção de muco em ducto dilatado (*). Cadáver, mulher, 63 anos. (H.E.)

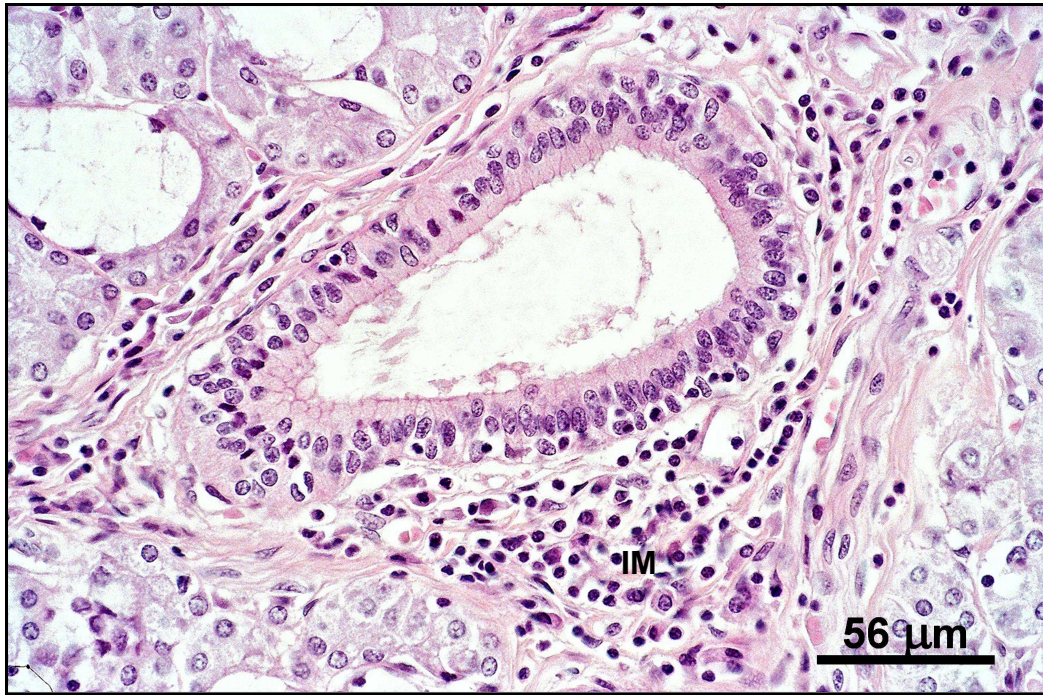


Figura 23 - Infiltrado inflamatório mononuclear focal, periductal (IM). Cadáver, homem, 40 anos. (H.E.)

5.2 ESTUDO MICROSCÓPICO MORFOMÉTRICO

5.2.1 Densidade de volume

A densidade de volume de ácinos, ductos, estroma e tecido adiposo nos dois grupos (portadores de TSBRGSPD e cadáveres) está apresentada através de seus valores médios, na figura 24.

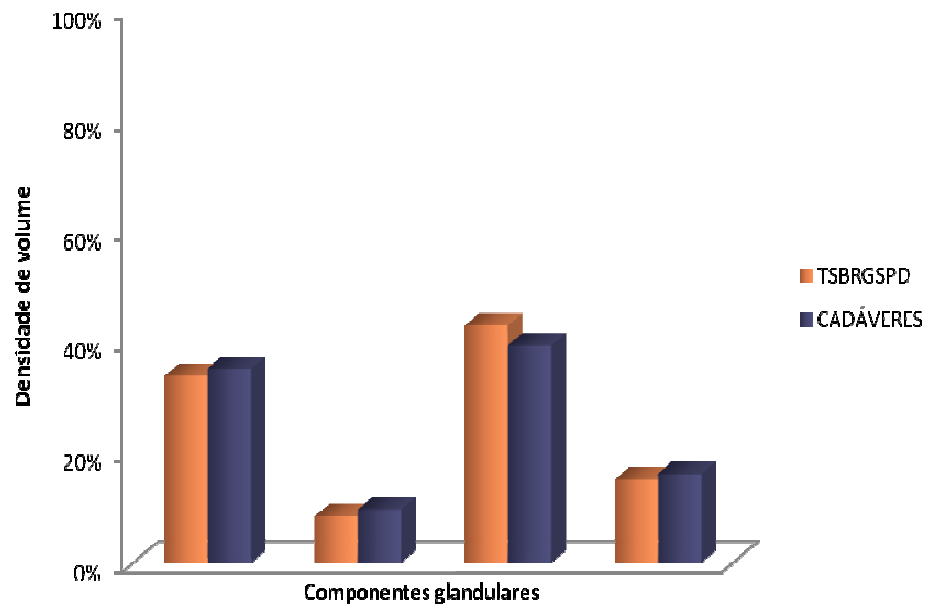


Figura 24 - Valores médios da densidade de volume dos componentes glandulares nos dois grupos estudados

Na TABELA 17 estão apresentados as médias da densidade de volume de ácinos, erros padrão das médias e desvios padrão dos dois grupos, e o respectivo indicativo do valor da probabilidade estatística (p) a 5%.

TABELA 17 - Densidades médias de volume das variáveis estudadas, erro padrão das médias, desvios padrão

Variável	Grupo	TSBRGS			CADÁVERES			P
		MÉDIA (%)	DP (%)	EPM (%)	MÉDIA (%)	DP (%)	EPM (%)	
Ácinos		33,76	18,84	4,21	35,07	14,91	3,33	0,752 ns
Ductos		8,40	3,36	0,75	9,62	5,11	1,14	0,444 ns
Estroma		42,85	9,25	2,07	39,27	8,58	1,92	0,209 ns
Tecido adiposo		14,99	14,86	3,32	16,03	13,96	3,12	0,794 ns

Teste "t" de Student ($p < 0,05$); ns = não significante estatisticamente; DP: desvio padrão; EPM: erro padrão da média
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

5.2.2 Densidade de volume de parênquima e de estroma total

A densidade de volume de parênquima (ácinos e ductos) e de estroma total (estroma e tecido adiposo) dos dois grupos estudados está apresentada através de seus valores médios, na figura 25.

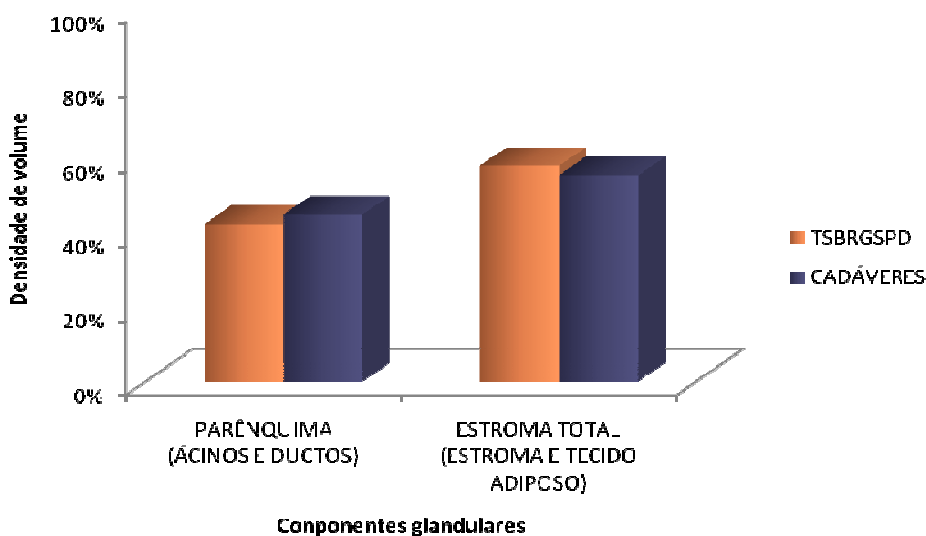


Figura 25 - Valores médios da densidade de volume de parênquima e estroma total nos dois grupos estudados

Nas TABELA 18 estão apresentadas as médias, erros padrão das médias e desvios padrão dos dois grupos para parênquima e estroma total.

TABELA 18 - Densidades médias de volume de parênquima e estroma total, erro padrão das médias, desvios padrão

Grupo	TSBRGS			CADÁVERES			P
	MÉDIA (%)	DP (%)	EPM (%)	MÉDIA (%)	DP (%)	EPM (%)	
Parênquima (ácinos e ductos)	42,16	18,26	4,08	44,70	16,74	3,12	0,649 ns
Estroma total (estroma e adiposo)	57,84	18,26	4,08	55,30	16,74	3,74	0,649 ns

Teste "t" de Student ($p < 0,05$); ns = não significante estatisticamente; DP: desvio padrão; EPM: erro padrão da média
TSBRGS: tumefações do soalho da boca relacionadas à glândulas sublingual

A grayscale microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, showing a network of cells with distinct cell walls and some larger, more rounded cells.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 DA AMOSTRA

As glândulas sublinguais estudadas fizeram parte de outros estudos realizados no Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, seguindo a linha de pesquisa em glândulas sublinguais relacionadas às tumefações do soalho bucal em desdentados.

As glândulas de cadáveres foram coletadas no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC), da Faculdade de Medicina da USP, a partir de necropsias realizadas em indivíduos que faleceram por morte natural (AZEVEDO *et al.*, 2005). Já as glândulas sublinguais dos pacientes desdentados portadores de TSBRGS foram, principalmente obtidas por tratamento cirúrgico do soalho da boca com finalidade protética, para melhorar a adaptação de próteses inferiores (IWAKI FILHO *et al.*, 2006).

No presente trabalho tomou-se o cuidado de parear os dois grupos com relação à idade, buscando glândulas de cadáveres de mesma faixa etária que a dos pacientes com TSBRGS. Outro cuidado foi selecionar cadáveres desdentados inferiores, já que as tumefações ocorrem somente em pacientes desdentados inferiores totais ou parciais (CAMPOS, 1996; MANDEL; ROMAO, 2004; IWAKI FILHO *et al.*, 2006; DOMANESCHI, 2007).

Com relação ao gênero, embora em 20 pacientes portadores de TSBRGS 19 eram mulheres, a inexistência de diferenças entre gêneros já constatada em outros estudos de glândulas sublinguais (SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; AZEVEDO *et al.*, 2005, MOREIRA *et al.*, 2006) permitiu que desprezásemos essa preocupação.

6.2 DA METODOLOGIA

No estudo microscópico morfológico a análise foi conduzida por um único examinador calibrado, como ocorreu, também, em outros trabalhos (SCOTT, 1980;

DAMANTE *et al.*, 1999; IWAKI FILHO *et al.*, 2006). A atribuição de escores, igualmente, já foi descrita em outros trabalhos com glândulas salivares (SCOTT, 1980; KOMORI, 1986; SHIMIZU *et al.*, 1990; TAKEDA, VERED *et al.*, 2001). No presente estudo, atribuímos escores conforme descrito por AZEVEDO *et al.* (2005).

Para o estudo microscópico morfométrico, utilizamos a casualização dos campos histológicos por amostragem sistemática (WEIBEL, 1969; MOREIRA *et al.*, 2006 – Figura 3). Nesse sistema de amostragem, os 51 campos histológicos usados nas quantificações foram distribuídos de forma homogênea entre os três cortes, de cada glândula, para representar o todo, perfazendo 17 campos em cada corte. Como havia grande diferença entre o tamanho dos cortes, foi necessário, primeiramente, mapeá-los para obter o número total de campos em cada um. Assim, a partir do total de campos histológicos representativos foi possível distribuir os 51 campos pré-estabelecidos para as contagens (17 campos em cada um dos 3 cortes), proporcionalmente à área total dos cortes, ou seja, com intervalo regular entre os campos contados. O número total de campos adotado (51) foi o mesmo determinado por MOREIRA (2005), após a autora ter observado que as diferenças eram estatisticamente desprezíveis quando comparou as contagens realizadas em 51 campos e 237 campos (valor equivalente a 10% do total dos campos da glândula piloto). Desse modo, os 51 campos (5100 pontos) foram suficientes para a quantificação dos fenômenos estudados. Em animais, a uniformidade de tamanho das peças permite excelente aferição quantitativa com um número de campos significativamente menor (PARDINI, 1987), entretanto, em humanos a variação individual é grande, o que exige cuidado maior na aplicação dessa metodologia (MOREIRA, 2005). Vale dizer que, poucos detalhes de metodologia são apresentados nos estudos morfométricos em glândulas salivares humanas (WATERHOUSE *et al.*, 1973; SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; DRUMMOND; CHISHOLM, 1984; SCOTT; FLOWER; BURNS, 1987; DAYAN *et al.*, 2000; VERED *et al.*, 2000). Apesar de utilizarem a mesma metodologia de volumetria relativa de contagem de pontos aqui usada, há variações no tipo de retículo empregado e no número de pontos contados. Tudo foi feito em nosso estudo para garantir a veracidade dos resultados.

6.3 DOS CRITÉRIOS ADOTADOS

No estudo microscópico morfológico foram consideradas as mesmas variáveis microscópicas do estudo de AZEVEDO (2003): atrofia acinar, ductos e/ou estruturas ductiformes, substituição do parênquima por tecido fibroso, substituição por tecido adiposo, infiltrado mononuclear focal e difuso, oncocitose e vasos sanguíneos congestos. Também incluímos autólise acinar e extravasamento de muco focal e difuso, que no estudo de AZEVEDO (2003) foram discutidas como achados casuais. Entretanto, entendemos que essas duas últimas variáveis estão intimamente relacionadas, ou seja, extravasamento de muco pode ocorrer em decorrência da autólise do ácino.

No estudo microscópico morfométrico as variáveis adotadas foram: ácinos, ductos, estroma, tecido adiposo e outros (pontos no vazio e tecido não relacionado à glândula em si). Cabe algumas explicações sobre elas.

No processo de atrofia em glândulas salivares, os ácinos podem se assemelhar a ductos (SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; AZEVEDO *et al.*, 2005), sendo chamados de estruturas ductiformes (Figuras 7, 13, 18 e 19). Nessa situação, a diferenciação entre ácinos atróficos e ductos se torna inviável. Assim sendo, na análise morfológica da variável ductos e/ou estruturas ductiformes, distinção entre ambos somente foi feita pelo examinador quando ela era clara, ou seja, quando as glândulas tinham parênquima normal (genericamente ou em lobos distintos). Nessa situação, ductos eram reconhecidos como ductos (Figuras 5, 15 e 23). Em áreas de atrofia acinar mais discretas, estruturas ductiformes eram claramente diferenciáveis de ductos normais (Figura 7). Já nos processos avançados de atrofia tal distinção fica impossível (Figuras 13, 17, 18 e 19). A presença ou ausência em nossa metodologia foi computada, na verdade, para estruturas ductiformes, já que representam um estado atrófico.

No estudo microscópico morfométrico, contamos como ducto as estruturas que não possuíam nenhuma célula acinar. Existindo qualquer célula acinar remanescente, a estrutura era contada como ácino (Figura 7).

Oncocitose, descrita como um achado histológico que surge com o envelhecimento (DRUMMOND; CHISHOLM, 1984; SCOTT; FLOWER; BURNS,

1987; AZEVEDO; 2003) não foi aferida separadamente no estudo morfométrico, embora tenha sido considerada uma variável microscópica na análise morfológica. Quando o oncócito estava no ácino e o ponto recaía sobre ele, a estrutura era contada como ácino. Quando estava entre as células ductais, a estrutura era contada como ducto (Figura 10).

A aferição do estroma envolveu todo o tecido conjuntivo, incluindo septos, vasos sanguíneos, nervos, células e infiltrado mononuclear. MOREIRA *et al.* (2006) descreveu como uma tarefa extremamente difícil a diferenciação entre septos e tecido conjuntivo fibroso de substituição em indivíduos idosos. Embora, os autores tenham encontrado diminuição na densidade de volume dos septos com a idade, eles acreditam que esse resultado não reflete toda a realidade justamente pela dificuldade nessa diferenciação em idosos. Assim sendo, optamos por incluir septos na contagem de estroma.

Tecido adiposo foi contado como uma variável isolada do estroma, visto que a substituição do parênquima glandular por esse tecido é destacada na literatura (SCOTT; FLOWER; BURNS, 1987; SCOTT, 1977a; VERED *et al.*, 2000; DAYAN *et al.*, 2000; AZEVEDO *et al.*, 2005). Em nossas amostras pudemos identificar que essa substituição do parênquima glandular sublingual por tecido adiposo aconteceu com grande frequência (Figuras 9, 16, 17, 18 e 20, TABELA 20).

6.4 DOS RESULTADOS

De acordo com nossos resultados, o quadro microscópico observado nas glândulas sublinguais dos pacientes portadores de TSBRGS é muito semelhante ao das glândulas de cadáveres desdentados, onde o processo de envelhecimento glandular já foi comprovado (AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006). Isso pode ser observado nas tabelas 4, 5, 17 e 18, onde as diferenças não foram estatisticamente significantes (morfologia: substituição por tecido fibroso $p=0,547$, substituição por tecido adiposo $p=0,547$, atrofia acinar $p=0,758$, extravasamento de muco focal $p=0,192$, extravasamento de muco difuso $p=0,758$, infiltrado mononuclear focal $p=1,00$, infiltrado mononuclear difuso $p=0,142$, oncocitose

$p=0,883$ e ductos e/ou estruturas ductiformes $p=1,00$; morfometria: ácinos $p=0,752$, ductos $p=0,444$, estroma $p=0,209$, tecido adiposo $p=0,794$, parênquima $p=0,649$ e estroma total $p=0,649$). Resumindo, a glândula sofre atrofia acinar, aumentam as estruturas ductiformes, sendo o parênquima substituído por tecido fibroso e adiposo.

A diminuição de ácinos e o aumento do ductos e/ou estruturas ductiformes, tecido conjuntivo e tecido adiposo ficou claramente demonstrados pelos valores médios da densidade de volume de cada um dos referidos componentes, nos dois grupos (Figura 24 e TABELA 17). A perda do componente acinar, o aumento da quantidade de ductos e/ou estruturas ductiformes, o aumento do estroma e o crescimento do tecido adiposo, todos com o avanço da idade, já foram comprovados em vários estudos em glândulas salivares humanas, como parótida, submandibulares, labiais, palatinas e sublinguais (WATERHOUSE *et al.*, 1973; SCOTT, 1977a; SCOTT, 1980; DRUMMOND; CHISHOLM, 1984; SCOTT; FLOWER; BURNS, 1987; DAYAN *et al.*, 2000; VERED *et al.*, 2000; TAKAHASHI *et al.*, 2002; AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006). Além disso, quando observamos a Figura 25 e a TABELA 18, percebemos a menor quantidade de parênquima em relação ao estroma total (soma do estroma com o tecido conjuntivo), nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Dessa forma, nossos dados comprovam que, quando comparamos as glândulas sublinguais dos pacientes portadores de TSBGRS com as glândulas sublinguais de cadáveres, encontramos os fenômenos do processo de envelhecimento das glândulas salivares.

Assim como AZEVEDO (2003), percebemos que as alterações na glândula (atrofia acinar, substituição do parênquima, aumento de ductos e/ou estruturas ductiformes e infiltrado mononuclear) ocorrem simultaneamente, em graus de intensidade variados e diferentes, como um processo dinâmico. Concordamos, que a atrofia acinar, o aumento da quantidade de ductos e/ou estruturas ductiformes e a substituição do parênquima são alterações decorrentes do processo de envelhecimento glandular que ocorrem simultaneamente a uma maior difusão do infiltrado mononuclear (TABELAS 8 e 9). Esse infiltrado desapareceu quando o processo de atrofia acinar atingiu seu grau mais intenso, com completa substituição do parênquima (VERED *et al.*; 2001; AZEVEDO *et al.*; 2005 – Figuras 19 e 20).

O aumento da oncocitose ao longo da idade está descrito na literatura (DRUMMOND; CHISHOLM, 1984; MARTINEZ-MADRIGAL; MICHEAU, 1989;

SCOTT; FLOWER; BURNS, 1987; AZEVEDO *et al.*; 2005). Como estudamos indivíduos acima de 40 anos, já era esperado encontrarmos oncocitose nas glândulas sublinguais dos dois grupos (TABELA 12).

De nossos resultados, a variável autólise apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 4), o que já seria esperado uma vez que um dos grupos era formado por glândulas de cadáveres, com o tempo decorrido entre o óbito e a necropsia variando de 6:05 horas a 92:55 horas (AZEVEDO, 2003). O fenômeno de autólise aumenta proporcionalmente com o passar do tempo *post mortem* (SHIMUZY *et al.*, 1990; NERY, 2007).

Entretanto, no grupo dos portadores de TSBRGS, autólise também foi encontrada, embora em menor intensidade (TABELA 14). Realmente, parece estranho chamar de autólise um fenômeno ocorrido *in vivo* em material imediatamente fixado. Esta é uma realidade, entretanto, quando se trabalha em glândula salivar. Situações semelhantes foram vividas por pesquisadores de nossa área em várias investigações com animais (TAGA, 1993).

NERY (2007), em estudo com glândulas sublinguais de ratos fixadas imediatamente e corretamente após a coleta, também constatou a presença discreta desse fenômeno descrito como autólise. Pela certeza do manuseio correto dos espécimes, a única causa possível para explicar o fenômeno foi o trauma cirúrgico. Por mais precisa que tenha sido a técnica de coleta, alguma agressão ao tecido glandular ocorreu dado sua delicadeza e friabilidade. O manuseio de um músculo, por exemplo, seria possivelmente diferente e livre de artefatos dessa natureza.

Aquilo que AZEVEDO (2003) e MOREIRA (2005) denominaram de autólise acinar (devido à inexistência de informações na literatura sobre o tema), pode ter sido artefato de manuseio do espécime, o que também pode ter ocorrido em nosso material, particularmente nas glândulas de portadores de TSBRGS. Era um borramento nos limites das células, quase sempre sem perda do contorno do ácino onde os núcleos das células acinares apareciam soltos. Assim como nos estudos acima referidos, observamos o mesmo fato mais acentuado nas glândulas de cadáveres e menos nos portadores de TSBRGS.

Assim como AZEVEDO (2003), acreditamos que o extravasamento de muco seja decorrente da autólise acinar. São fenômenos inter-relacionados que não fazem

parte do processo de envelhecimento das glândulas salivares. Não encontramos outra explicação para o fenômeno de extravasamento de muco observado.

Outro resultado que mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos foi a presença de vasos sanguíneos congestionados, principalmente no grupo de portadores de TSBRGS (TABELA 5). Este fato só pode ser explicado pela manipulação cirúrgica da peça *in vivo*. A congestão vascular nas glândulas salivares de idosos pode ser resultante de obstrução vascular (placas de ateroma), causando oligoemia (SCOTT, 1977b; SCOTT, 1977c; KOMESU *et al.*, 1986; AZEVEDO *et al.*, 2005). Alterações vasculares obstrutivas, como placas de ateroma, representam manifestações locais de uma doença de base (aterosclerose). Aterosclerose esteve implicada na *causa mortis* de muitos indivíduos da amostra de AZEVEDO *et al.* (2005) e também da nossa amostra de cadáveres. Com relação aos pacientes portadores de TSBRGS, não havia história clínica de aterosclerose, mas ela podia estar presente sem que o paciente tivesse ciência de sua existência. É possível que uma pequena parte de nossos achados (TABELAS 5 e 13) tenham sido decorrentes dessa causa pela idade cronológica dos indivíduos de ambas as amostras.

6.5 DA MORFOLOGIA DAS TSBRGS EM PACIENTES DESDENTADOS COM A LITERATURA

As características microscópicas das TSBRGS em pacientes desdentados apresentadas por alguns autores são muito semelhantes às que encontramos. Nas 12 biópsias excisionais realizadas por CAMPOS (1996) e num caso de MANDEL e ROMAO (2004) foi relatado tecido glandular normal, embora o quadro microscópico não tenha sido descrito pelos autores.

Já o caso clínico descrito microscopicamente por FLAITZ (2001) como sialoadenite esclerosante crônica, com alterações inflamatórias discretas, parece ser na realidade um caso de TSBRGS. O autor não descreve as características microscópicas observadas no tecido glandular biopsiado, apenas relata o quadro microscópico que pode ser encontrado na sialoadenite esclerosante crônica: fibrose, atrofia acinar, ectasia e dilatação ductal e, em alguns casos, presença de microlitos.

Os achados descritos são semelhantes aos encontrados nas glândulas dos dois grupos do nosso estudo (cadáveres e portadores de TSBRGS).

Análise histopatológica de seis biópsias incisionais das hiperplasias idiopáticas da glândula sublingual realizada por DOMANESCHI *et al.* (2007) revelou três casos caracterizados como sialoadenite crônica, um como sialoadenite esclerosante e dois com tecido glandular normal.

As características microscópicas encontradas por IWAKI FILHO *et al.* são as mesmas observadas em nossa amostra de glândulas sublinguais de portadores de TSBRGS. Parece óbvio porque a amostra é a mesma, mas poderia trazer diferenças de interpretação dos patologistas. A identificação dos resultados descritivos reforça a veracidade da descrição microscópica ora apresentada. Assim como outros autores, IWAKI FILHO *et al.* também encontraram glândulas normais. Em alguns casos a glândula sublingual relacionada às tumefações do soalho da boca em desdentados pode ser normal, como a glândula de um adulto jovem, onde as alterações parenquimatosas e estromais do envelhecimento (AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006) ainda não estão presentes.

As TSBRGS em pacientes desdentados não aparecem nos livros de textos, mas casos são operados freqüentemente. O clínico ou cirurgião tratam cirurgicamente como doença ou como plástica pré-protética, mas descrevem como doença. O patologista, por outro lado, encontra algo que ele classifica como sialoadenite quando na verdade é um processo normal do envelhecimento das glândulas sublinguais (AZEVEDO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2006).

O quadro microscópico observado em glândula parótida de rato após ligadura do ducto principal é de sialoadenite, assemelhando-se muito com o quadro que observamos em nossas amostras, ou seja, atrofia acinar, proliferação ductal com dilatação e fibrose intersticial (SOUZA *et al.*, 1995), com única diferença da presença de neutrófilos.

Como deveria ser o laudo do patologista para as TSBRGS? Sugerimos que o laudo da microscopia seja descritivo e destaque ao final a possibilidade de se tratar de processo de envelhecimento da glândula sublingual. Em outras situações clínicas, por exemplo uma sialolitíase, o diagnóstico final do patologista será baseado na interação do quadro clínico com o microscópico.

6.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ETIOPATOGENIA DAS TSBRGS

Quanto à etiopatogenia das TSBRGS em desdentados, o processo de envelhecimento que ocorre na glândula não pode explicar. A glândula não aumenta de volume, ao contrário, seu volume é reduzido. Os tecidos adiposo e fibroso ocupam menos espaço que aquele liberado pela atrofia acinar (MOREIRA *et al.*, 2006 – Figura 12).

Entendemos assim, que a glândula sublingual não é a responsável, em si, pela tumefação do soalho da boca. Concordamos que as tumefações são decorrentes de fatores já descritos, como a perda de dentes inferiores posteriores e grau de reabsorção do rebordo alveolar relacionado à inserção do músculo milo-hióideo (CAMPOS, 1996; IWAKI FILHO *et al.*, 2006; DOMANESCHI *et al.*, 2007). Trata-se, finalmente, de uma acomodação dos tecidos do soalho da boca após a perda de alguns dentes, variando segundo a elasticidade individual dos tecidos, com particular participação da movimentação da língua. Logo, as tumefações expressariam, do ponto de vista clínico, uma adaptação da situação anatômica vigente.

Não há estudo epidemiológico que nos permita estimar precisamente a epidemiologia das TSBRGS. Estudos existentes apresentaram casuísticas constituídas em determinados intervalos de tempo. Por exemplo, IWAKI FILHO *et al.* (2006) trataram 24 tumefações em 19 pacientes entre 1985 e 1998. Já DOMANESCHI *et al.* (2007) estudaram 25 casos detectados num período de 1 ano.

A tendência futura em termos epidemiológicos das TSBRGS é que haja diminuição, porque só ocorrem em desdentados (CAMPOS, 1996; MANDEL; ROAMO, 2004; IWAKI FILHO *et al.*, 2006; DOMANESCHI *et al.*, 2007) e, a tendência à redução da incidência da cárie e a melhora do tratamento odontológico para a população tendem a reduzir as extrações dentárias. Por outro lado, o maior acesso da população à reabilitação protética, com o passar do tempo, pode suprir artificialmente as perdas de dentes, prevenindo a ocorrência das TSBRGS.

Acreditamos também, que o fato da maioria dos casos de TSBRGS serem em mulheres (CAMPOS, 1996; MANDEL; ROAMO, 2004; IWAKI FILHO *et al.*, 2006; DOMANESCHI *et al.*, 2007), seria decorrente da maior determinação, vaidade e

auto-estima das mulheres. Elas procuram tratamento mais que os homens, principalmente, por questões estéticas e funcionais, mesmo que não sintam sofrimento e dor (IWAKI FILHO *et al.*, 2006).

6.7 DA NOMENCLATURA

Como pudemos notar, a nomenclatura das tumefações do soalho da boca em desdentados é variada e não está ainda bem definida. O primeiro a publicar sobre o tema usou a denominação hiperplasia das glândulas sublinguais (CAMPOS, 1996). Outras denominações apareceram ao longo do tempo como tumefação ou hipertrofia das glândulas sublinguais (MANDEL; ROAMO, 2004), tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais em pacientes desdentados (IWAKI FILHO *et al.*, 2006) e hiperplasia idiopática das glândulas sublinguais em indivíduos desdentados totais ou parciais (DOMANESCHI *et al.*, 2007).

Durante todo o estudo optamos por usar a terminologia que consideramos, até então, a mais apropriada, que foi a mesma de IWAKI FILHO *et al.* (2006), ou seja, tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais em pacientes desdentados. A razão do termo tumefação é por ser inespecífico, já que desconfiamos não se tratar de hiperplasia nem hipertrofia glandular, fato consumado com o trabalho de MOREIRA *et al.* (2006), que mostrou diminuição do volume da glândula com a idade. A ausência de hiperplasia glandular ficou agora ainda mais comprovada na presente pesquisa, onde, ademais do quadro de atrofia pelo envelhecimento, foi evidenciado que a glândula não está aumentada de volume. Ela tem caracteres microscópicos do envelhecimento.

Também preterimos o termo idiopática (DOMANESCHI *et al.*, 2007) porque passa a idéia de que não existe explicação para o fato, o que não é verdade. A explicação está por ser esclarecida.

Consideramos o termo tumefação adequado até o momento (IWAKI FILHO *et al.*, 2006), visto que se trata de lesão fundamental, representa um aumento de volume do soalho da boca e não especificamente da glândula sublingual. O termo tumefação não representa um distúrbio do crescimento celular, pelo contrário, o

aparente aumento do soalho da boca pode apenas refletir um fenômeno de adaptação da língua em área desdentada, que varia em decorrências da maior ou menor elasticidade dos tecidos moles com possível participação da altura da inserção do músculo milo-hióideo. A glândula sublingual não é, portanto, responsável pela tumefação. Tal relação deve ser definitivamente abolida da literatura.

Julgamos, nesse momento, que a melhor definição e terminologia, dessas tumefações do soalho da boca de desdentados, seria: tumefação não patológica do soalho da boca em desdentados.

Os livros de texto devem apresentar as tumefações não patológicas do soalho da boca em desdentados como uma variação normal do soalho da boca ou da glândula sublingual, afinal, a glândula é a estrutura anatômica que mais se destaca na região.



7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos com a comparação microscópica morfológica e morfométrica entre as glândulas sublinguais de pacientes portadores de TSBRGS e de cadáveres, podemos concluir que:

- 1- No estudo microscópico morfológico, não houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: atrofia acinar ($p=0,758$), substituição por tecido fibroso ($p=0,547$), substituição por tecido adiposo ($p=0,547$), extravasamento de muco focal ($p=0,192$) e difuso ($p=0,758$), infiltrado mononuclear focal ($p=1,000$) e difuso ($p=0,142$), oncocitose ($p=0,883$) e ductos e/ou estruturas ductiformes ($p=1,000$). Houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: autólise acinar ($p=0,014$) e vasos sanguíneos congestionados ($p=0,043$);
- 2- No estudo microscópico morfométrico, não houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: ácinos ($p=0,752$), ductos ($p=0,444$), estroma ($p=0,209$) e tecido adiposo ($p=0,794$). Também não houve diferença estatisticamente significativa para densidade de volume de parênquima ($p=0,649$) e densidade de volume de estroma total ($p=0,649$);
- 3- As características microscópicas das glândulas sublinguais de portadores de TSBRGS são as mesmas observadas no processo de envelhecimento das glândulas salivares;
- 4- As glândulas sublinguais presentes nas tumefações do soalho da boca em pacientes desdentados não são patológicas e, portanto, não são responsáveis pela tumefação.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS³

Arafat A, Brannon RB, Ellis GL. Adenomatoid hyperplasia of mucous salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1981;52(1):51-5.

Azevedo LR. Alterações microscópicas com a idade em glândulas sublinguais humanas. Estudo *post mortem* [tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2003.

Azevedo LR, Damante JH, Lara VS, Lauris JRP. Age-related changes in human sublingual glands: a post mortem study. *Arch Oral Biol.* 2005;50(6):565-74.

Bosch X, Campistol JM, Botey A, Cases A, Revert L. Nifedipine-induced parotitis [letter]. *Lancet.* 1986;23(2):467.

Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM, Leider AS. Adenomatoid hyperplasia of minor salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1991;71(5):583-7.

Campos LA. Hyperplasia of the sublingual glands in adult patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(5):584-5.

Castro AL. Estomatologia. 2^a ed. São Paulo: Ed. Santos; 1995.

Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW. Atlas colorido de enfermidades da boca: correlações clínicas e patológicas. 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 1995.

Colby RA, Kerr DA, Robinson HBG. Color atlas of oral pathology. 2^a ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1961.

Damante JH, Iwaki Filho I, Consolaro A, Bonachela WC. Floor of the mouth enlargements related to the sublingual glands in edentulous or partially edentulous patients. *J Dent Res.* 1999;78(Sp. Issue):503.

Dayan D, Vered M, Paz T, Buchner A. Aging of human palatal salivary glands: a histomorphometric study. *Exp. Gerontol.*, 2000;35(1):85-93.

³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru. Diretrizes básicas para a elaboração de Dissertações e Teses. Bauru, 2007.

Di Fiore MSH, Mancini RE, De Robertis EDP. Nuevo atlas de histología. Buenos Aires: El Ateno; 1971.

Domaneschi C, Maurício AR, Modolo F, Migliari DA. Idiopathic hyperplasia of sublingual glands in totally or partially edentulous individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(3):374-7.

Drummond JR, Chisholm M. A qualitative and quantitative study of the ageing human labial salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1984;29(2):151-5.

Dubrul EL. Anatomia oral de Sicher. 8ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 1991.

Figún ME, Garino RR. Anatomia odontológica funcional e aplicada. 3ª ed. São Paulo: Panamericana; 1994.

Flaitz CM. Chronic sclerosing sialadenitis of the sublingual gland. *Am J Dent.* 2001;14(5):355-6.

Fulop M. Pouting sublinguals: enlarged salivary glands in myxoedema. *Lancet.* 1989;2(2):550-1.

Iwaki L Filho. Tumefações do soalho da boca relacionadas às glândulas sublinguais em desdentados parciais e totais. Estudo clínico e microscópico [tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 1999.

Iwaki L Filho, Damante JH, Consolaro A, Bonachela WC, Damante CA. Mouth floor enlargements related to the sublingual glands in edentulous or partially edentulous patients. A microscopic study. *J appl oral sci.* 2006;14(4):264-9.

Komesu, MC, Lopes RA, Petenusci SO, Silva-Neto CR, Lopes OVP, Campos GM. Alterações morfológicas da glândula submandibular do rato determinadas pelo envelhecimento. *Rev Fac Odont Ribeirão Preto.* 1986;23(2):79-88.

Mandel L, Romao M. Sublingual salivary gland enlargement. *N Y State Dent J.* 2004;70(7):24-7.

Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of major salivary glands. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(10):879-99.

Moreira CR. Alterações histológicas da glândula sublingual humana com a idade. Estudo morfométrico [dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2005.

Moreira CR, Azevedo LR, Lauris JRP, Taga R, Damante JH. Quantitative age-related differences in human sublingual gland. *Arch Oral Biol.* 2006;51(11):960-6.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002.

Nery LR. Estudo morfométrico da autólise acinar em glândulas sublinguais de ratos: sua relação com intervalo *post mortem* e o volume do fixador [Dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2007.

Padykula HA. O trato digestivo. In: Weiss L, Greep RO. *Histologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p.541-88.

Pardini, LC. Estudo morfométrico da glândula submandibular do camundongo. Comparação entre sexos [Dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 1987.

Scott J. Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1977a;22(3):221-7.

Scott J. Degenerative changes in the histology of the human submandibular salivary gland occurring with age. *J Biol Buccale.*, 1977b;5(4):311-9.

Scott J. A morphometric study of age changes in the histology of the ducts of human submandibular salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1977c;22(4):243-9.

Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. *J Biol Buccale.*, 1980;8(3):187-200.

Scott J, Flower A, Burns J. A quantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age. *J oral Pathol.*, 1987;16(10):505-10.

Shimizu M, Hayashi T, Saitoh Y, Ohta K, Itoh H. Postmortem autolysis in pancreas: multivariate statistical study. The influence of clinicopathological conditions. *Pancreas.* 1990;5(1):91-4.

Souza LB de *et al.* Estudo estereológico da atrofia da glândula parótida do rato após ligadura do ducto excretor principal. *Rev Odont Univ São Paulo.* 1995;9(1):1-9.

Taga R. Estudo morfológico, morfométrico, topoquímico subcelular e em replicas de criofratura da célula acinosa pancreática do rato durante a vida fetal [Tese Livre-Docência]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 1993.

Taga R, Sesso A, Pardini LC. Avaliação da homogeneidade da amostra em morfometria. *Rev Fac Odontol Bauru.* 1998;6(4):57-60.

Tagawa S, Inui M, Mori A, Seki Y, Murata T, Tagawa T. Adenomatoid serous hyperplasia of sublingual gland. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(4):437-40.

Takahashi S, Shinzato K, Nakamura S, Domon T, Yamamoto T, Wakita M. The roles of apoptosis and mitosis in atrophy of the rat sublingual gland. *Tissue Cel.* 2002;34(5):297-304.

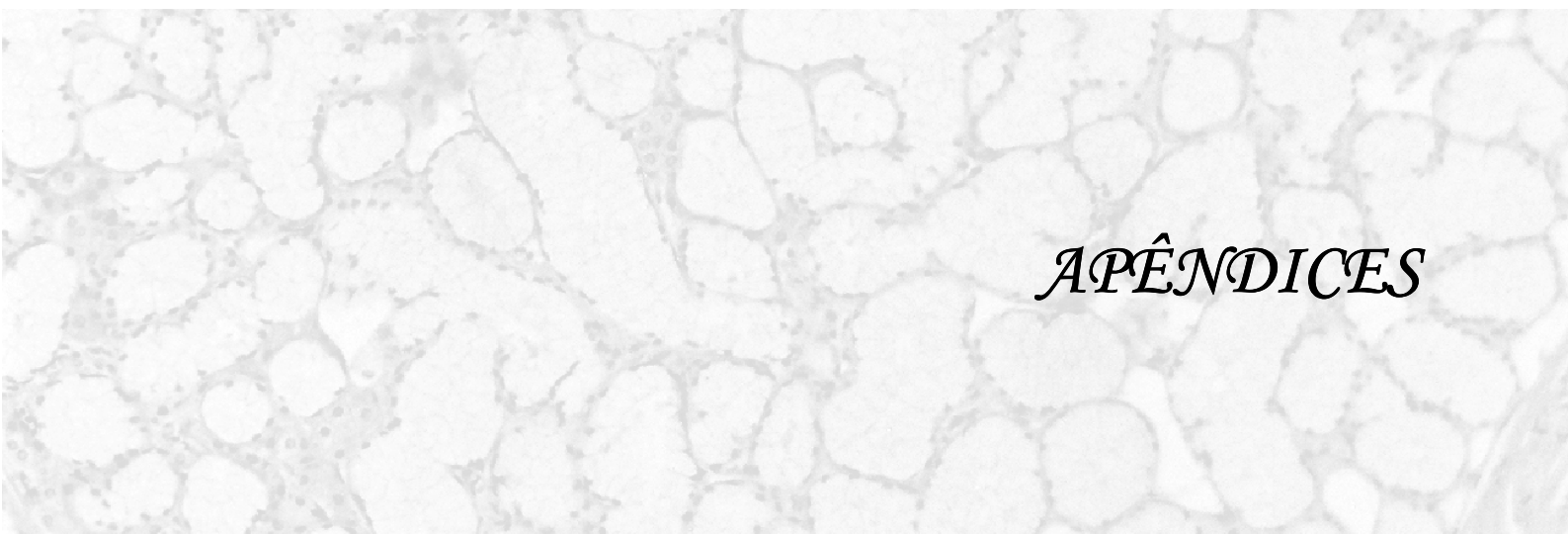
Takeda Y, Komori A. Focal lymphocytic infiltration in the human labial salivary glands; a postmortem study. *J oral Pathol.* 1986;15(2):83-6.

Vered M, Buchner A, Boldon P, Dayan D. Age-related histomorphometric changes in labial salivary glands with special reference to the acinar component. *Exp. Gerontol.*, 2000;35(8):1075-84.

Vered M, Buchner A, Haimovici E, Hiss Y, Dayan D. focal lymphocytic infiltration in aging human palatal salivary glands: a comparative study with labial salivary glands. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(1):7-11.

Waterhouse JP, Chisholm DM, Winter RB, Patel M, Yale RS. Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: an age-related change. *J oral Pathol.* 1973;2(1):16-27.

Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol.* 1969;26:235-302.



APÊNDICES

APÊNDICE A - Escores finais atribuídos às variáveis microscópicas em glândulas sublinguais nos dois grupos: estudo microscópico morfológico

ESCORES FINAIS - TSBRGS													
FE	ID	GL	STF	STA	ATR	AUT	EMD	EMF	IMF	IMD	ONC	DUC	VSC
40-49	48	1	0	0	1	2	0	2	1	0	0	0	1
	45	2	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	1
	48	3	2	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1
	48	9	0	0	2	2	0	1	1	0	0	0	1
50-59	55	4	1	2	3	0	0	1	3	0	1	1	1
	54	5	2	3	3	1	1	0	0	2	1	1	1
	51	6	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
	59	7	1	1	1	1	0	1	2	0	1	1	1
	57	8	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
	54	15	1	1	3	0	0	1	1	0	1	1	1
	54	16	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1
	56	17	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1
	57	18	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	1
59	20	1	1	2	0	0	1	1	1	1	1	1	
60-79	74	10	1	0	2	2	0	1	1	1	1	1	1
	63	11	3	3	1	1	0	0	2	2	1	1	1
	63	12	3	3	1	1	0	1	1	2	1	1	1
	72	13	3	3	1	0	0	1	0	3	0	1	1
	69	14	3	0	2	2	0	1	1	1	1	1	1
	72	19	2	3	1	0	0	1	1	3	1	1	1

TSBRGS: tumefação do soalho da boca relacionada à glândula sublingual.

ESCORES FINAIS - CADAVERES													
FE	ID	GL	STF	STA	ATR	AUT	EMD	EMF	IMF	IMD	ONC	DUC	VSC
40-49	43	3	0	0	2	1	0	1	2	0	0	0	0
	48	10	2	0	3	1	0	1	1	0	1	1	0
	48	11	1	0	3	2	0	1	1	0	0	1	0
	46	20	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1
50-59	53	1	2	2	2	2	1	1	1	0	2	1	1
	53	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	1	1
	54	4	1	0	2	0	0	1	1	0	1	1	1
	57	5	1	1	1	2	0	1	1	1	1	1	1
	57	6	1	1	2	2	0	0	1	0	1	1	1
	59	7	0	2	2	1	0	0	0	0	0	1	0
	59	8	2	2	2	1	0	0	0	1	0	1	0
	52	12	0	0	1	3	0	3	1	0	1	0	1
	52	13	0	0	1	3	0	3	2	0	1	0	1
59	16	1	0	1	3	0	1	1	1	1	1	1	
60-79	69	9	1	3	0	1	0	0	2	0	1	1	1
	63	14	2	0	3	3	0	0	1	1	0	1	0
	63	15	2	0	2	0	0	0	3	1	0	1	1
	71	17	0	0	0	3	3	0	0	0	0	1	1
	71	18	1	1	0	3	3	0	1	0	1	1	1
74	19	3	2	2	0	0	0	1	0	2	1	0	

FE: faixa etária; ID: idade; GL: glândula; STF: substituição por tecido fibroso; STA: substituição por tecido adiposo; ATR: atrofia acinar; AUT: autólise acinar; EMD: extravasamento de muco difuso; EMF: extravasamento de muco focal; IMF: infiltrado mononuclear focal; IMD: infiltrado mononuclear difuso; ONC: oncocitose; DUC: ductos e/ou estruturas ductiformes; VSC: vasos sanguíneos congestos.

APÊNDICE B – Valores obtidos para densidade de volume nos dois grupos (dados originais sem transformação): estudo microscópico morfométrico

TSBRGS				
GLÂNDULA	ÁCINOS	DUCTOS	ESTROMA	TECIDO ADIPOSEO
1	6,16%	7,29%	60,41%	26,14%
2	6,76%	11,46%	49,87%	31,91%
3	45,88%	9,08%	40,42%	4,63%
4	29,89%	9,91%	51,77%	8,43%
5	5,32%	2,66%	36,24%	55,78%
6	40,92%	5,93%	46,02%	7,13%
7	42,58%	9,63%	37,46%	10,34%
8	33,02%	9,55%	48,05%	9,39%
9	66,88%	2,44%	28,68%	2,00%
10	43,14%	6,84%	42,67%	7,35%
11	42,53%	7,55%	39,96%	9,96%
12	11,93%	4,66%	37,12%	46,29%
13	53,03%	4,30%	42,67%	0,00%
14	29,31%	13,60%	39,38%	17,72%
15	43,47%	12,64%	43,02%	0,87%
16	3,02%	13,81%	63,43%	19,74%
17	56,51%	8,63%	31,15%	3,71%
18	42,77%	9,34%	32,10%	15,80%
19	22,39%	11,96%	51,72%	13,94%
20	49,66%	6,79%	34,92%	8,62%

TSBRGS: tumefação do soalho da boca relacionada à glândula sublingual.

CADÁVERES				
GLÂNDULA	ÁCINOS	DUCTOS	ESTROMA	TECIDO ADIPOSEO
1	34,20%	11,74%	38,67%	15,39%
2	35,06%	8,59%	38,37%	17,98%
3	42,67%	11,25%	36,52%	9,56%
4	29,31%	17,33%	52,38%	0,99%
5	36,16%	18,28%	45,54%	0,02%
6	5,01%	7,42%	61,18%	26,39%
7	1,32%	2,83%	42,36%	53,50%
8	36,54%	11,92%	46,45%	5,08%
9	40,51%	11,43%	43,39%	4,67%
10	62,44%	7,13%	24,79%	5,64%
11	47,77%	10,44%	35,89%	5,90%
12	22,38%	3,95%	41,77%	31,90%
13	45,18%	9,66%	27,70%	17,46%
14	24,27%	6,70%	43,89%	25,14%
15	44,30%	7,39%	33,68%	14,63%
16	42,96%	22,87%	30,63%	3,53%
17	47,70%	4,85%	42,81%	4,63%
18	26,75%	7,96%	33,46%	31,83%
19	25,00%	6,72%	34,46%	33,82%
20	51,97%	4,01%	31,40%	12,62%



ANEXO

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa

Processo nº 10/2006

Bauru, 03 de abril de 2006.

Senhor Professor,

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado "**Estudo histológico e morfométrico comparativo entre glândulas sublinguais de cadáveres humanos e de pacientes portadores de tumefações não neoplásicas do soalho bucal**", de autoria de Josiane Costa Rodrigues de Sá, que será desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 29 de março de 2006 o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes.

Informamos que após o envio do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final, que será utilizado para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Henrique Rubo
Coordenador

Ilmº Sr. **Prof. Dr. José Humberto Damante**
DD. Docente do Departamento de Estomatologia

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](#)