



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CCS – CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM PATOLOGIA

**ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DE PAPILAS LINGUAIS CIRCUNVALADAS E
TECIDOS SUBJACENTES EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS FUMANTES**

RECIFE-PE
2008

FÁBIO TORRES CUNHA

**ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E MORFOMÉTRICO DE PAPILAS LINGUAIS
CIRCUNVALADAS E TECIDOS ASSOCIADOS EM INDIVÍDUOS BRASILEIROS
FUMANTES E NÃO FUMANTES**

Dissertação de conclusão de mestrado apresentada pelo aluno Fábio Torres Cunha, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco.

Área de Concentração:

Patologia: Morfologia Aplicada

Orientador:

Prof. Dr. Ademar Afonso de Amorim Júnior.

Co-orientador:

**Prof^ª. Dr^ª. Marleyne José Afonso Accioly Lins
Amorim**

RECIFE-PE
FEVEREIRO DE 2008



Universidade Federal de Pernambuco
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM PATOLOGIA

AUTOR: FÁBIO TORRES CUNHA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Morfologia Aplicada

NOME DA TESE: Estudo Histopatológico de Papilas Linguais Circunvaladas e Tecidos Subjacentes em Indivíduos Brasileiros Fumantes.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ademar Afonso de Amorim Júnior

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim

TESE DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA

DATA: 14/02/2008

BANCA EXAMINADORA:

1 – PROFª DRª LIRIANE BARATELLA EVÊNCIO

2 – PROFª DRª PALOMA LYS DE MEDEIROS

3 – PROFª DRª. MANUELA FIGUEIROA LYRA DE FREITAS

**A Deus,
Pela oportunidade de viver.
A minha família,
José Alexandre da Cunha,
Francisca Torres da Cunha e
Flávia Torres Cunha.
A minha amada namorada,
Elieide Luzimar da Cruz Simplício**

Dedico,

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e saúde oferecidas.

A meus pais, por todo incentivo, conselhos e apoio moral, indispensáveis, durante minha jornada.

A minha grande amada, Elieide Luzimar da Cruz Simplício, pelos momentos de apoio, incentivo e refúgio, nas horas de dúvida.

A orientação do Prof. Dr. Ademar Afonso de Amorim Júnior, por ter me aceito como seu orientando e pelo apoio integral na elaboração deste trabalho.

A Co-orientação da Prof^ª. Dr^ª. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim, pela ajuda fundamental na escolha e direcionamento do tema desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Valdemiro Amaro da Silva Júnior, professor da Universidade Federal Rural de Pernambuco, pelos valiosos conselhos e auxílios prestados durante a elaboração deste trabalho.

A Dr^a Fernanda Souza pela ótima prestação dos seus serviços durante a confecção do material experimental desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Alexandro Ferraz Cavalcanti pela consultoria no delineamento estatístico adequado na interpretação dos resultados

A Prof^ª. Dr^ª. Adriana Telles por toda a ajuda prestada nos esclarecimentos e dúvidas diante da elaboração desta tese.

A Universidade Federal de Pernambuco por ter contribuído diretamente para a minha formação.

Ao Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco e seu corpo discente, por todos os serviços prestados durante o curso.

A meus queridos colegas de sala, Ana Karênina, Anna Lenira, Daniele Maux, Juliana Barros, Juliana Guendler, João Hermógenes, Heitor Barros, Iracema Melo, Nilma Gueiros, Tâmara Bezerra, Uly Dias e Wagner Soares e muitos outros que proporcionaram momentos de muita alegria e descontração, bem como a ajuda indispensável nos momentos difíceis.

Enfim, agradeço enormemente a todos aqueles que participaram direta ou indiretamente da realização deste trabalho.

RESUMO

A papila circunvalada difere de outras estruturas gustatórias por ser rica em botões gustativos e pela presença de um aparato secretório associado com glândulas serosas especializadas, a glândula de Von-Ebner. Esta pesquisa avaliou as possíveis alterações histopatológicas nas papilas e em tecidos associados em relação ao hábito tabagista. Foram selecionadas 32 línguas, sendo 16 de indivíduos fumantes (F) e 16 de indivíduos não-fumantes (NF), oriundas de necropsias, do Serviço de Verificação de Óbitos da UFPE, em convênio com a Secretaria de Saúde de Pernambuco, em Recife, no período de 07/2002 e 04/2003, sendo estudadas um total de 94 papilas circunvaladas. Foram retiradas amostras do tecido lingual que contenham conjuntos de papilas, variando entre 3 e 4 exemplares por campo coletado, de maneira a contemplar metade de cada língua. As principais alterações presentes nas amostras foram inflamação, hiperplasia e hiperqueratose. Muitas destas alterações podem também ser resultado de outros fatores exógenos que não o cigarro. Na análise morfométrica concluiu-se que as variações nas espessuras das amostras, não apresentaram uma correlação direta com os achados patológicos mais relevantes no estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Papilas circunvaladas, histopatologia, análise morfométrica, tabagismo.

ABSTRACT

The circumvallate papillae differs of other gustatory structures for being rich in gustative buttons and for the presence of a secretory apparatus associated with glands specialized serous, the gland of Von-Ebner. This research evaluated the possible histopathologic alterations in these structures and in your underlying fabrics in relation to the habit tabagist. 32 tongues, being 16 of smoking individuals (F) and 16 of individuals non smokers (NF), originating from of necropsys, of the Service of Verification of Deaths of UFPE, in agreement with the Clerkship of Health of Pernambuco, in Recife, on the period of 07/2002 to 04/2003, being studied a total of 94 circumvallates papillae. Samples of the lingual tissue had been removed that contain sets of papillae, varying between 3 and 4 units for collected field, in way to contemplate half of each tongue. The main present alterations in the samples were inflammation, hyperplasia and hyperkeratosis. Many of these alterations can also be resulted of other factors exogens that not the cigarette. In the morphometric analysis it was ended that the variations in the thickness of the samples, didn't present a direct correlation with the more important pathological discoveries in the study.

KEY-WORDS: Circunvalates papillae, histopathology, morphometric analysis, tobaccoist.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 Esquema da divisão anatômica da língua e disposição das papilas linguais em vista superior | 13 |
| FIGURA 2 Esquema das papilas circunvaladas e nervos sensitivos e motores da língua em vista superior | 13 |
| FIGURA 3 Intervalo de confiança para relação entre o surgimento de patologias e o hábito de fumar | 31 |
| FIGURA 4 Intervalo de confiança para relação entre o sexo e o hábito de fumar | 35 |
| FIGURA 5 Intervalo de confiança para relação entre o hábito de fumar e a idade | 37 |
| FIGURA 6 Modelo de dispersão da análise de regressão linear entre o surgimento de patologias e a espessura do tecido | 40 |
| FIGURA 7 Modelo de análise de regressão linear entre o surgimento de patologias e a espessura do tecido papilar | 40 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 Prevalência das patologias identificadas nas amostras de línguas de indivíduos fumantes e não fumantes | 32 |
| TABELA 2 Frequências relativas entre o hábito de fumar e a idade dos indivíduos | 36 |
| TABELA 3 OLS Estimativas usando as 15 observações 1 – 15 Variável: Densidade | 39 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| DEDICATÓRIA | I |
| AGRADECIMENTOS | ii |
| RESUMO | iii |
| ABSTRACT | iv |
| LISTA DE FIGURAS | v |
| LISTA DE TABELAS | vi |
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 2.1 Mucosa Especializada da Língua | 16 |
| 2.2 Histologia das Papilas Linguais Circunvaladas | 17 |
| 2.3 Corpúsculos Gustativos | 18 |
| 2.4 Substâncias Encontradas no Cigarro e Seus Efeitos no Organismo Humano | 20 |
| 2.5 Câncer Oral Associado ao Tabagismo: Fatores Predisponentes | 21 |
| 3 OBJETIVOS | 25 |
| 3.1 Objetivo geral | 25 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 25 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 26 |
| 4.1 Materiais | 26 |
| 4.2 Métodos | 26 |
| 4.2.1 Procedimentos Histológicos | 27 |
| 4.2.2 Análise Morfométrica | 29 |
| 5 RESULTADOS | 30 |
| 5.1 Relação entre o hábito de fumar e o número de patologias incidentes no tecido da papila circunvalada | 30 |
| 5.2 Associação entre o hábito de fumar e o surgimento de determinadas patologias | 32 |
| 5.3 Sexo e Fumo | 34 |
| 5.3.1 Associação entre sexo e o hábito de fumar | 34 |

| | |
|---|----|
| 5.3.2 Incidências de patologias por sexo | 34 |
| 5.4 Faixa Etária e Fumo | 35 |
| 5.4.1 Associação entre o hábito de fumar e faixa etária | 35 |
| 5.5 Incidência de Patologias por Idade | 37 |
| 5.6 Análise Morfométrica | 38 |
| 5.6.1 Considerações Gerais | 38 |
| 5.6.2 Análise de Regressão Linear | 38 |
| 6 DISCUSSÃO | 42 |
| 7 CONCLUSÕES | 47 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |
| 9 ANEXOS | 60 |
| 9.1 Fotomicrografias histológicas das papilas linguais circunvaladas e seus tecidos subjacentes | 61 |
| 9.2 Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa | 65 |
| 9.3 Protocolo de pesquisa e levantamento dos dados | 66 |
| 9.4 Termo de consentimento livre e esclarecido | 67 |

1 INTRODUÇÃO

O sentido da gustação serve à orientação a pequena distância, em todos os vertebrados superiores. Além deste papel, o sentido gustatório, nos seres humanos, tem a importante função de desencadear um certo número de reflexos (ALTNER, 1980).

Um sensível e versátil sistema de gustação foi necessário para distinguir entre novas fontes de alimentos e possíveis toxinas. Entretanto, a experiência pode modificar nossos instintos e podemos aprender a tolerar e mesmo gostar de outros sabores (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002).

A língua (fig. 1) (L. *língua*, grego, *glossa*) é um órgão muscular localizado no assoalho da boca. Encontra-se presa por músculos ao osso hióide, a mandíbula, ao processo estilóide e à faringe, sendo importante na gustação, mastigação, deglutição e fala (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1975).

As papilas linguais são projeções da lâmina própria ou cório da membrana mucosa coberta com epitélio, podendo ser divididas morfológicamente em quatro tipos principais: **a) Papilas Filiformes**, estreitas e numerosas, localizadas principalmente no dorso da parte oral da língua, **b) Papilas Fungiformes**, que apresentam uma porção superior de cor avermelhada, arredondada, e uma base estreita, onde freqüentemente contêm calículos gustatórios e são encontradas principalmente no ápice e nas bordas laterais da língua, **c) Papilas Valadas ou Circunvaladas**, as maiores, variam em número de três a quatorze e estão dispostas em forma de V adiante do sulco terminal. Têm a forma de um castelo redondo, circundado por um fosso profundo, limitado na sua periferia por um muro ou *vallum*. Os ductos das glândulas serosas abrem-se no sulco, e os corpúsculos gustatórios são encontrados nas papilas e no *vallum* e as **d) Papilas Folhadas**, que consistem de sulcos e cristas inconstantes próximos à parte posterior da borda (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, op. Cit).

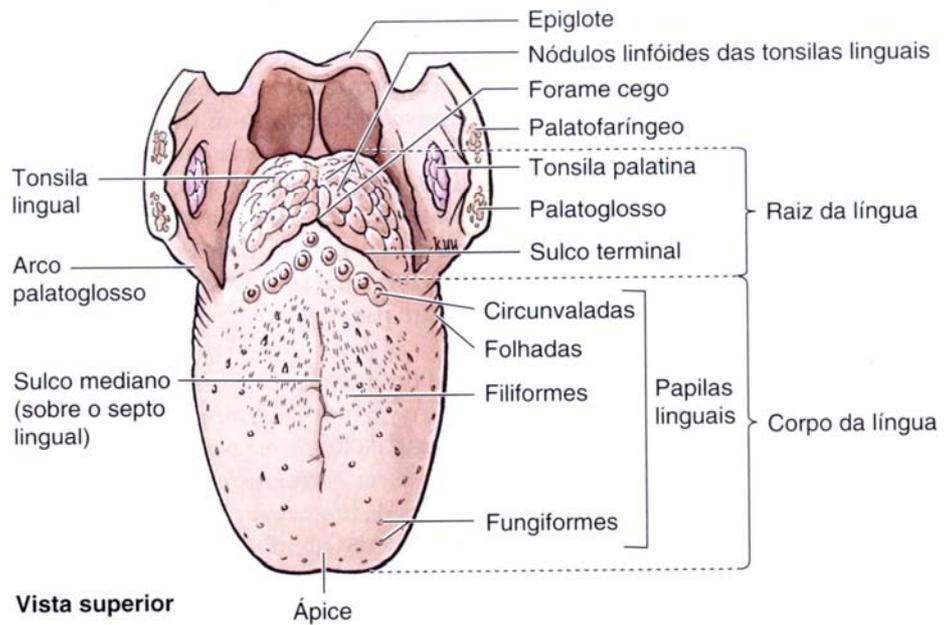


Fig. 1. Esquema da divisão anatômica da língua e disposição das papilas linguais em vista superior.
 Fonte: MOORE, 2006.

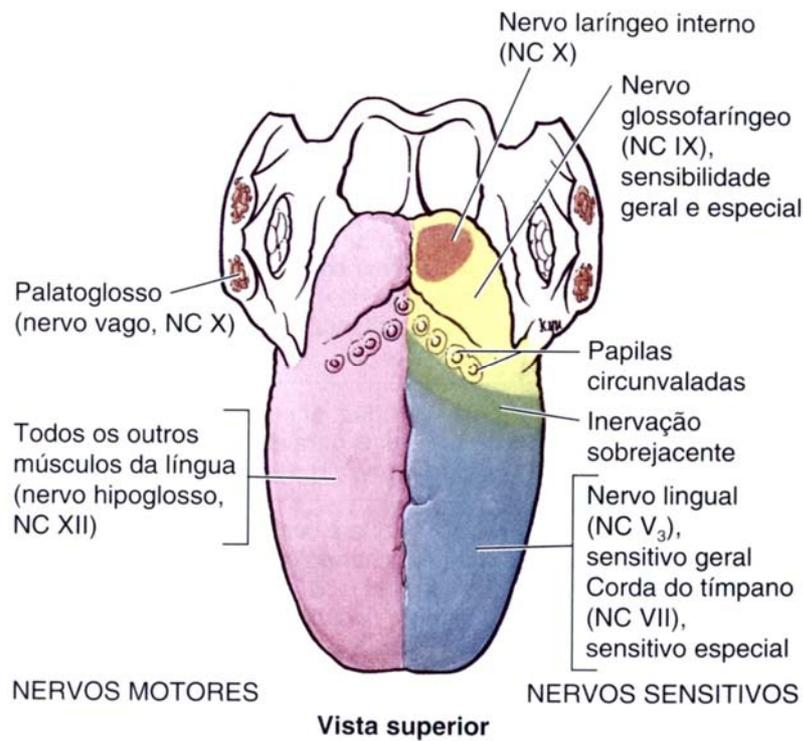


Fig. 2. Esquema das papilas circunvaladas e nervos sensitivos e motores da língua em vista superior. NC (Nervo Craniano).
 Fonte: MOORE, 2006.

A papila circunvalada (fig. 2) difere de outras estruturas gustatórias, semelhante à papila fungiforme, por ser rica em botões gustativos e pela presença de um aparato secretório associado com glândulas serosas especializadas, as glândulas de Von-Ebner (SBARBATI, et. al, 2000).

A papila circunvalada é constituída por tecido epitelial pavimentoso estratificado, tecido conjuntivo subjacente, fibras musculares estriadas esqueléticas e um complexo glandular seromucoso associado, responsável pela secreção de substâncias necessárias à limpeza do “valum” das papilas (HIB, 2003).

Os corpúsculos gustatórios são pequenos órgãos intra-epiteliais de forma ovóide ou de tonel, medem aproximadamente de 80 μ de altura por 40 μ de espessura. Estes corpúsculos são numerosos nas paredes internas das valas que circundam a papila valada, nas dobras das papilas folhadas, na superfície posterior da epiglote e em algumas papilas fungiformes na ponta e bordas laterais da língua (ORBAN, 1955).

De acordo com Kerr; Ash (1965), Olszewer (1995) apud Oliveira et. al (2004), várias substâncias químicas podem produzir irritação da mucosa oral, incluindo o tabaco, cujo fumo causa alterações na língua e permite a formação de componentes que aceleram a lesão tecidual. Além disso, o fator traumático revelado pela temperatura do fumo, também agrava o problema (CHIBANTE et. al, 1980).

Dentre as alterações encontradas advindas da prática tabagista, podemos destacar o processo inflamatório e suas conseqüências últimas, assim como processos que causam modificações estruturais e numéricas nas células que compõem a mucosa oral.

De acordo com Montenegro e Franco (2004) a inflamação é a reação local dos tecidos à agressão. Ela ocorre como resposta inespecífica caracterizada por uma série de alterações que tende a limitar os efeitos da agressão. Estes mesmos autores citam que a hipertrofia é o aumento do volume das células, o que conduz conseqüentemente a aumento do volume do órgão como um todo.

O aumento do volume celular é resultante de maior síntese protéica, com produção de maior numero de componentes estruturais. O conceito de hipertrofia se contrapõe ao de

hiperplasia, em que ocorre aumento do número de células. Em geral os dois processos ocorrem simultaneamente (MONTENEGRO E FRANCO, op. Cit).

A hiperqueratose focal se trata de um espessamento da camada de queratina na superfície do epitélio de revestimento da mucosa, em decorrência de um atrito local de baixa intensidade e por um período de tempo relativamente longo (NEVILLE; DAMM; ALLEN; BOUQUOT, 1998, NEVILLE; DAY, 2002, REGEZI; SCIUBBA, 2000).

Estudos realizados em fumantes de ambos os sexos com as diferentes modalidades do gosto (salgado, doce, ácido e amargo) têm demonstrado que há um aumento no limiar na sensibilidade gustativa. Com relação ao ácido e ao amargo, este aumento de limiar se deve à uma adaptação, pois estas substâncias são componentes do tabaco (FISCHER et. al, 1963; KAPLAN et. al, 1964, 1965, JACKSON, 1967, BENNETT et. al, 1970, MELA, 1987). Para o doce, este aumento do limiar deve-se à ingestão de grandes quantidades de chá ou café com açúcar, pelos fumantes.

Com relação aos aspectos morfológicos, Oliveira et. al (2004), não encontraram alterações nas papilas circunvaladas de humanos, fumantes ou que ingeriam álcool.

Tendo em vista, que na literatura, apresenta poucas referências sobre alterações histológicas das papilas circunvaladas em relação à prática do tabagismo, o presente trabalho tem como finalidade realizar um estudo histopatológico de papilas circunvaladas e seus tecidos associados, em indivíduos fumantes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mucosa Especializada da Língua

Segundo Costacurta (1979), a língua, é presa por sua base ao soalho da boca propriamente dita, é um órgão constituído de músculos estriados extrínsecos e intrínsecos, separados por um tecido conjuntivo frouxo sendo revestida na sua superfície dorsal pela túnica mucosa fortemente aderida à massa muscular, graças à continuidade do tecido conjuntivo da lâmina própria com o tecido conjuntivo intermuscular. Segundo ainda esse mesmo autor, na língua distinguem-se as regiões anterior (corpo e ponta da língua) e posterior (base da língua) a qual se prende ao assoalho da boca propriamente dita.

De acordo com Leeson (1968) a mucosa da face inferior da língua é lisa, com submucosa subjacente, já na face superior, a mucosa apresenta pequenas projeções, as papilas, que dão à língua um aspecto grosseiramente aveludado e no homem, são de três tipos principais: filiformes, fungiformes e valadas ou circunvaladas.

No entanto alguns autores, como, Gardner; Gray; O'rahilly (op. Cit) e Moore (op. Cit), citam ainda a presença de um quarto tipo de papila, as **papilas folhadas**, presentes nas bordas laterais da língua, geralmente como pregas ou criptas inconstantes ou pouco desenvolvidas.

A superfície inferior da língua, voltada para o soalho da boca propriamente dita, é revestida por túnica mucosa delgada e simples, fortemente aderida à musculatura lingual. O dorso do órgão pode ser dividido em duas partes: uma anterior, em contato com o palato – a superfície palatina da língua – e outra posterior - a superfície faríngea da língua, sendo que, a primeira situa-se adiante do sulco terminal e contém as papilas linguais; e na segunda, encontram-se pequenas saliências arredondadas ou ovais, separadas por sulcos rasos e irregulares, resultando do acúmulo de tecido linfático – os folículos linguais (COSTACURTA, 1979).

Os folículos linguais podem apresentar um ou mais nódulos linfáticos contendo, algumas vezes, um centro germinativo. A maioria dessas proeminências tem uma pequena depressão no

centro, a cripta lingual que é revestida por epitélio escamoso estratificado. Os dutos das glândulas mucosas linguais posteriores de tamanho médio, abrem-se dentro das criptas e formam, juntamente com os folículos linguais, as tonsilas linguais (ORBAN, 1955).

A inervação sensitiva da mucosa da maior parte dos dois terços anteriores da língua (parte oral) provém do ramo lingual da divisão do **nervo trigêmeo** (Nervo Craniano V). Na parte oral da língua, as papilas circunvaladas são inervadas pelo nervo glossofaríngeo (Nervo Craniano IX) e o terço posterior da língua (parte faríngea) é inervado principalmente pelo **nervo glossofaríngeo** do terceiro arco faríngeo. Todos os músculos da língua são supridos pelo **nervo hipoglosso** (Nervo Craniano XII), exceto o palatoglosso, que é suprido, a partir do plexo faríngeo, por fibras que se originam do **nervo vago** (Nervo Craniano X) (MOORE, 2004).

2.2 Histologia das Papilas Linguais Circunvaladas

As papilas circunvaladas ou valadas são encontradas na junção entre as partes oral e faríngea da língua. Possuem uma elevação arredondada e central com os lados perpendiculares e são cercadas por um sulco, estando os corpúsculos gustativos situados nas paredes perpendiculares de cada papila (SILVA NETTO, 1997).

O número destas papilas varia grandemente, dependendo da espécie animal. No homem, por exemplo, varia de 8 a 12 papilas, e cada papila contém cerca de 250 corpúsculos gustativos (SILVA NETTO, op. Cit).

Na literatura, com relação ao número de papilas circunvaladas presentes no homem, observa-se uma grande variação numérica destas estruturas, pois, Cormarck (2003), cita 12 papilas, Orban (1955) e Lesson (1968) relatam de 8 a 10, enquanto que Altner (1980) menciona de 7 a 12 papilas.

Segundo Costacurta (op. Cit) as papilas circunvaladas são as mais volumosas e, entre as papilas linguais, têm 1 mm de altura por 1,2 mm de largura. Estão mergulhadas na túnica mucosa lingual e circundadas por um fossa anular, na qual se abrem ductos das glândulas serosas das

papilas valadas (de v. Ebner), cuja secreção, mantém limpa a fossa anular e, conseqüentemente, a superfície dos corpúsculos gustativos para perfeita recepção de estímulos.

2.3 Corpúsculos Gustativos

O humano possui cerca de 2000 corpúsculos gustativos, sendo este número maior na criança e diminuído no adulto, ocorrendo um processo de degeneração após 45 anos de idade. (SILVA NETTO, op. Cit). O corpúsculo gustativo, o órgão do gosto, foi primeiramente descrito em peixes por Schulze (1863). O primeiro relato da presença e estrutura do corpúsculo gustativo em mamíferos foi dado em 1867 por Lovén e Schwalbe.

Os corpúsculos gustativos são mais extensamente distribuídos na cavidade bucal do feto humano do que no adulto Parker (1992) e Arey, et. al (1935). Parker (op. Cit) sugeriu que os corpúsculos gustativos se tornavam progressivamente restritos à área da língua; Stahr (1901) afirmou que há uma modificação na concentração dos corpúsculos desde o ápice até a área das papilas circunvaladas.

Em estudo único sobre a contagem completa dos corpúsculos gustativos Lalonde e Eglitis (1961) observaram que havia 419 corpúsculos, 48 na vala da epiglote, 949 na epiglote, 267 na faringe oral, 656 na laringo-faringe e 241 no vestíbulo da laringe. No entanto, não é conhecido se esta distribuição é diferente no adulto.

Para Bornstein (1940), a maioria dos corpúsculos gustativos está situada na língua, mas alguns são encontrados tanto no palato mole como no palato duro, na mucosa da epiglote, na laringe, na mucosa da laringe e mesmo na mucosa dos lábios e das bochechas, bem com em alguns indivíduos, na porção inferior da língua e no assoalho da boca. Outros locais como a úlvula, palato mole, epiglote, na porção rostral do esôfago e a mucosa cobrindo a cartilagem laríngea, também contém botões gustativos (MILLER, 1989).

Avaliações foram realizadas no ser humano sobre o número de corpúsculos gustativos na papila circunvalada do neonato até a velhice (AREY et. al, 1935). Estes autores, combinando

seus dados com os de Heiderich (1906), relatam que o número médio de corpúsculos, é de 245, sendo esta, constante do nascimento aos 20 anos de idade. Porém durante a maturidade e o início da velhice a média diminui para 208 corpúsculos e dos 74 – 85 anos, decresce para 88 corpúsculos por papila.

Silva Netto (op. Cit) afirma que o número e a distribuição dos corpúsculos mude durante o desenvolvimento, mas a evidência para confirmar esta hipótese não é ainda viável. Possivelmente, no início os corpúsculos gustativos estão agrupados numa pequena área e, depois, conforme a orofaringe se expande, eles se tornam mais espalhados.

De acordo com Linden, (1993) o número de corpúsculos gustativos varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo, com a maioria entre 2000 e 5000 corpúsculos gustativos distribuídos sobre a língua, o palato e a epiglote. Entretanto, estes números podem ser tão baixos como 500 e tão altos como 20000 em alguns indivíduos. Segundo ainda este mesmo autor, são responsáveis pela recepção de estímulos gustativos, situam-se no epitélio lingual das papilas valadas, fungiformes e, entre elas, na superfície, além de uns quantos destes corpúsculos no palato e na epiglote. Reconhecem-se nos cortes, com pouco aumento, como corpos pálidos, em barril, na espessura do epitélio.

De acordo com Murray; Murray (1967) apud Silva Netto (op. Cit), o corpúsculo gustativo é uma estrutura bulbosa com aproximadamente 70 μm de altura, sendo seu diâmetro de mais ou menos 40 μm . Dentro do corpúsculo gustativo distinguem-se três tipos de células: as sensoriais ou receptores gustativos, que estão localizadas centralmente no corpúsculo e são rodeadas pelas células de sustentação e as basais que estão em contato com as porções inferiores das células gustativas.

Cada corpúsculo gustativo pode conter de 5 a 18 células sensoriais, onde em suas bases ocorrem sinapses com fibras nervosas aferentes, que existem em número de aproximadamente 50 por corpúsculo gustativo (MURRAY; MURRAY, 1967 apud SILVA NETTO, op. Cit).

2.4 Substâncias Encontradas no Cigarro e Seus Efeitos no Organismo Humano

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o tabagismo, responde por 5 milhões de mortes anuais, podendo chegar a 10 milhões nos próximos 15 anos, se nada for feito para impedir a expansão do consumo, atualmente concentrada em países em desenvolvimento (TEMPORÃO, 2005).

Segundo Rosemberg (1981) o fumo do cigarro resulta da combustão incompleta do tabaco. Só a extremidade acesa do cigarro, cuja temperatura é de cerca de 850°C, sofre combustão completa, por ter oxigênio suficiente. O fumo do tabaco constitui uma mistura heterogênea resultante de três fatores: a) pirólise, que consiste na decomposição térmica do tabaco, resultando em substâncias fracionadas em pequenas moléculas; b) pirossíntese, quando elementos fracionados se recombinaem formando novas substâncias originalmente não existentes no tabaco; c) destilação de certos componentes, como a nicotina (ROSEMBERG, op. Cit).

Muitos produtos do tabaco são formados a partir da espécie *Nicotiana tabacum*. No entanto, mais de 2000 compostos químicos foram identificados na folha do tabaco, alguns dos quais estão relacionados ao fumo. Cerca de 55 compostos químicos foram avaliados pela Agência Internacional de Pesquisa ao Câncer (IARC, 1986) e mostraram evidência de carcinogenicidade tanto em animais como em humanos. Dentre as substâncias carcinogênicas destaca-se a inter alfa, as N-nitrosamimas, o 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) e numerosos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs) além de polônio radioativo e benzeno (KUPER et. al, 2002).

Várias outras substâncias também podem ser encontradas no cigarro, tanto na fase particulada, como nicotina, fenóis, cresóis, hidrocarbonetos, benzopirenos, aldeídos, dentre outros (GUILLERM et. al, 1972), como na fase gasosa, onde pode-se observar, nitrogênio, gás carbônico, monóxido de carbono, etc (KEITH; TESH, 1965) e (GUILLERM, op. Cit).

O hábito de fumar parece ter um efeito sinérgico com o álcool em causar o câncer bucal (ROTHMAN; KELLER, 1972, GRAHAM, 1977, SQUIER, 1984). Os efeitos bucais do hábito de fumar são muitos e variados, sendo que há ainda os efeitos sistêmicos.

Os fumantes preferem alimentos salgados e condimentados, e é sabido que o sal contribui para a hipertensão, o que leva a um aumento da incidência de enfermidades cardiovasculares-renais (KRUT et. al, 1961, COLLINGS; CRANE, 1965). Além da alteração hemodinâmica, os fumantes estão sujeitos a alterações neuromusculares (GILBERT; HAGEN, 1980), diminuição da temperatura periférica da pele (AUGE, 1974) e as gestantes, à diminuição da anidrase carbônica do feto (MANTELL, 1964).

Segundo Jackson (1967) apud Silva Netto (op. Cit) tem sido postulado que o hábito de fumar pode levar a uma queratinização do epitélio bucal, o que irá concorrer para o estreitamento do poro gustativo, diminuindo o contato da solução gustativa com o receptor e, também, pode ocorrer uma ação corrosiva dos cílios no poro gustativo.

O tabaco é a mais importante causa global de câncer, porém é prevenível. O fumo contribui em cerca de 1/3 do câncer, e 1/4 de doenças do coração, e cerca de quatrocentas mil mortes prematuras por ano nos Estados Unidos (PETO et. al 1992). O tabaco é conhecido com a causa do câncer no pulmão, boca, faringe, estômago, pâncreas, laringe, esôfago (PETO, op. Cit), e possivelmente cólon (GIOVANNUCCI et. al 1994, FIELDING, 1994).

Os mecanismos carcinogênicos do fumo do tabaco, não estão bem conhecidos. O fumo é um severo estressor oxidativo, e a fumaça contém uma enorme variedade de carcinógenos mutagênicos (AMES et. al 1995).

2.5 Câncer Oral Associado ao Tabagismo: Fatores Predisponentes

O câncer oral ocorre muito comumente em indivíduos velhos e de meia idade, contudo um número elevado destas doenças nos anos recentes, acometem também adultos jovens com maior frequência (CHEN, et. al 1990, SCHANTZ; YU, 2002). A partir de uma perspectiva

epidemiológica e clinico-patológica, o câncer oral pode ser dividido em três categorias: carcinomas da cavidade oral, carcinomas dos lábios e carcinomas da orofaringe (CHEN, op. Cit, SCHANTZ; YU, op. Cit)

Segundo Howell (2003) apud Silveira (2004) o câncer oral é uma importante causa de morbidade e mortalidade, com uma taxa de incidência variando largamente de acordo com a localização geográfica; e dentro de uma mesma localização; varia entre grupos categorizados pela idade, sexo e raça. No Brasil ocupa o sexto lugar em incidência no sexo masculino, e oitavo lugar no sexo feminino, sendo a língua e os lábios os locais mais acometidos.

A forte associação entre cânceres da cavidade oral e da faringe com o uso do tabaco está bem associada. Estudos epidemiológicos mostram que o risco de desenvolver câncer está na proporção de 5:9 para fumante do que não fumantes, e este risco aumenta quando o fumante consome 80 cigarros ou mais por dia Mashberg et. al (1993), Lewin et. al (1998) e Neville et. al (2002).

De acordo com Allison; Locker; Feine (1998), Hindle et. al (2000), Zavras et. al (2001), Allison (2002), Brad; Cole (2002) e Greenwood et. al (2003) apud Silveira (2004) o fumo e o álcool representam os fatores mais significativos, na etiologia do câncer oral. O tabaco, fumado ou mascado, pode atuar isoladamente ou em sinergismo ao álcool, estando bem documentado que o risco para o desenvolvimento da carcinogênese aumenta proporcionalmente, com a quantidade de cigarros consumidos, havendo um efeito multiplicativo quando associado ao álcool e quando ambos são utilizados em conjunto.

Alguns autores como Newell (2001), Neville; Day (2002) e Sham et. al (2003), citam o aparecimento de algumas lesões como hiperqueratose, leucoplaquia e eritroplaquia como sinais iniciais de um futuro processo cancerígeno.

Squier (1991) afirma que a inflamação representa a patologia mais comum que afeta a mucosa oral, juntamente com as lesões hiperplásicas e hiperqueratóticas, que podem se originar por agentes irritantes como o tabaco e sua fumaça, alterando a permeabilidade da mucosa oral.

Para entender o papel da inflamação na evolução do câncer, é importante entender o que é inflamação e como ela contribui para os processos fisiológicos e patológicos tal como as curas de feridas e infecção. Em resposta ao tecido lesado, uma cadeia de sinais químicos iniciam e mantêm um grupo de resposta designada para a 'cura' do tecido afligido (DVORAK, 1986).

Inflamação, a resposta do tecido à injúria, é caracterizada na fase aguda por um aumento no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular com o acúmulo de fluidos, leucócitos e mediadores inflamatórios. A fase subaguda/crônica é caracterizada pelo desenvolvimento de respostas humorais imunes específicas e celulares para os patógenos presentes no local da lesão no tecido (CHETTIBI; FERGUSON, op. Cit).

Durante ambos os processos inflamatórios agudo e crônico, uma variedade de fatores solúvel está envolvidos no recrutamento dos leucócitos, expressão aumentada das moléculas de adesão celular e quimioatração (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Muitos destes mediadores solúveis regulam a ativação das células residentes (assim como os fibroblastos, células endoteliais, macrófagos dos tecidos e mastócitos) e recentemente recrutam células inflamatórias (como os monócitos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos) e alguns destes mediadores resultam em uma resposta sistêmica para o processo inflamatório (febre, hipotensão, síntese de proteínas da fase aguda, leucocitose e caquexia) (FEGHALI; WRIGHT, op. Cit).

A resposta para a lesão do tecido envolve um complexo de diversidade celular, elementos tissulares humorais e conectivos que limitam a invasão do tecido e em último caso restabelecem a integridade normal do tecido (DAVIDSON, 1992).

Durante o começo dos estágios de resposta local da inflamação, um grande número de leucócitos é recrutado dos vasos periféricos em resposta as mudanças na expressão dos receptores inflamatórios e moléculas de adesão sobre as células endoteliais, suprimindo o tecido inflamado (BUTCHER, et al., 1999).

Todavia, na ordem da lesão inflamatória resolvida, células mortas ou redundantes que são recrutadas e expandidas durante as fases ativas da inflamação devem ser removidas. A resolução

das células efetoras no fim da resposta inflamatória aparece sendo um resultado da perda de sinais de sobrevivência derivados a partir das interações com as células do estroma, começando pela apoptose e subseqüentemente a fagocitose das células mortas (SAVILL; FADOK, 2000).

A apoptose é um processo estritamente regulado, e um processo celular ativo por onde as células são engatilhadas a passar pela autodestruição de maneira que a injúria de células vizinhas e qualquer reação inflamatória possam ser resolvidas (KERR; WINTERFORD; HARMON, 1994, WHITE, 1996; YANG; KORSMEYER, 1996, CUMMINGS; WINTERFORD; WALKER, 1997).

Três fases podem ser divididas na apoptose: fase de iniciação, fase efetora, e fase de degradação (SUSIN, et al., 1997). Na fase de iniciação, as células recebem um estímulo engatilhando o processo apoptótico. Na fase efetora, a maquinaria apoptótica é ativada, mas o processo é reversível. Na fase de degradação, o ponto de retorno é perdido, além disso, as células se desintegram (SUSIN op. cit).

Muitas mudanças detectadas pela microscopia eletrônica e de luz caracterizam a apoptose, como por exemplo, a condensação da cromatina que aguçam o delineamento das massas granulares em torno do envoltório nuclear, o enfraquecimento das células, a convolução dos perfis nuclear e celular, e a fragmentação do núcleo (KERR; WYLIIE; CURRIE, 1972, KERR; WINTERFORD; HARMON, op. Cit, CUMMINGS; WINTERFORD; WALKER, op. Cit).

No término do processo ocorre a desintegração celular até o limite da membrana através de corpos apoptóticos que contêm remanescentes nucleares, e que são rapidamente removidos por macrófagos adjacentes (KERR; WYLIIE; CURRIE, op. Cit; KERR; WINTERFORD; HARMON, op. Cit).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, através da histopatologia, as possíveis alterações morfológicas nas papilas circunvaladas e tecidos associados em indivíduos brasileiros fumantes e não fumantes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a histologia das papilas linguais circunvaladas entre fumantes e não-fumantes.
- Avaliar as alterações celulares das papilas linguais circunvaladas e tecidos associados em indivíduos fumantes.
- Analisar morfometricamente a espessura tecidual das papilas linguais circunvaladas em indivíduos fumantes e não-fumantes.
- Verificar a incidência de patologias nas línguas de indivíduos fumantes.
- Observar as diferenças nos perfis patológicos segundo o sexo e a idade.
- Apontar as patologias mais frequentes e suas relações com o hábito de fumar.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Foram utilizadas 32 línguas de cadáveres humanos, oriundas de necropsias, do Serviço de Verificação de Óbitos da UFPE, coletadas entre 07/2002 a 04/2003, em convênio com a Secretaria de Saúde de Pernambuco, em Recife, sendo estudadas um total de 94 papilas circunvaladas, após apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

O material foi previamente processado para a realização dos cortes histológicos. As amostras selecionadas pertencem a ambos os sexos, dentro de uma faixa etária de 40-51 anos.

O equipamento usado para a seleção das amostras a serem trabalhadas foram vidrarias diversas, navalhas, etiquetas e materiais de limpeza.

4.2 MÉTODOS

Uma vez que as amostras trabalhadas foram adquiridas de um estudo prévio, seguimos a mesma classificação adotada segundo (OLIVEIRA et. al 2004), quanto aos critérios de exclusão da amostra, a divisão do material em grupos e informações clínicas sobre os indivíduos.

Diferentemente da divisão dos grupos adotada por (OLIVEIRA et. al 2004), neste trabalho, a classificação empregada foi somente de dois grupos, uma vez que, consideramos fumantes, todos aqueles que tiveram contato com o cigarro, independente da quantidade diária de consumo. Sendo assim, temos a seguinte classificação:

Classificação 1 (NF) – Não-fumantes: indivíduos que nunca fumaram.

Classificação 2 (F) – Fumantes: indivíduos que já fumaram.

Foram excluídas da pesquisa as amostras de indivíduos levados a óbito apresentando doenças e/ou condições debilitantes do sistema imunológico e/ou circulatório, como câncer, desnutrição, hepatite C, tuberculose, diabetes e septicemia. Também foram excluídas as amostras daqueles que apresentavam, em vida, outras formas de consumo do tabaco além do fumo usual de cigarros.

As informações clínicas a respeito do estado de saúde e prática do tabagismo foram obtidas respectivamente através da guia de remoção dos cadáveres (protocolo de necropsia) e consulta prévia aos familiares após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram retiradas amostras do tecido lingual que contenham conjuntos de papilas, variando entre 3 e 4 exemplares por campo coletado, de maneira a contemplar metade das peças coletadas, assim como, tecidos de indivíduos fumantes e não-fumantes. De posse do material previamente fixado em formol a 10% tamponado, fez-se a seleção aleatória das papilas linguais circunvaladas que foram submetidas ao processo histológico.

Após a secção do campo amostral, este recebeu um novo corte longitudinal, dividindo-o em duas partes, de maneira que obtivéssemos cortes sagitais das papilas. O material foi separado em frascos individuais, constando o número de registro da coleta, idade, sexo e se possui ou não o hábito de fumar. O preparo do material seguiu os procedimentos básicos da histologia, no que tange à sua fase inicial.

4.2.1 Procedimentos Histológicos

Utilizou-se um método de estudo microscópico, onde seguiram-se os procedimentos rotineiros de acordo com Junqueira e Carneiro (2004) para a confecção das preparações histológicas e de coloração, sendo que, neste caso, utilizamos o método de coloração para a visualização da intimidade do tecido, a técnica de H.E., que nos permitiu visualizar tecidos de revestimento, muscular e conjuntivo.

As amostras foram analisadas e fotografadas, com o auxílio do microscópio óptico OLYMPUS, modelo DX41, tendo como alvo os seguintes aspectos:

1. Alterações no epitélio de revestimento;
2. Alterações no tecido conjuntivo associado;
3. Alterações no tecido muscular (e estruturas associadas);
4. Processos inflamatórios e/ou neoplásicos.

Para a análise estatística utilizaram-se duas ferramentas estatísticas: SPSS for windows versão 11.0, onde neste, os testes utilizados foram o de Mann-Whitney e o Qui-quadrado de Associação ou Independência. A outra ferramenta estatística foi o software GRETL, onde nesta utilizou-se um teste não paramétrico conhecido como Regressão Linear.

4.2.2 Análise Morfológica e Morfométrica

Para as análises morfológica e morfométrica, foram realizadas fotografias seqüenciais, através do microscópio óptico OLYMPUS, modelo BX50, acoplado à uma câmera digital SAMSUNG, com um aumento de 100x, das bases das papilas valadas até o aparecimento das primeiras fibras musculares esqueléticas. O procedimento de análise consistia na medição da espessura do tecido em cada campo fotografado com o auxílio do software Scion Image. A medição foi realizada plotando-se uma linha no sentido vertical aleatoriamente de cada imagem e obtendo-se um valor em micrômetros para cada uma.

No final todos os valores obtidos de cada campo medido eram somados e convertidos em milímetros, expressando assim, os valores reais em espessura de cada papila.

5 RESULTADOS

5.1 RELAÇÃO ENTRE O HÁBITO DE FUMAR E O NÚMERO DE PATOLOGIAS INCIDENTES NO TECIDO DA PÁPILA CIRCUNVALADA

Adequando-se à investigação supracitada, destaca-se a aplicação do teste não paramétrico conhecido por *Mann-Whitney*. Este teste não apenas se exclui das exigências paramétricas dos experimentos aleatórios como também apresenta grande sensibilidade no diagnóstico de estudos para se verificar se a discrepância observada entre duas médias deve-se a variabilidade contida nas amostras¹ ou ao fato de realmente haver a diferença observada na condição de amostragem independente².

Ainda no caminho da adequação do teste, optou-se pela abordagem unilateral (unicaudal), uma vez que a teoria que trata do assunto confere maior unanimidade à hipótese de quanto mais se fuma, mais se está sujeito a incidências de doenças na língua. Nesse caso, foi proposto, para o estudo em questão, como hipótese nula ou inicial, que o número de patologias verificadas em fumantes era inferior em comparação a não fumantes³, mesmo que fatores exógenos ao experimento também ocasionem incidências similares.

A partir dos resultados encontrados no teste aplicado, obteve-se um p-value⁴ unicaudal de 0,0415⁵ (ou 4,15%), sendo assim, podemos afirmar, com risco de 5% de que o número de patologias incidente na língua de fumantes é realmente maior do que em não fumantes. Alternativamente isto também quer dizer que a diferença observada entre o número de patologias em fumantes e não fumantes não se deve ao acaso e sim ao hábito de fumar (com até 4,15% de risco de erro).

¹ Ao acaso.

² Cada indivíduo é submetido a apenas uma única condição do experimento. No caso do estudo em questão, ou o indivíduo é submetido à condição fumante ou não fumante.

³ A elaboração da referida hipótese esta em conformidade com o fundamentação teórica para testes de hipótese unicaudais.

⁴ Menor nível de significância estatística para o qual rejeitamos a hipótese nula ou inicial.

⁵ Resultado da divisão do termo Asymp. Sig. (significância assintótica) por 2, já que apenas consideramos uma única cauda da distribuição de probabilidade.

Pode-se perceber que foi fundamental a escolha da modalidade unicaudal para o Teste *Mann-Whitney* realizado. Na iminência do uso do bicaudal ter-se-ia chegado a uma conclusão equivocada sobre este questionamento, dada a proximidade do número de ocorrências de doenças entre fumantes e não fumantes. Tal afirmação pode ser observada no esboço gráfico abaixo que representa um intervalo com 95% para as duas modalidades de línguas estudadas.

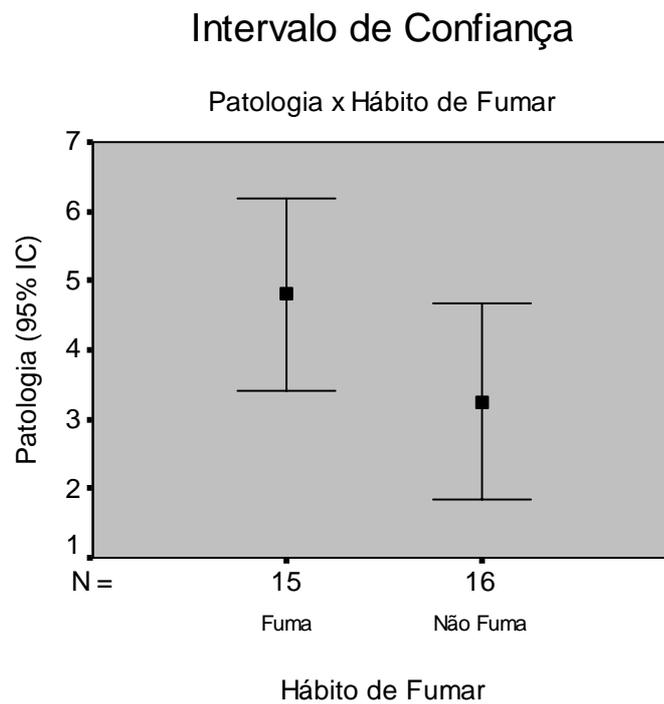


Figura 3 – Intervalo de confiança para relação entre o surgimento de patologias e o hábito de fumar.

No esboço acima (fig. 3) se observa a sobreposição entre as duas condições, o que muito provavelmente implicaria na conclusão equivocada de que não há diferença entre o número de patologias para fumantes e não fumantes e que as diferenças observadas se devem ao acaso.

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE O HÁBITO DE FUMAR E O SURGIMENTO DE DETERMINADAS PATOLOGIAS

Da análise do Laudo Histopatológico, observa-se que determinadas patologias se repetem com uma frequência bem maior que outras (tabela 1). Isso sugere uma investigação prévia que pode objetivar um diagnóstico de associação entre o hábito de fumar e a presença das patologias mais frequentes.

Contudo, não se pode esquecer o fato de que as respectivas amostras também foram expostas a outros agentes exógenos causadores de anomalias semelhantes às verificadas pelo fumo, como o álcool, por exemplo. O desafio nesta fase do estudo é abstrair-se dos referidos agentes e determinar ao menor nível de risco possível à verdadeira influência do fumo na ocorrência de determinadas patologias.

Tabela 1 – Prevalência das patologias identificadas nas amostras de línguas de indivíduos fumantes e não fumantes

| Principais Patologias | Nº de papilas circunvaladas avaliadas | Valores em Porcentagem (%)* |
|--|--|------------------------------------|
| Hiperqueratose | 21 | 65,62% |
| Hiperplasia | 18 | 56,25% |
| Inflamação | 17 | 53,10% |
| Congestão vascular | 12 | 37,50% |
| Atrofia de papilas e glândulas | 10 | 31,25% |
| Formação de cristas epiteliais | 8 | 25% |
| Processos de cicatrização e/ou fibrose | 6 | 18,75% |
| Descamação epitelial | 3 | 9,40% |

*Considerando a totalidade da amostra para cada ocorrência patológica.

Patologias como Inflamação⁶, Hiperqueratose⁷ e Hiperplasia⁸ tiveram todas acentuadas freqüências nos tecidos das línguas de fumantes, em detrimento a outros males menos significativos.

Dessa forma, pode-se dizer, com risco de até 5%, que o hábito de fumar implica na ocorrência de Inflamação. Mais do que isto, o teste realizado ainda quantifica o percentual com que o fumo explica a referida patologia. Isso quer dizer que 25% das ocorrências relacionadas a Inflamações são ocasionadas pelo hábito de fumar. O que parece ser um achado bastante significativo, dados os inúmeros fatores que podem causar a referida anomalia.

Da mesma forma que caso anterior, foi aplicado o mesmo teste para as outras duas patologias recorrentes. No caso da ocorrência de Hiperqueratose, ao contrário do que ocorreu com a patologia Inflamação, desta vez não houve associação estatisticamente significativa para ocorrências entre Hiperqueratose e o fumo. Os valores se mostram bastantes enfáticos em invalidar a referida associação. Por último, através a análise da distribuição de freqüência dos casos de Hiperplasia, para a realização teste de associação, revelam um resultado semelhante ao caso anterior.

⁶ 81,25% do total de fumantes.

⁷ 62,5% do total dos fumantes.

⁸ 62,5% do total dos fumantes.

5.3 SEXO E FUMO

5.3.1 Associação entre sexo do indivíduo e o hábito de fumar

Tão importante quanto os questionamentos anteriores seria confrontar o sexo dos indivíduos que compõe a amostra com o hábito do fumo. Ou seja, será que existe associação significativa entre o fumo e o fato do indivíduo ser homem ou mulher? Para se chegar a um resultado conclusivo, utilizou-se o Teste Qui-Quadrado de Associação ou Independência a partir do manuseio do SPSS.

5.3.2 Incidências de patologias por sexo

Na elaboração da presente análise, buscou-se dentro da amostra apenas indivíduos fumantes. A justificativa para tal procedimento esta na intenção de inferir a respeito de uma possível propensão natural (ou não) à incidência de patologias nos tecidos que compõe a papila valada da língua de homens e mulheres fumantes. No entanto, vale ressaltar que ambos, homens e mulheres, não estão expostos apenas ao fumo e sim a uma série de fatores exógenos que a exemplo do primeiro são capazes de ocasionar males semelhantes, e isto, se constitui de importante fator de perturbação a aplicação do teste.

Adequando-se às exigências do experimento, foi utilizado o Teste Mann-Whitney de contrastes. Da mesma forma que em análises anteriores, o referido teste foi utilizado para diagnosticar se as diferenças observadas entre os números de patologias incidentes entre homens e mulheres fumantes se devem ao acaso ou ao fato de haver uma real tendência associada ao sexo do indivíduo. Desta forma, analisando-se o quadro abaixo, temos a nítida afirmação de que não há propensão alguma relacionada ao sexo do indivíduo. Tal afirmativa baseia-se num nível de significância assintótica bilateral de 0,69, que podemos alternativamente interpretar como um nível de 69% de incerteza acerca do fato de haver influência do sexo dos fumantes na incidência de patologias.

Poderíamos ter chegado à mesma conclusão a partir da análise dos intervalos com 95% de confiança, sobrepostos, estratificados mediante condição de amostragem independente para o sexo (figura 4).

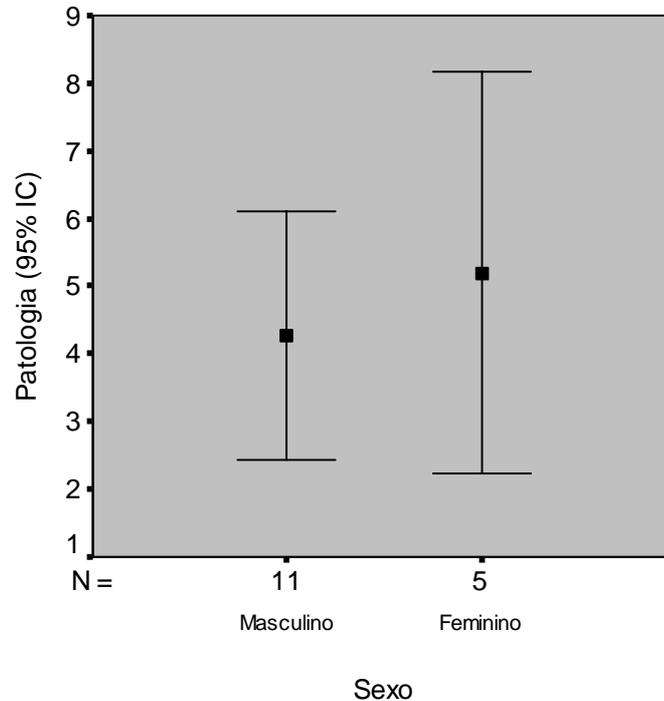


Figura 4 – Intervalo de confiança para relação entre o sexo e o hábito de fumar.

5.4 FAIXA ETÁRIA E FUMO

5.4.1 Associação entre o hábito de fumar e faixa etária dos indivíduos avaliados

Um questionamento não menos interessante que os anteriores seria se perguntar se haveria alguma correlação significativa⁹ entre o hábito de fumar e a idade dos indivíduos. Enfatizando a intuição de que uma amostra deve resguardar as características e propriedades da população de onde foi retirada, sugere, desde já, que dificilmente haveria um diagnóstico que concluísse pela referida associação, uma vez que se pode constatar o equilíbrio entre as frequências observadas e esperadas.

⁹ E se exista, qual a sua magnitude?

Tabela 2 – Frequências relativas entre o hábito de fumar e a idade dos indivíduos.

| | | | FUMO | | |
|--------|-------------------|-------------------|------|----------|------|
| | | | Fuma | Não Fuma | |
| IDADES | 40 aos 45 anos | Contagem | 10 | 10 | 20 |
| | | Contagem Esperada | 9,7 | 10,3 | 20,0 |
| | 46 aos 51 anos | Contagem | 5 | 6 | 11 |
| | | Contagem Esperada | 5,3 | 5,7 | 11,0 |
| Total | | Contagem | 15 | 16 | 31 |
| | | Contagem Esperada | 15,0 | 16,0 | 31,0 |

No entanto, a observação acima (tabela 2) não exclui a necessidade da aplicação de um teste estatístico apropriado ao experimento. Na verdade apenas cria algumas evidências de que não existe associação alguma entre o fumo e as idades dos indivíduos. Como não poderia deixar de ser, o presente trabalho lançou mão mais uma do teste Qui-Quadrado de Associação e Independência (tabela 12). Nesse caso, conforme previamente enunciado, não se conclui de modo algum em favor do relacionamento Idade vs. Fumo. Tal afirmação foi comprovada a partir da verificação de um nível de significância assintótica bilateral da ordem de 0,809, o que se traduz em 80,9% de incertezas a favor da associação entre as referidas variáveis. Sendo assim, percebe-se nitidamente que seria mais conveniente concluir pela ausência da mesma.

5.5 INCIDÊNCIA DE PATOLOGIAS POR IDADE

Mais uma vez o teste *Mann-Whitney* mostrou-se bastante conclusivo em não validar que haveria maior incidência das patologias para determinadas faixas etárias. A conclusão se deu no sentido de que as diferenças observadas se devem antes ao acaso¹⁰.

Da mesma forma que em interpretações anteriores, dá-se ênfase ao nível de significância assintótica bilateral, que neste caso é de 0,585¹¹ o que confere elevado grau de incerteza a respeito do questionamento feito neste tópico do trabalho¹². Ilustrando a análise (fig. 5), tem-se logo abaixo a sobreposição nítida de intervalos com 95% de confiança, onde estão discriminadas as idades referentes à amostra.

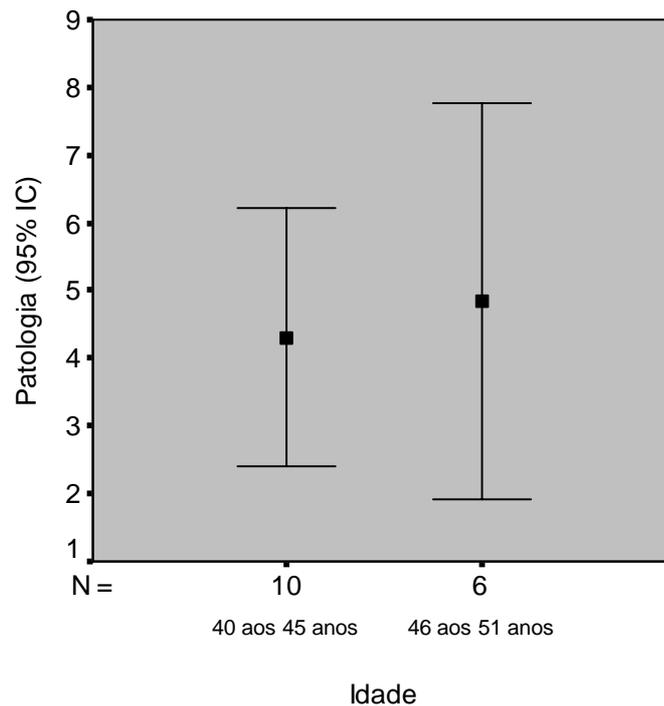


Figura 5 – Intervalo de confiança para relação entre o hábito de fumar e a idade.

¹⁰ Variabilidade contida na amostra.

¹¹ 58,5% de incerteza.

¹² Faz a pergunta: será que a faixa etária influencia de alguma forma a incidência de patologias?

5.6 ANÁLISE MORFOMÉTRICA

5.6.1 Considerações Gerais

Um procedimento muito importante realizado no presente trabalho foi a secção dos tecidos que compõe a papila valada das línguas amostradas em seu início até o encontro das primeiras fibras musculares para uma posterior análise em seus aspectos morfológicos. Tal procedimento, conhecido como Análise Morfométrica, busca aferir variações na densidade do tecido estudado que podem ter sido provocadas pela incidência de patologias associadas ou não ao hábito de fumar.

Geralmente, as referidas variações de densidade estão relacionadas à episódios de acúmulo de líquido, secreções e sobreposição de tecidos, que pode sugerir, inclusive, o início de neoplasias malignas. Contudo, qual o papel protagonizado pelas patologias nas diferentes variações encontradas na análise? Na realidade, como já demonstrado neste trabalho, existem algumas patologias, como a classe das inflamações crônicas, que estão nitidamente relacionadas ao hábito de fumar. Esta constatação oferece subsídios para se supor que a densidade (ou espessura) do tecido pode ser, pelo menos, parcialmente explicada não apenas pela incidência de patologias, mas também pelo hábito do fumo.

5.6.2 Análise de Regressão Linear

Conforme raciocínio sugerido no parágrafo anterior, seria mais prudente abandonar os testes não-paramétricos abordados até aqui e aplicar uma análise de Regressão Linear para dois regressores. A referida análise, a princípio, intenta explicar as diferentes densidades observadas nos tecidos amostrados como uma função linear¹³ da incidência de patologias (regressor 1) e do hábito de fumar¹⁴ (regressor 2). No entanto, pode-se perceber claramente que o hábito de fumar

¹³ Em 3 Dimensões.

¹⁴ Aqui sendo abordado como variável DUMMY, ou seja, se o indivíduo fumava atribui-se 1 e se o indivíduo não fumava, 0.

além de explicar a densidade do tecido, explica também a incidência de patologias o que sugere uma discrepância estatística denominada de Multicolinearidade entre regressores¹⁵.

Para contornar o problema da Multicolinearidade sem abrir mão da análise de regressão optou-se pela saída consensual de eliminar a variável “Hábito de Fumar”, uma vez que a “Incidência de Patologias” pode muito bem inferir fumo. Para a realização da referida análise, foi utilizado um software específico de Regressão Linear conhecido como GRETL¹⁶. O motivo da adoção deste programa e abandono do SPSS deve-se ao fato do primeiro diagnosticar alguns problemas¹⁷ muito comuns em regressão linear e detrimento do segundo.

De ante mão, deve ser ressaltado que uma vez inconsistente a Regressão, pode concluir pela inexistência de associação entre patologias¹⁸ e densidade do tecido. Logo abaixo estão as saídas originais do *GRETL* informando os respectivos resultados (tabela 3).

Tabela 3 - OLS Estimativas usando as 15 observações 1-15
Variável Dependente: Densidade

| Variável | Coefficiente | Erro Padrão | t-estatístico | p-value |
|------------|--------------|-------------|---------------|----------|
| Constante | 1578,13 | 183,005 | 8,6234 | <0,00001 |
| Patologias | -9,84832 | 43,1348 | -0,2283 | 0,82295 |

Conforme pode ser observado no quadro de Outputs, foi calculado um nível de Significância Assintótica Bilateral de 0,82. Tal resultado pode, alternativamente, ser interpretado como um risco de 82% de probabilidade¹⁹ de erro se a conclusão apontasse para uma associação entre patologias e densidade do tecido estudado. Logo abaixo se tem um esboço que objetiva ilustrar os outputs gerados (fig.6). Nele pode-se perceber a ausência de um padrão definido que justifique algum tipo de associação entre as variáveis estudadas. Uma evidência que aponta neste sentido esta no fato de que o referido programa sequer esboçou uma reta de regressão que se ajuste a dispersão apresentada.

¹⁵ O referido termo é usado para indicar a existência nociva de uma combinação linear entre as variáveis independentes.

¹⁶ Software recomendado pela Sociedade Brasileira de Econometria para análises relacionadas a Regressão Linear.

¹⁷ Os mais comuns são Heterocedasticidade dos Erros Aleatórios, Autocorrelação e Ausência de Normalidade dos Erros.

¹⁸ Conseqüentemente também o Hábito de Fumar.

¹⁹ Risco.

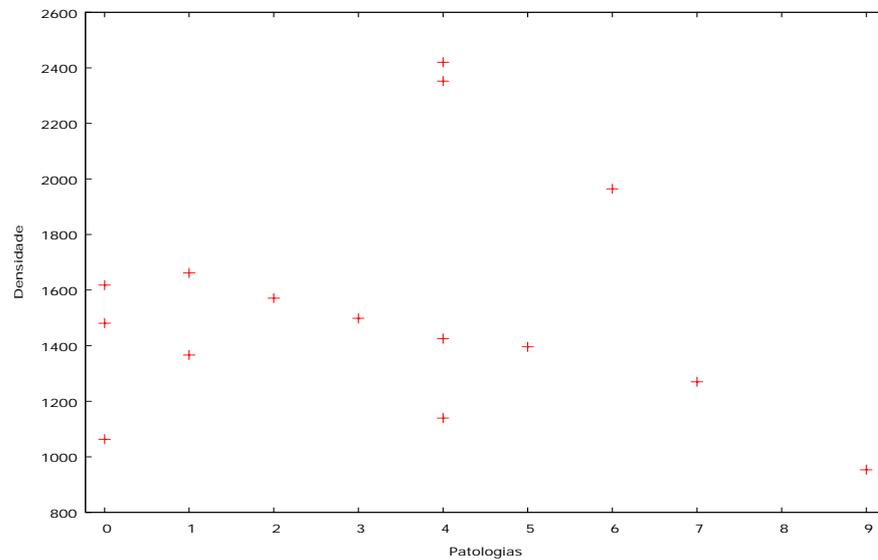


Figura 6 – Modelo de dispersão da análise de regressão linear entre a associação entre o surgimento de patologias e espessura do tecido.

Num outro esboço gerado pelo GRETL (fig. 7) percebe-se que a densidade estimada (linha azul) não apresenta qualquer tendência progressiva com a incidência de patologias, apesar de se observar que tanto a mesma quanto a densidade observada (linha vermelha) encontram-se oscilando dentro de intervalos com 95% de confiança (linha verde) a medida em que se aumenta o número de patologias.

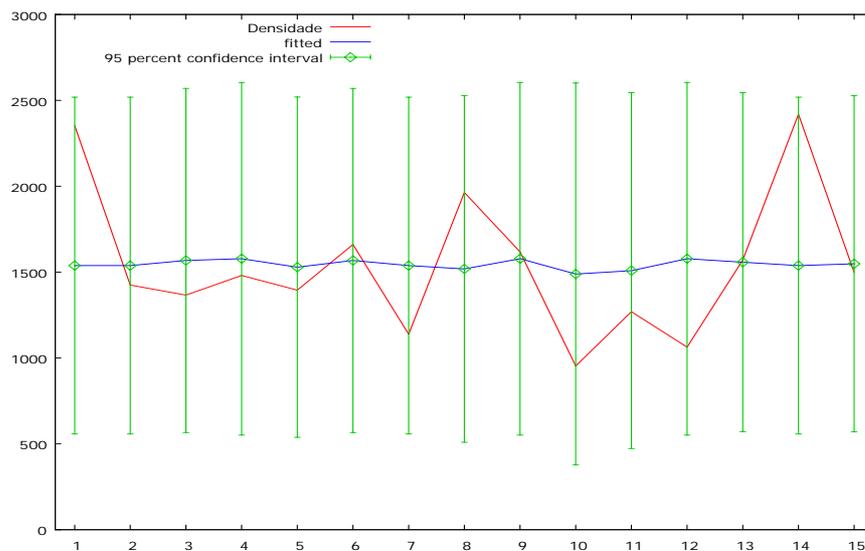


Figura 7 – Modelo de análise de regressão linear entre o surgimento de patologias e espessura do tecido papilar.

Dessa forma, pode-se concluir que a densidade do tecido que compõe a papila valada muito provavelmente não é explicada pela “Incidência de Patologia” e de modo indireto pelo “Hábito de Fumar”.

6 DISCUSSÃO

Este trabalho analisou as alterações histopatológicas possíveis, presentes em uma amostra de 94 papilas linguais circunvaladas obtidas de 32 cadáveres humanos fumantes e não fumantes, consumidores ou não de bebidas alcoólicas, na tentativa de identificar possíveis alterações nestas estruturas e em seus tecidos subjacentes.

Todo o material foi coletado no S.V.O. da UFPE, entre 07/2002 e 04/2003, em convênio com a secretaria de Saúde do estado de Pernambuco, em Recife.

As amostras foram obtidas a partir de um estudo prévio sobre a análise da textura e integridade morfológica do sulco das papilas valadas, realizado por Oliveira, et. al (2003).

Seguindo a mesma linha de pesquisa do autor supracitado, foram selecionados indivíduos numa faixa etária padronizada de 40 a 51 anos de idade, sendo que, nesta pesquisa, foi realizado um estudo microscópico para avaliar o nível de alterações presentes nessas estruturas.

Diferentemente da classificação proposta por Bartecchi; Mackenzie; e Schier (1994), Hämäläinen et. al (2001) apud Oliveira et. al (2004) consideramos apenas a classificação em fumantes e não-fumantes, visto que, considera-se tabagista todo aquele que, em algum momento da vida, tenha feito uso de tal droga.

Neste trabalho, foi dada ênfase ao tabagismo em detrimento do consumo de álcool, tendo em vista a impossibilidade de mensuração bem como a contribuição e/ou sinergia desta variável com a prática tabagista, no aparecimento das alterações no tecido lingual.

Com relação ao consumo de álcool, pôde-se verificar que a maioria dos trabalhos destacava a participação de bebidas alcoólicas em processos pré-carcinogênicos Reis, et. al (2002) e Morse, et. al (1996), principalmente devido à um aumento na permeabilidade da mucosa oral García-Pola; López (1991), Uematsu, et. al (1991), Franceschi, et. al (1995), Howie; Williams (1995), Wight; Ogden (1998) apud Ruiz et. al (2004).

Em outro estudo, Homann, et. al (1997), afirmou que, ainda que existam múltiplas explicações sobre o efeito carcinogênico do álcool, o mecanismo patogênico não está claro, e tal fator por si só, não causa processos neoplásicos.

De acordo com Prado e Taveira (2003) as estruturas bucais encontram-se em contato constante com grande variedade de substâncias químicas presentes no ar, na água, nos alimentos, nos medicamentos, nas bebidas e no tabaco, onde, muitas destas substâncias químicas são potentes agentes carcinogênicos.

Este mesmo autor destaca ainda que a intensidade e o tipo de interação entre essas substâncias e a mucosa bucal são diretamente relacionados a vícios sociais, vulnerabilidade do tecido, pré-disposição genética, assim como alterações celulares de ordem funcional ou constitucional. Lima (1997) complementa, dizendo que, existe ainda a influência de características inerentes à própria substância química e suas formas de apresentação.

Com relação à avaliação da percepção gustatória, foram contemplados trabalhos onde o cigarro é o principal fator de modificação do limiar para alguns sabores Krut, et. al (1961), Mela (1987), bem como, estudos que apontavam uma nulidade deste fator para a mesma variável Mcburney e Moskat (1975).

Vários estudos sobre a relação gosto e idade demonstraram modesto aumento no limiar de percepção do sabor com a idade Balogh e Lelkes (1962), Weiffenbach, et. al (1982), Murphy e Gilmore (1989). Todavia, pôde-se averiguar, que nem sempre esta relação está presente, principalmente na maneira como foi delineada a amostra.

Em alguns trabalhos como os de Arey, et. al (1935), Mochizuki (1937), Moses, et. al (1967) a respeito da idade *versus* percepção gustativa e idade, concluíram que ocorre uma diminuição dos botões gustativos nas papilas circunvaladas e fungiformes, porém, Arvidson (1979), Mistreta (1984; 1989), Miller (1988; 1989), concluíram que a densidade dos botões gustativos sobre a ponta e a região média da língua não está relacionada o sexo da pessoa ou com a idade.

Em nosso estudo não foi possível realizar qualquer mensuração em relação à percepção gustativa, uma vez que, a amostra foi obtida a partir de cadáveres, e em anamnese realizada anteriormente, com os respectivos responsáveis pelo indivíduo, mostrou-se, para a ocasião, desnecessária, e/ou impossíveis de serem levantadas tais informações.

O uso do tabaco acarreta muitos danos nos tecidos orais, dentre eles câncer oral (BARTAL, 2001, WINN, 2001, NEVILLE, 2002), doenças periodontais (SHAM, et. al, 2003, TAYBOS, 2003) e alterações nos limiares gustativos (HENRIQUES, et. al, 2000).

Uma das reações da mucosa oral são as mudanças hiperplásicas caracterizadas pela acantose e hiperqueratose Squier (1991), sendo que esta pode ser induzida por irritantes químicos como o tabaco e a sua fumaça (RENSTRUP, 1958).

A hiperplasia epitelial é um componente de muitas lesões ocorrendo na mucosa oral e particularmente nas lesões caracterizadas clinicamente como “lesões brancas” ou leucoplaquias. (SCHAFER, et. al, 1983). Este mesmo autor cita que estas lesões são freqüentemente típicas de usuários de cigarros, podendo aumentar a permeabilidade e facilitar transformações malignas no tecido.

A inflamação representa uma patologia comum que afeta a mucosa oral e existem poucos estudos sobre o efeito da inflamação na permeabilidade da mucosa (RIBER; KAABER, 1978).

Em nosso estudo foi possível observar uma semelhança quanto à descrição do processo inflamatório geral, bem como uma unanimidade a respeito do aparecimento deste evento como um possível precursor de um fenômeno neoplásico, em casos onde sua fisiopatologia perdura por longos intervalos de tempo (COUSSENS; WERB, 2002, NATHAN, 2002, PEEK; MOHLA; DUBOIS, 2005).

Alguns autores como Newell (2001), Neville; Day (2002), Sham et. al (2003), citam o aparecimento de algumas lesões como hiperqueratose, leucoplaquia e eritroplaquia como sinais iniciais de um futuro processo cancerígeno.

Outro ponto avaliado em nossa pesquisa diz respeito às alterações encontradas no tecido glandular adjacente às papilas circunvaladas, conhecidas como glândulas de Von Ebner. Tais

alterações incluíram basicamente atrofia de ácinos serosos e mucosos, e/ou a presença de processos autolíticos nestas estruturas.

Todavia, é importante salientar, uma escassez na literatura que correlacione alterações neste complexo glandular com a prática do tabagismo.

Sendo assim, foi verificada nesta pesquisa, que as alterações mais significativas encontradas na análise microscópica do tecido papilar em questão, foram os processos inflamatório, hiperplásico e hiperqueratótico.

É importante destacar que outras modificações, que não as supracitadas, também foram detectadas neste estudo. Desta forma, alterações como, desepitelização da superfície papilar, cicatrização, resolução tecidual, espessamento epitelial conjuntivo, proliferação fibroblástica, atrofia glandular, dentre outros, se fizeram presentes em grande parte das amostras, mas, apenas, como conseqüências dos três principais fatores levantados.

Fazendo uma análise mais detalhada com relação aos fatores mais relevantes, pôde-se observar que 25% das ocorrências relacionadas à inflamações são ocasionadas pelo hábito de fumar. Entretanto, esta pode ser causada por inúmeros fatores externos, que não somente o fumo.

Percentuais semelhantes, relacionados aos casos de hiperplasia e hiperqueratose, não se mostraram estatisticamente significativos para explicar as conseqüências danosas inerentes ao hábito tabagista, visto que, o aparecimento de tais patologias, pode também ser resultado de outros fatores exógenos, que não o cigarro, para se manifestarem.

Tal afirmação pôde ser elaborada, com base nos resultados, onde, em algumas amostras de indivíduos não fumantes, o mesmo perfil de patologias de indivíduos fumantes, se fazia presente nestas amostras.

Apesar da observação de um número razoável de patologias incidentes nos tecidos que compõe a papila valada das línguas de pessoas não fumantes, ainda assim, seria precipitado concluir, pela inexistência de uma relação óbvia entre o fumo e o número de patologias.

A exemplo do que foi feito em etapas anteriores deste trabalho, buscou-se saber se haveria alguma concentração de patologias sobre determinado nível de uma variável. Mais uma vez, tem-se a variável idade como alvo da análise. A pergunta a ser feita seria: será que existe alguma faixa etária mais susceptível a incidência de patologias relacionadas ao fumo? Também conforme ênfase anterior vale ressaltar, da mesma forma, que a amostra se limitou a um universo de apenas fumantes por razões óbvias do experimento. Também não seria enfadonho reafirmar que a amostra esteve submetida a uma série de agentes patológicos que não apenas o fumo e que tal exposição atuou no sentido de distorcer os resultados do teste.

Nesse caso, conforme previamente enunciado, não se conclui de modo algum que exista alguma correlação em favor do relacionamento Idade *vs.* Fumo.

Por fim, fizemos uma análise morfométrica do tecido em questão, para verificar uma possível correlação entre as patologias mais frequentes e a espessura do tecido. Assim verificou-se que a densidade do tecido que compõe a papila valada muito provavelmente não é explicada pela “Incidência de Patologia” e de modo indireto pelo “Hábito de Fumar”.

De uma maneira geral, pôde-se observar uma escassez literária científica, relativa à estudos realizados especificamente em alterações patológicas em papilas linguais circunvaladas humanas. Outros estudos, sobre o referido assunto, se restringiam a animais, nos quais, muitos deles, abordavam descrições puramente morfológicas e/ou quantitativas.

A partir da realização desta pesquisa, procurou-se possibilitar, que novas alternativas para o enriquecimento científico sobre tal assunto, sejam desenvolvidas, a fim de somar novos achados que contribuam para o diagnóstico/ tratamento de determinadas patologias associadas ao tabagismo, visando a melhoria da qualidade de vida do indivíduo fumante.

7 CONCLUSÕES

Pelos dados obtidos neste trabalho, julgamos poder concluir que:

1. O processo inflamatório se mostrou como fator de maior destaque dentre os efeitos danosos na prática tabagista.
2. A hiperplasia e a hiperqueratose apesar de grande frequência dentre os achados no tecido papilar, não são fatores preponderantes, que possam explicar os efeitos causados pelo cigarro.
3. A análise morfométrica mostrou que a espessura do tecido não possui relação direta com as patologias causadas pelo hábito de fumar.
4. A prática tabagista se mostrou, no surgimento de algumas de suas principais patologias, como um fator extremamente variável no desencadeamento de tais processos, assim como em relação ao sexo e idade do indivíduo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS²⁰

ALLISON, P. J.; LOCKER, D.; FEINE, J. S. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of literature. **Oral oncol**, v. 34, p. 161-170, 1998.

ALLISON, P. J. Alcohol consumption is associated with improved health-related quality of life in head and neck cancer patients. **Oral oncol**, v. 38, p. 81-86, 2002.

ALTNER, H. **Fisiologia da Gustação**. In: SCHMIDT, R. F. et al. Fisiologia Sensorial. São Paulo: EPU/SPRINGER/EDUSP, cap. 7, p. 264 – 317, 1980.

AMES, B. N.; GOLD, L. S.; WILLETT, W. C. The causes and prevention of cancer. **Proc. Natl. Acad.** v. 92, p. 5258 – 5265, 1995.

AREY, L. B.; TREMAINE, M. G.; MONZINGO, F. L. The numerical and topographical relations of taste buds to human circumvallate papillae throughout the life span. **Anat Record**, v. 64, p. 9 – 25, 1935.

ARVIDSON, K. Location and variation in number of taste buds in human fungiform papillae. **Scand J Dent Res.** v. 87, p. 435, 1979.

AUGE, C. Cardiovascular variables, skin conductance, and time estimation: changes after the administration of nual doses of nicotine. **Psychopharmacologia.** v. 37, p. 109 – 125, 1974.

BALOGH, K.; LELKES, K. The tongue in old age. **Gerontol Clin.** v. 3, p. 38 – 54, 1962.

BARTAL, M. Health effects of tobacco use and exposure. **Monakli Arch Chost Dis.** v. 56, n. 6, p. 545 – 554, 2001.

²⁰ De acordo com as normas da ABNT – 2006.

BARTECCHI, C. E.; MACKENZIE, T. D.; SCHRIER, R. W. The human costs of tobacco use: first of two parts. **New England J. Med.** v. 330, n. 13, p. 907 – 912, 1994.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 255, 2002.

BENNETT, A. E.; RICHARD, D.; HOWELL, R. W. Sugar consumption and cigarette smoking. **Lancet**, v. 1, p. 1011, 1970.

BORNSTEIN, W. S. Cortical representation of taste in man and monkey. **Yale J boil Med.** v. 13, p. 133 – 136, 1940.

BRAD, R.; COLE, P. Smokeless tobacco and cancer in the upper respiratory tract. **Oral surg oral med oral pathol oral radiol and endod**, v. 93, p. 511-515, 2002.

BUTCHER, E. C. et al. Lymphocyte trafficking and regional immunity. *Adv. Immunol.* v. 72, p. 209 – 253, 1999.

COLLINGS, L. H.; CRANE, M. P. **Internal medicine in dental practice**, 6. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 40 – 44, 1965.

CORMARCK, D. H. Sistema Digestivo. In: _____. **Fundamentos de Histologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, cap. 13, p. 241 – 269, 2003.

COSTACURTA, L. **Anatomia microscópica buco-dental humana**. São Paulo: EDUSP, p. 18 – 23, 1979.

CHEN, J. K.; KATZ, R. V.; KRUTCHKOFF, D. J. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. **Cancer**. v. 66, p. 1288 – 1296, 1990.

CHETTIBI, S; FERGUSON, M. W. In: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates* (eds GALLIN, J. I.; SNYDERMAN, R.), Lipincou, Williams and Wilkinson, Philadelphia, p. 865 – 881, 1999.

CHIBANTE, A. et al. O fumo e suas repercussões clínicas. **F Méd**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 6, p. 497 – 502, nov. 1980.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z.. Inflammation and cancer. **Nature**. v. 420, p. 860 – 867, 2002.

CUMMINGS, M. C.; WINTERFORD, C. M.; WALKER, N. I. Apoptosis. **Am J Surg Pathol**. v. 21, p. 88 – 101, 1997.

DAVIDSON, J. M. Wound repair. In: *Inflammation* (GALLIN, J. L. et al., eds) (2nd edn), Garland Press, p. 809 – 819, 1992.

DVORAK, H. F. Tumor: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. **N. Engl. J. Med**. v. 315, p. 1650 – 1659, 1986.

FIELDING, J. E. **J. Natl. Cancer Inst**. v. 86, p. 162 – 164, 1994.

FISHER, R.; GRIFFIN, F.; KAPLAN, A. R. Taste thresholds, cigarette smoking and food dislikes. **Med experimentalis**, v. 9, p. 151, 1963.

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Frontiers in Bioscience**, v. 2, p. 13, 1997.

FRANCESCHI, S. et. al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in northern Italy. **Cancer Research**. v. 50, p. 6502 – 6507, 1995.

GARCÍA-POLA, V. M. J.; LÓPEZ, A. J. S. Critérios clínicos para calcular el riesgo de malignación de la lesión leucoplásica. **Avances en Odontoestomatol**. v. 7, p. 89 – 102, 1991.

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY, R. **Anatomia: estudo regional do corpo humano**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, p.708 – 710, 1975.

GRAHAM, S. Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. **J Natl Cancer Fust.** v. 59, p. 1611 – 1618, 1977.

GILBERT, D.; HAGEN, R. The effects of nicotine and extroversion on self-report, skin conductance, electromyographic and heart responses to emotional stimuli. **Addict Behav.** v. 5, p. 247 – 258, 1980.

GUILLERM, R. et al. Composition of tobacco smoke. Analysis of noxious factors. **Rev Tuberc Pneumol (Paris)**. v. 36, n. 2, p. 187 – 208, 1972.

GIOVANNUCCI, E. et al. **J. Natl.Cancer Inst.** v. 86, p. 183 – 191, 1994.

GREENWOOD, M. et al. Oral cancer: material deprivation, unemployment and risk factor behaviour – an initial study. **Int J Oral Maxilofac Surg**, v. 32, p. 74-77, 2003.

HÄMÄLÄINEN, J. et. al. Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. **J Epidemiol Community Health**. London, v. 55, n. 8, p. 573 – 576, 2001.

HEIDERICH, F. Die zahl und die dimension der geschmacksknospen der papilla vallata des menschen in den verschiedenen lebensaltern. *Nachr. Ges. Wliss. Goettingen Math Phys Kl.* v. 1, p. 54 – 64, 1906.

HENRIQUES, A. A. et. al. Implicações do fumo na gustação e na olfação: revisando o tema. **Br J Otorhinolaryngol.** v. 66, p. 521 – 526, 2000.

HIB, J. **Di Fiore: Histologia – texto e Atlas**. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, p. 240, 2003.

HINDLE, I. et al. Is alchool responsible for more intra-oral cancer? **Oral oncol**, v. 36, p. 328-333, 2000.

HOOMAN, N. et. al. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption; methodological aspects and pathogenic implications. **Carcinogenesis**. v. 18, p. 1739 – 1743, 1997.

HOWELL, R. E. et al. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 – 1997. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod**. v. 95, p. 205-212, 2003.

HOWIE, N. M.; WILLIAMS, D. M. The effect of ethanol on the permeability of oral mucosa to albumin and sucrose. **J Dental Research**. v. 74, p. 889, 1995.

International Agency for Research on Câncer. **Tobacco: a major international health hazard**. Lyon: IARC, 1986.

JACKSON, J. A. Heavy smoking and sodium chloride hypogeusia. **Dent Res**, v. 46, p. 742, 1967.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**, 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, p. 1 – 3, 2004.

KAPLAN, A. R.; GLANVILLE, E. V.; FISCHER, R. Taste thresholds for bitterness and cigarette smoking. **Nature**, v. 202, p. 1366, 1964.

_____; GLANVILLE, E. V.; FISCHER, R. Cumulative effect of age and smoking on taste sensitivity in males and females. **J. Gerontol**. v. 20, p. 334-337, 1965.

KEER, D. A.; ASH, M. M. Jr. Stomatitis. In: _____. **Oral pathology: an introduction to general and oral pathology for hygienist**. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, chap. 12, p. 220 – 227, 1965.

KEER, J. F. R.; WINTERFORD, C. M.; HARMON, B. V. Apoptosis: its significance in cancer and cancer therapy. **Cancer**. v. 73, p. 2013 – 2026, 1994.

_____; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Br J Cancer**. v. 26, p. 239 – 257, 1972.

KEITH, C. H.; TESH, P. G. Measurement of the total smoking issuing from a burning cigarette. **Tobacco Sci**. v. 9, p. 61 – 64, 1965.

KRUT, L. H. et al. Taste perception in smokers and non-smokers. **Br Med J**. v. 1, 1961, p. 387 – 388.

KUPER, H. et al. Tobacco use, cancer causation and public health impact. **J Internal Med**. v. 251, p. 455 – 466, 2002.

LALONDE, E. R.; EGLITIS, J. A. Number and distribution of taste buds on the epiglottis, pharynx, larynx, soft palate and uvula in a human newborn. **Anat Record**. v. 140, p. 91 – 95, 1961.

LESSON, T. **Histologia**. São Paulo: Atheneu, p. 266 – 268, 1968.

LEWIN, F.; NORELL, S. E.; JOHANSSON, H. et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. A population-based case-referent study in Sweden. **Cancer**. v. 82, p. 1367 – 1375, 1998.

LIMA, N. L. **Estudo das alterações morfológicas na carcinogênese química bucal comparando-se a indução pelo DMBA e bebidas alcoólicas de alto teor**. Dissertação de Mestrado. Faculdade Federal de Odontologia de Diamantina, p. 102, 1997.

LINDEN, R.W. A. Taste. **Br Dent J**. v. 175, p. 242 – 253, 1993.

LOVÉN, C.; SCHWALBE, Bidrag till kännedomen om tungans smakpapper. **Med Arkiv**. v. 3, p. 1 – 14, 1867.

MANTELL, C. D. Smoking and pregnancy. The role played by carbonic anhydrase. **New Zeal Med J.** v. 63, p. 601, 1964.

MASHBERG, A.; BOFFETTA, P.; WINKELMAN, R. et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. **Cancer.** v. 72, p. 1369 – 1375, 1993.

McBURNEY, D. H.; MOSKAT, L. J. Taste thresholds in college-age smokers and nonsmokers. **Perception and Psychophysics.** v. 18, p. 71, 1975.

MELA, D. J. Smokeless tobacco and taste sensitivity. **N Engl J Med,** v. 316, p. 1165, 1987.

MILLER, I. J. Human taste bud density across adult age groups. **J Gerontol.** v. 43, p. 26 – 30, 1988.

_____. Variation in human taste bud density as a function of age. **Ann NY Acad Sci.** v. 561, p. 307 – 319, 1989.

MISTRETA, C. M. Aging effects on anatomy and neurophysiology of taste and smell. **Gerodontolol.** v. 3, p. 131 – 136, 1984.

_____. Anatomy and neurophysiology of the taste system in aged animals. **Ann NY Acad Sci.** v. 561, p. 277 – 290, 1989.

MOCHIZUKI, Y. An observation of the numerical and topographical relation of taste buds to circumvallate papillae of Japanese. **Okajimas Folia Anat Jpn.** p. 595 – 608, 1937.

MOORE, K. L. **Anatomia orientada para a clínica.** 5. ed, Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, p. 927-931, 2006.

_____. **Embriologia clínica.** 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 242 – 246, 2004.

MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. **Patologia: Processos Gerais**, 4 ed. São Paulo: Atheneu, p. 214 – 215, 2004.

MORSE, D. E. et. al. Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. **Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention**. v. 5, p. 769 – 777, 1996.

MOSES, S. et. al. A clinical genetic and biochemical study of familial dysautonomia in Israel. **Isr J Med Sci**. v. 3, p. 358 – 371, 1967.

MURPHY, C.; GILMORE, M. M. Quality-specific effects of aging on the human taste system. **Perception and Psychophysics**. v. 45, p. 121 – 128, 1989.

MURRAY, R. G.; MURRAY, A. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. **J Ultrastruct Res**. v. 19, 1967.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**. v. 420, p. 846 – 852, 2002.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. Oral & maxillofacial pathology. 2nd, Philadelphia: Saunders, p. 337 – 369, 2002.

NEVILLE, B. W.; DAY, T. A. Oral cancer and precancerous lesions. **Cancer J Clin**. v. 52, p. 195 – 215, 2002.

NEWELL, J. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. **J. Dent Educ**. v. 65, p. 328 – 339, 2001.

OLIVEIRA, E. R, et al. **Análise de papilas linguais circunvaladas em fumantes de cigarros e não-fumantes, consumidores ou não de bebidas alcoólicas**. Biblioteca do CCS, UFPE, p. 11 – 12, 2004.

OLSZEWER, E. Patologias. In:_____. **Radicais livres em medicina**. 2 ed. São Paulo: Fundo Editorial BIK, cap. 3, p. 87 – 198, 1995.

ORBAN, B. **Histologia e embriologia oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 323 – 327, 1955.

PARKER, G. H. Smell, taste and allied senses in the vertebrates. Lippincot: Philadelphia, 1992.

PETO, R.; LOPEZ, A. D.; BOREHAM, J.; THUN, M.; HEALTH, C, Jr. **Lancet**. v. 339, p. 1268 – 1278, 1992.

PEEK, R. M.; MOHLA, S.; DuBOIS, R. N. Inflammation in the gênesis and perpetuation of câncer: Summary and recommendations from a national cancer institute-sponsored meeting. **Cancer Res**. v. 65, p. 8583 – 8586, 2005.

PRADO, R. F.; TAVEIRA, L. A. A. Nicotine in oral chemical carcinogenesis. **Ver Bras Pathol Oral**. v. 2, n. 4, p. 24 – 27, 2003.

RIBER, E.; KAABER, S. Barrier properties of inflamed denture-loaded palatal mucosa to water. **Scand. J. Dent. Res**. v. 86, p. 386, 1978.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal e correlações clinicopatológicas**. 3. ed. Guanabara-koogan: Rio de Janeiro, 2000.

REIS, S. R. A. et. al. Gentoxic effect of ethanol on oral mucosa cells. **Pesqui Odontol Bras**. v. 16, p. 221 – 225, 2002.

RENSTRUP, G. Leukoplakia of the oral cavity. A clinical and histopathologic study. **Acta Odontol. Scand**. v. 16, p. 99, 1958.

ROSEMBERG, J. **Tabagismo: sério problema de saúde pública**. São Paulo: Almed: EDUSP, p. 13 – 253, 1981.

ROTHMAN, K.; KELLER, A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. **J Chronic Dis.** v. 25, p. 711 – 716, 1972.

RUIZ, E. F. et. al. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: relación con el cáncer oral. **Oral Med Pathol.** v. 9, p. 14 – 23, 2004.

SAVILL, J.; FADOK, V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. **Nature**, v. 407, p. 784 – 788, 2000.

SBARBATI, A. et. al. Postnatal development of the intrinsic nervous system in the circumvallate papilla-vonEbner gland complex. **The Histochemical Journal.** Verona, v. 32, p. 483 – 488, 2000.

SCHAFER, W. G. et. al. A textbook of oral pathology. 4th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, p. 104, 1983.

SCHANTZ, S. P.; YU, G. P. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973 – 1997, with a special analysis for tongue cancer. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.** v. 128, p. 268 – 274, 2002.

SCHULZE, F. E. Ueber die becherförmigen organe der fische. **Z Wissench Zool.** v. 12, p. 218 – 222, 1863.

SCHWALBE, G. Das epithel der papillae vallatae. **Arch Mikrosk Anat.** v. 3, p. 671 – 677, 1867.

SILVA NETTO, C. R. **Sensibilidade gustativa.** São Paulo: Sarvier, p. 7 – 39, 1997.

SILVEIRA, E. J. D. **Carcinoma epidermóide de língua: correlação clínica, histológica e imuno-histoquímica.** Biblioteca do CCS, UFRN, p. 99, 2004.

- SHAM, A. S. K. et al. The effects of tobacco use on oral health. **Hong Kong Med J.** v. 9, p. 271 – 277, 2003.
- SQUIER, C. A. The permeability of oral mucosa. **Clin Rev Oral Biol and Med,** v. 2, p. 13-32, 1991.
- STAHR, H. Ueber die papillae fungiformes der kindertzunge und ihre bedeutung als geschmacksorgan. **Z Morphol Anthropol.** v. 4, p. 199 – 260, 1901.
- SUSIN, S. A. et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95 – and ceramide-induced apoptosis. **J Exp Med.** v. 186, p. 25 – 37, 1997.
- TEMPORÃO, J. G. Saúde pública e controle do tabagismo no Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, 2005.
- UEMATSU, F. et. al. Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P-450IIIE1 gene and susceptibility to lung cancer. **Jpn J Cancer Res.** v. 82, p. 254 – 256, 1991.
- WEIFFENBACH, J. M. Taste thresholds: quality specific variation with human aging. **J Gerotol.** v. 37, p. 372 – 377, 1982.
- WIGHT, A. J.; OGDEN, G. R. Possible mechanism by which alcohol may influence the development of a oral cancer-a-review. **Oral Oncol.** v. 34, p. 441 – 447, 1998.
- WHITE, E. Life, death and the pursuit of apoptosis. **Gene Dev.** v. 10, p. 1 – 15, 1996.
- WINN, D. M. Tobacco use and oral disease. **J Dent Educ.** v. 65, n. 4, p. 306 – 312, 2001.

YANG, E. KORSMEYER, S. J. Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. **Blood**. v. 88, p. 386 – 401, 1996.

ZAVRAS, A. I. et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. **Oral oncol**, v. 37, p. 28-35, 2001.

9 ANEXOS

ANEXOS

9.1 FOTOMICROGRAFIAS HISTOLÓGICAS DAS PAPILAS LINGUAIS CIRCUNVALADAS E SEUS TECIDOS ASSOCIADOS

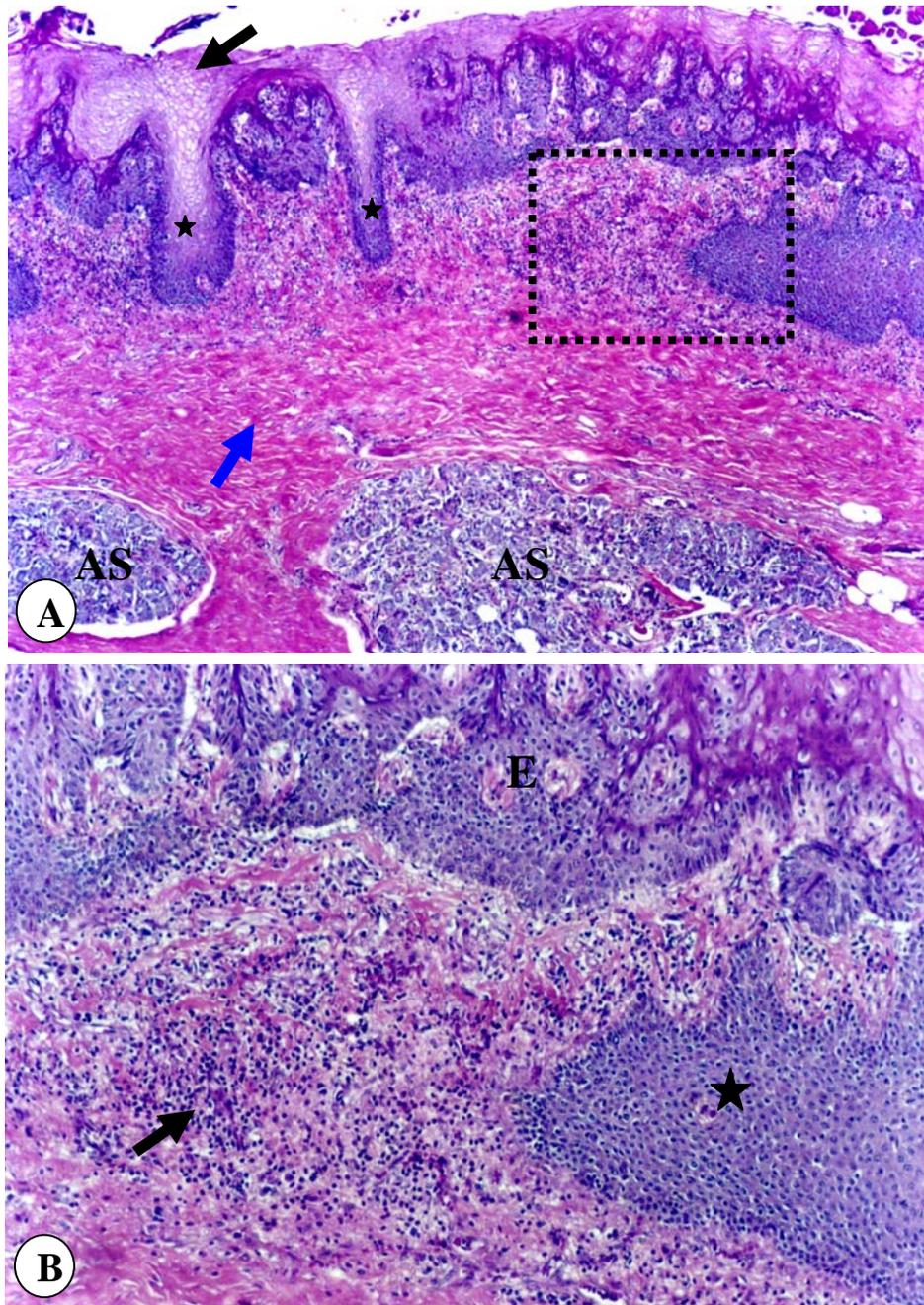


Figura 1 – Fotomicrografias de papilas de línguas de fumantes. **Figura 1a** – Observar áreas de epitélio hiperplásico e com hiperqueratose (seta preta), cristas epiteliais projetadas na lâmina própria (estrela). Notar espessamento de mucosa (seta azul). Notar área tracejada referente a infiltrado inflamatório moderado. Ácinos Serosos (AS), (40x). **Figura 1b** – Detalhe da área tracejada da figura anterior. Notar intenso infiltrado inflamatório na lâmina própria e projeção de epitélio em forma de crista em direção a lâmina própria (estrela), (100x).

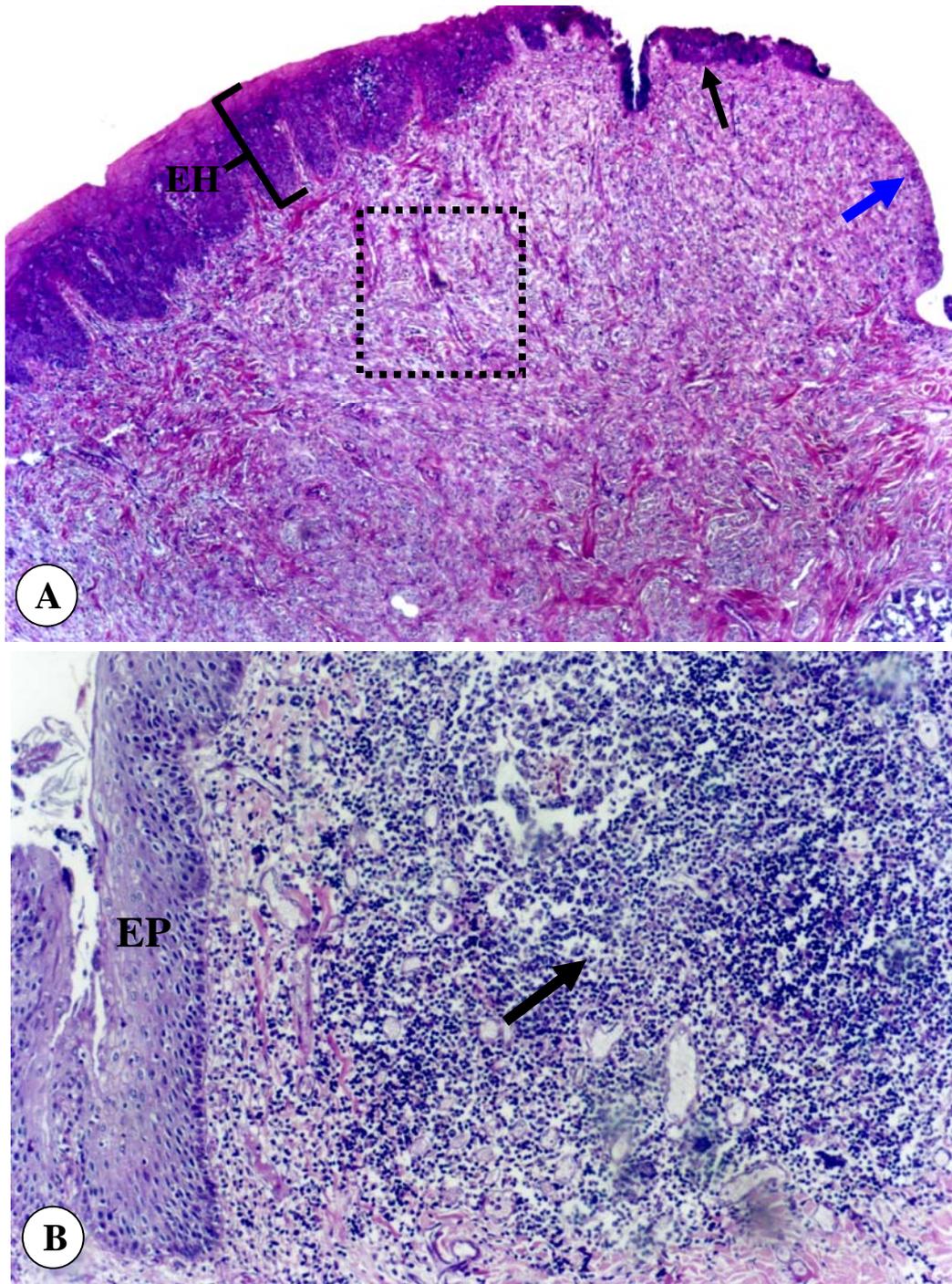


Figura 2 – Fotomicrografias de papilas de línguas de fumantes. **Figura 2a** – Observar áreas de epitélio hiperplásico (EH), em descamação (seta preta) e sem cobertura epitelial (seta azul). Notar área tracejada referente a lâmina própria com tecido de granulação, (40x). **Figura 2b** – Notar intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na lâmina própria. Epitélio (EP), (100x).

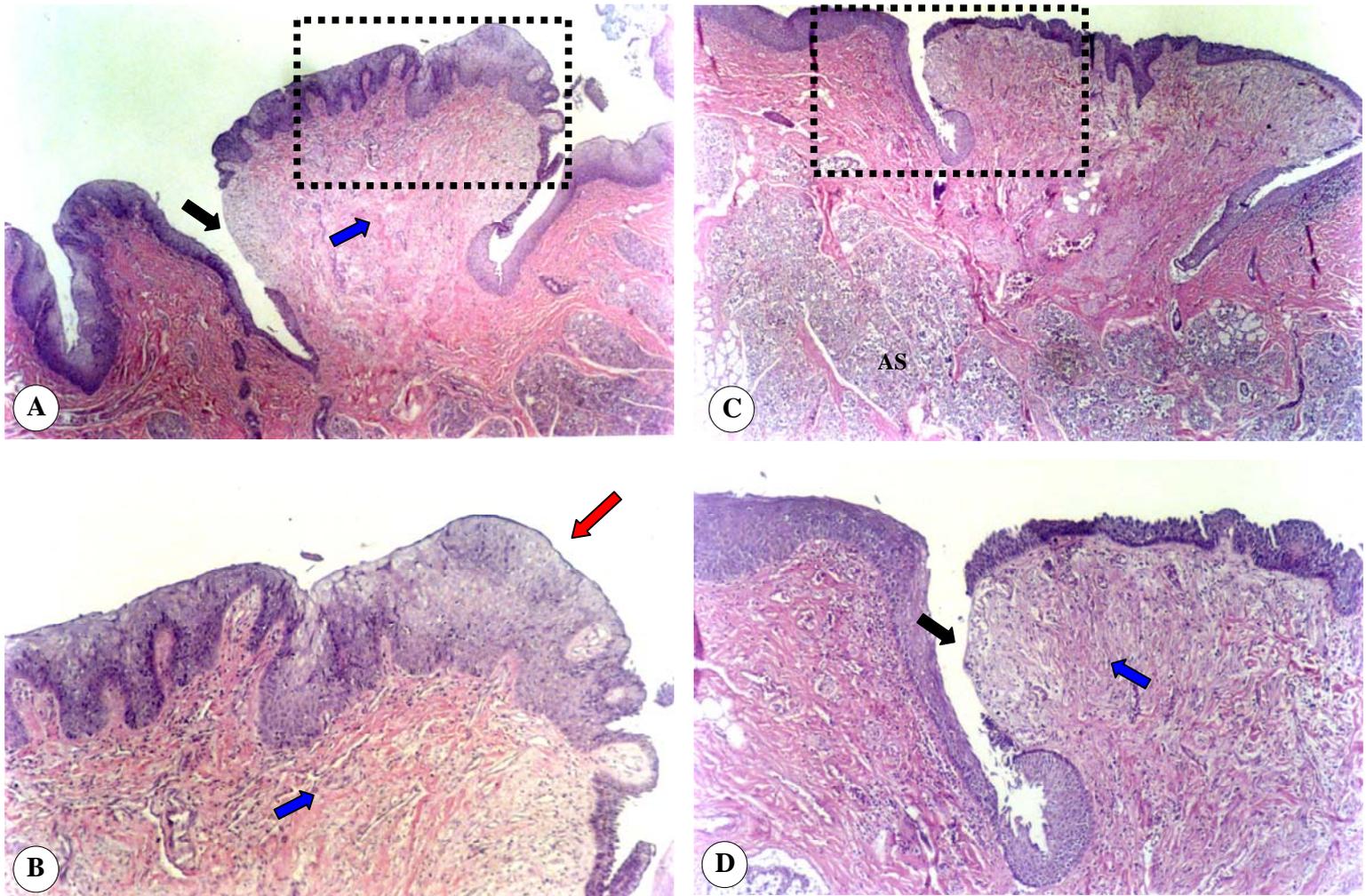


Figura 3 – Fotomicrografias de papilas de línguas de não-fumantes. **Figura 3a** – Observar epitélio da papila valada com hiperplasia e hiperqueratose moderadas, áreas com desepitelização (seta preta), infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria e formação de tecido de granulação (seta azul), (40x). **Figura 3b** – Detalhe da área tracejada da figura 3a. Notar hiperplasia (seta vermelha) e infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria (seta azul), (100x). **Figura 3c** – Papila circunvalada com processo de desepitelização, vasos congestos, infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria e formação de tecido de granulação. Ácinos serosos (AS), (40x). **Figura 3d** - Detalhe da área tracejada da figura 3c. Processo de desepitelização (seta preta), vasos congestos e formação de tecido de granulação (seta azul), (100x).

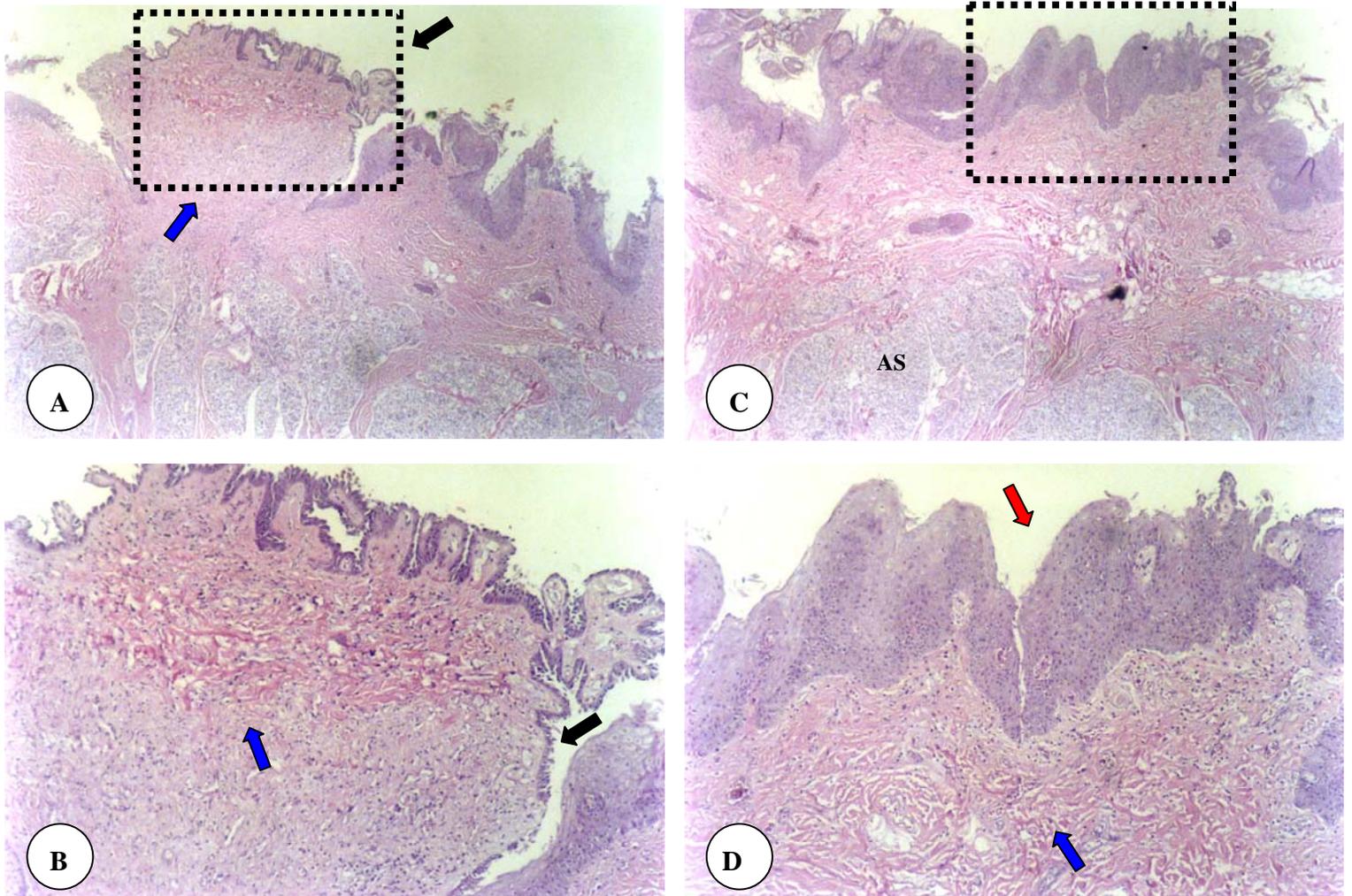


Figura 4 – Fotomicrografia de papilas de línguas de não fumantes. **Figura 4a** - Observar epitélio da papila circunvalada com áreas em desepitelização (seta preta), infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria e formação de tecido de granulação (seta azul), (40x). **Figura 4b** – Detalhe da área tracejada da figura 4a. Notar desepitelização (seta preta) e infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria, (100x). **Figura 4c** – Papila valada com processo de hiperplasia e hiperqueratose moderada (seta vermelha), vasos congestos, infiltrado inflamatório difuso ao longo de toda a lâmina própria e formação de tecido de granulação. Ácinos serosos (AS), (40x). **Figura 4d** - Detalhe da área tracejada da figura 4c. Processo de hiperplasia e hiperqueratose (seta vermelha), vasos congestos e formação de tecido de granulação (seta azul), (100x).

9.2 PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

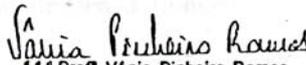
Ofício nº 179/2002 - CEP/CCS

Recife, 03 de julho de 2002.

Senhor(a) Pesquisador(a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - CEP/CCS/UFPE analisou o Protocolo de pesquisa nº 011/2002-CEP/CCS "*Quantificação de botões gustativos de papilas linguais circunvaculadas em fumantes de cigarros e não fumantes*", aprovando-o, de acordo com a Resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em 05 de junho de 2002, liberando para início da coleta de dados.

Atenciosamente,


Prof.^a Vânia Pinheiro Ramos
Vice-coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

À
Sra. Emanuelle Ribeiro de Oliveira
Programa de Pós-graduação em Anatomia Patológica - CCS/UFPE

9.3 PROTOCOLO DE PESQUISA E LEVANTAMENTO DOS DADOS

Protocolo S.V.O. Nº _____

FUMANTE de **CIGARROS**? IDADE: _____ SIM NÃO

A quanto tempo fumava?

SEXO: HOMEM MULHERCaso era fumante, quantos maços de cigarro fumava POR DIA? **MENOS** de uma carteira de cigarros POR DIA. **MAIS** de uma carteira de cigarros POR DIA.-----
Protocolo S.V.O. Nº _____FUMANTE de **CIGARROS**? IDADE: _____ SIM NÃO

A quanto tempo fumava?

SEXO: HOMEM MULHERCaso era fumante, quantos maços de cigarro fumava POR DIA? **MENOS** de uma carteira de cigarros POR DIA. **MAIS** de uma carteira de cigarros POR DIA.

9.4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicitamos a sua autorização para utilizar os dados obtidos da necrópsia realizada pelo Serviço de Verificação de óbitos da UFPE, convênio com a secretaria de saúde do Estado de Pernambuco, em trabalho científico intitulado "Quantificação de botões gustativos de papilas linguais circunvaladas em fumantes de cigarros e não-fumantes." Este trabalho científico é de conclusão do curso de pós-graduação na área de Anatomia Patológica e pretende contribuir para uma maior compreensão dos prejuízos causados pelo fumo de cigarros avaliando indivíduos saudáveis não-fumantes e fumantes.

O(a) senhor(a) terá direito a perguntas e respostas em qualquer momento, assim como retirar o consentimento dado sem nenhum prejuízo para si ou para o corpo que está em estudo. Também não haverá gastos de sua parte. Não serão divulgados os nomes das pessoas examinadas no trabalho da pesquisadora, temos o compromisso com o sigilo quanto a esta identificação.

Em casos de dúvidas, entre em contato com Emanuelle Ribeiro de Oliveira, telefone: 3228.30.03. Estaremos à sua disposição no tocante ao assunto.

Eu,

RG Li e entendi o acima exposto. Autorizo a utilização dos dados obtidos na necrópsia para elaboração deste trabalho.

Recife,

Responsável legal

Testemunha

Testemunha

Pesquisadora

Cunha, Fábio Torres

Estudo histopatológico e morfométrico de papilas linguais circunvaladas e tecidos associados em indivíduos brasileiros fumantes e não fumantes / Fábio Torres Cunha. – Recife: O Autor, 2008.

67 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Papilas circunvaladas. I. Título.

611.313

CDU (2.ed.)

UFPE

611.313

CDD (22.ed.)

CCS2008-043