

RHONER GONÇALVES

**EFEITO TERAPÊUTICO DO ULTRA-SOM NA
OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES**

São Paulo

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

RHONER GONÇALVES

**EFEITO TERAPÊUTICO DO ULTRA-SOM NA
OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Norbeto Nobuo Sugaya

São Paulo

2009

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Gonçalves, Rhoner

Efeito terapêutico do ultra-som na osteorradição dos maxilares /
Rhoner Gonçalves; orientador Norberto Nobuo Sugaya. -- São Paulo, 2009.
59p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de
Concentração: Diagnóstico Bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de
São Paulo.

1. Osteorradição – Maxilar – Terapia 2. Lesões por radiação – Ultra-som –
Efeito terapêutico

CDD 617.63

BLACK D62

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR
QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA,
DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADA AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gonçalves R . Efeito do ultra-som na osterradionecrose dos maxilares [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

São Paulo, __ / __ / 2009

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha esposa Renata, que vem me acompanhando nesta longa jornada, nos momentos de alegria e tristeza. Se não fosse o seu apoio, teria desistido. Passamos por obstáculos na vida é para aprender. Quem não aprende tem que passar novamente. Obrigado por ser minha esposa, obrigado por ser mãe do meu filho, obrigado por ser meu dia a dia, obrigado por tudo. Como diz o nosso filho:

“Te amo você”

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya pela dedicação, paciência e incentivo. Pessoa carismática, conduta ilibada, que une a todos em todos os momentos. Professor, exemplo a ser seguido por sua excelente didática, dedicação e amor à profissão. Obrigado por ter simplificado essa longa jornada. A você minha eterna gratidão.

Agradeço aos meus pais pelo amor, carinho, apoio, pelo incentivo ao estudo e grandes ensinamentos.

Agradeço a Professora Dra. Esther Goldenberg Biman pelo incentivo e respeito aos seus orientados. Pelo amor à profissão e principalmente à Disciplina de Estomatologia.

Agradeço ao Prof. Dr. Dante Migliari pela demonstração de honestidade e justiça que pude observar nos momentos de convivência. Isso jamais será esquecido.

Agradeço ao Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier Silveira pelo incentivo no momento mais difícil da minha caminhada.

Agradeço ao Prof. Dr. Jayro Guimarães Júnior pelo respeito e amizade. Sou seu fã, admiro muito sua sabedoria e conhecimento profundo em diversas áreas.

A Profa Dra Marina Gallottini e ao Prof. Dr. Décio dos Santos Pinto Júnior pelo incentivo e apoio no início da pesquisa

Agradeço ao Prof. Dr. Celso Lemos pela amizade e incentivo aos alunos de pós-graduação.

Agradeço à Profa. Dra. Andréa Lusvardi Witzel pelo respeito, carinho e confiança.

Agradeço ao Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves pelo apoio dispensado na minha caminhada de pós-graduação, por ter me recebido no Hospital do Câncer e oferecido todas as oportunidades para desenvolver o meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Gilberto Marcucci pelo tratamento, respeito e incentivo a mim concedido.

Ao Prof. Dr. Marcelo Marcucci por ter me facilitado muito a conclusão desse trabalho, que também é seu. No Hospital Heliópolis pude me sentir em casa,

A todos os colegas dentistas do Hospital Heliópolis pelo total apoio à esse trabalho.

A todos os meus colegas de pós-graduação pelos momentos felizes que tivemos.

Aos meus colegas: Ophir, Ângelo, Fábio e Marcelo pela amizade, pelos momentos que compartilhamos juntos e pelo que pude aprender com vocês.

Ao aluno Marcelo (mineiro) pelos momentos de alegria que tivemos na disciplina.

Agradecimento especial para a Cida e a Nina pela amizade e sempre dispostas a ajudar. Sem vocês ninguém realiza sonho nenhum.

Agradeço a CAPES pelo grande apoio durante essa longa jornada.

Gonçalves R. Efeito terapêutico do ultra-som na osteorradionecrose dos maxilares [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

RESUMO

O trabalho buscou demonstrar o efeito benéfico do ultra-som no controle sintomático das osteorradionecroses (ORN) dos maxilares. Dez pacientes portadores de ORN dos maxilares foram avaliados e completaram o protocolo de tratamento proposto: um máximo de 40 aplicações de 20 minutos de ultra-som (US) de baixa intensidade sobre a área facial correspondente à região afetada pela ORN. O aparelho utilizado dispõe de transdutor composto por um disco cerâmico de PZT (Titanato de Zirconato de Chumbo) que emite ondas longitudinais, com frequência de 1,5 Mhz e potência de 30 mW. Oito homens e duas mulheres compuseram a casuística, com idade média de 52,7 anos. Nove pacientes apresentavam ORN em mandíbula e um em maxila. Todos os pacientes mostraram resposta positiva ao tratamento com US, sendo que três foram tratados exclusivamente com US e sete submeteram-se a intervenção cirúrgica após as 40 aplicações de US. Extensão da casuística e pesquisas adicionais são indispensáveis ao melhor esclarecimento dos mecanismos de ação do US sobre o metabolismo ósseo, de sua interferência sobre o osso irradiado e para o estabelecimento de protocolos de tratamento clínico efetivos e cientificamente embasados. Concluímos que a terapia de US de baixa intensidade é eficiente no tratamento de ORNs dos maxilares, apresentando ausência de efeitos colaterais adversos e boa aceitação por parte dos pacientes.

Palavras-Chave: Terapêutico, Ultra-som, Osteorradionecrose

Gonçalves R. Therapeutic ultrasound effect in osteoradionecrosis of the jaws [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

ABSTRACT

The purpose of this research was to evaluate the effect of ultrasound (US) therapy upon symptomatic control of osteoradionecrosis (ORN) of the jaws. Ten ORN patients that completed the designed treatment protocol had their data analyzed. The treatment protocol consisted of a maximum of 40 sessions of 20-minute low intensity US application over the face in the area correspondent to the ORN lesion. The US device utilized was composed of a ceramic disc transducer (lead titanate zirconate) with 1.5 MHz frequency and 30 mW of power. Eight men and two women comprised the population studied, mean age 52.7 years. Nine patients presented the mandible and one patient the maxilla affected by ORN. All patients showed good results to US treatment. Three were treated exclusively by US and seven were submitted to a supplementary surgery intervention after the programmed 40 US applications. The extension of the casuistic and additional research are mandatory to enlighten the interactions between US waves and bone metabolism, the interferences of US upon irradiated bone and to the development of effective treatment protocols scientifically supported. It was concluded that US therapy is efficient to treat jaws osteoradionecrosis, generating no adverse effects and being well accepted by the patients.

Keywords: Therapeutic, Ultrasound, Osteoradionecrosis

LISTA DE TABELAS

Tabela .5.1 - Caracterização da casuística 36

Tabela 5.2 - Caracterização dos quadros de ORN e resultados na casuística
estudada..... 36

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 -	Aparelho de US.....	28
Figura 4.2 -	Paciente em tratamento.....	31
Figura 5.1 -	Paciente com ORN antes do tratamento.....	34
Figura 5.2 -	Paciente pós tratamento com US	34
Figura 5.3 -	Paciente pós cirurgia.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATM	Articulação têmporo-mandibular
DOU	Diário Oficial da União
EESC	Escola de Engenharia de São Carlos
EUA	Estados Unidos da América
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
Khz	kilohertz
Mhz	Megahertz
mW	miliWatts
ORN	Osteorradiationecrose
US	Ultra-som
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
3 PROPOSIÇÃO	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	27
5 RESULTADOS	33
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE.....	52
ANEXOS.....	59

1 INTRODUÇÃO

A osteorradionecrose (ORN) é uma das complicações mais severas que podem acometer pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. O avanço técnico-científico alcançado nos últimos anos, não resultou em redução significativa na incidência de ORN e, similarmente, ainda não há terapêutica satisfatória disponível. Felizmente a incidência da ORN é mais baixa, relativamente aos demais efeitos colaterais da radioterapia, tais como a mucosite, a xerostomia ou mesmo a cárie de radiação.

A qualidade de vida dos portadores de ORN é bastante afetada pelo comprometimento funcional, social e, conseqüentemente emocional. Além disso, há evoluções bastante desfavoráveis de alguns casos de ORN que podem até mesmo comprometer a sobrevivência de seu portador. Desta forma, há esforço constante da comunidade científica rumo a um protocolo de manejo mais adequado para os portadores dessa complicação do tratamento oncológico.

Os protocolos de tratamento da ORN dos maxilares buscam a melhoria dos sintomas e ainda apresentam baixa capacidade resolutiva. As abordagens podem ser conservadoras; à base de irrigações, antibióticos, pequenos procedimentos cirúrgicos ou oxigenação hiperbárica; ou mais agressivas envolvendo ressecções ósseas. O ultra-som tem sido utilizado, há algumas décadas, para estimular reparação óssea, tendo demonstrado efeitos positivos na promoção de regeneração óssea em experimentos com animais. Mais recentemente demonstrou-se que o ultra-som de baixa intensidade acelera a reparação óssea de fraturas em humanos jovens.

A tecnologia foi aprovada pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos da América (FDA-EUA) em 1994 para tratamento de fraturas recentes e, em 2000, para tratamento de fraturas com não união (pseudo-artrose). A técnica é hoje uma realidade clínica nos EUA, Japão e vários países da Europa. No Brasil, o Ministério da Saúde, através de sua Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou em 2001 o uso dessa tecnologia (resolução nº. 1554, publicada no D.O.U. de 27/09/2001).

Considerando-se um modelo teórico de que o estímulo à reparação óssea promovido pelo ultra-som de baixa intensidade decorre de um aumento da vascularização medular e que é justamente o comprometimento da rede vascular intra-óssea o principal fator predisponente à ORN, aventou-se a proposta de avaliar o efeito dessa modalidade terapêutica em pacientes portadores de ORN nos maxilares.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Osteorradioneecrose

A ORN pode ser considerada como uma necrose isquêmica com infecção superficial do osso exposto caracterizado por hipocelularidade, hipóxia e hipovascularização (MARX, 1983). É uma das complicações mais severas que podem acometer pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. A sintomatologia dolorosa é comum e em alguns pacientes a dor não regride com os tratamentos atualmente disponíveis. Outras queixas comumente apresentadas pelos portadores de ORN são a halitose, perda do paladar e retenção de alimentos sobre o osso exposto. Há casos em que o paciente apresenta exposição de osso necrótico através da pele e, em situações mais avançadas, fratura patológica (EPSTEIN, 1987).

Segundo Marx (1983), a ORN não constitui infecção primária óssea, mas uma deficiência homeostática e metabólica complexa do osso irradiado onde os microorganismos constituem meros contaminantes. A sequência patofisiológica sugerida por Marx é: irradiação, formação de tecido hipóxico-hipocelular-hipovascular e ruptura do tecido em função de morte celular associada a distúrbio do metabolismo do colágeno.

Delanian e Lefaix (2004) aventaram uma nova teoria para a gênese das ORNs, sugerindo que o evento chave no processo é uma fibrose induzida pela radiação. A radiação causaria uma desregulação da atividade fibroblástica que leva

a produção de tecido atrófico. As células endoteliais são prejudicadas tanto por ação direta da radiação quanto de forma indireta pela produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres. A destruição de células endoteliais leva à necrose de microvasos, isquemia local e perda de tecido. A atuação de citocinas produzidas em função desses distúrbios causa a transformação de fibroblastos em miofibroblastos.

Epstein et al. (1992) definem que ORN é uma exposição do osso necrótico na mucosa oral.

Harris (1992) determinou que para se estabelecer o diagnóstico de ORN, deve haver exposição de osso necrótico através da pele ou na mucosa bucal por período superior a três meses.

Hutchinson (1996) considerou ORN como uma área óssea exposta na cavidade oral com mais de dois meses de evolução, previamente irradiada e na ausência de recidiva da neoplasia.

Schwartz e kagan (2002) constatou que raramente ocorre ORN em um paciente que é submetido a uma dosagem radioterápica inferior a 60Gy.

Oh et al.(2004) , realizaram estudo em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço que portavam um ou mais terceiros molares impactados antes de serem submetidos a radioterapia. Foram selecionados 81 pacientes entre 1989 e 1998. Estes pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo era composto por pacientes que apresentavam terceiros molares impactados e foram submetidos a exodontia antes da radioterapia (n=55) e o segundo grupo apresentava os molares impactados e não foi submetido a exodontia (n=38). Doze pacientes que apresentavam mais de um molar impactado foram classificados nos dois grupos, ou seja, foi mantido ao menos um dente impactado antes da radioterapia. No primeiro grupo (n=55) foram extraídos 99 terceiros molares

impactados e, no segundo grupo (n=38), 55 terceiros molares impactados. Após a radioterapia um total de 7 terceiros molares impactados foram removidos de 5 pacientes por motivo de infecção (5 molares inferiores) ou desconforto (2 molares superiores). Um total de 4 pacientes (2 do grupo 1 e dois do grupo 2) desenvolveram ORN na mandíbula. Desses 4 pacientes, um do grupo 1 apresentou boca seca, este recebeu dose de radioterapia depois de ser submetido a extração do terceiro molar inferior, um do grupo 2 teve infecção no terceiro molar inferior impactado após receber radioterapia e os outros dois casos não estavam relacionados ao terceiro molar impactado. A conclusão da pesquisa foi de que tanto a extração de terceiros molares impactados pré-radioterapia quanto a permanência deles após a radioterapia constitui risco para ORN.

Marx, Johnson e Kline (1985) desenvolveram estudo comparando o uso de câmara hiperbárica e penicilina no pré-operatório de extrações dentárias, com o objetivo de prevenir ORN. Concluíram que o grupo submetido à câmara hiperbárica teve menor incidência de ORN que o grupo tratado com penicilina.

Notani et al. (2003) analisaram uma casuística de 87 pacientes – 78 homens e nove mulheres. Quarenta e um pacientes receberam apenas radioterapia externa, quatro pacientes braquiterapia e 42 pacientes uma combinação de braquiterapia e radioterapia externa. O intervalo entre o final da radioterapia e os primeiros sinais de ORN variou de 1 a 165 meses (média de 27.7). Quanto mais tarde a ORN se desenvolveu e quanto maior a dose de irradiação, mais severa foi a progressão da ORN. A radioterapia externa foi mais danosa do que a braquiterapia. Sessenta grays mostrou-se uma marca limítrofe neste estudo, desde que a maioria dos casos não resolvidos ou que apresentaram ORN especialmente extensas acometeram pacientes que haviam recebido doses superiores a 60 grays. Reconstrução

microvascular foi indicada para pacientes com fraturas patológicas e fístulas cutâneas. O intervalo médio entre a manifestação e a cura foi de 45 meses.

Reuther et al. (2003) realizaram estudo retrospectivo de 30 anos onde revisitaram 830 registros de pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço, registrando 68 casos de ORN (8,2%). A localização mais freqüente foi em corpo de mandíbula e os homens foram afetados três vezes mais que as mulheres. Extrações dentárias foram as responsáveis pelo desencadeamento da ORN em 50% dos casos. Apenas 40% dos casos foram curados completamente por meio de cirurgia e medicação antibiótica.

Annane et al. (2004), conduziram um estudo com 68 pacientes que apresentavam ORN. Destes 68 pacientes, 31 foram submetidos à câmara hiperbárica, pré-operatória, com 100% de oxigênio (sessões de 90 minutos num total de 30) e 37 foram submetidos à câmara hiperbárica placebo (9% de oxigênio e 91% de nitrogênio), também por 30 sessões de 90 minutos. Posteriormente à remoção do seqüestro cada paciente foi submetido a 10 sessões (100% oxigênio e placebo). Após um ano de acompanhamento, 6(19%) de 31 pacientes que receberam tratamento com câmara hiperbárica (100% oxigênio) apresentaram-se sem lesão e 12(32%) dos 37 pacientes que receberam tratamento com placebo permaneceram sem a lesão. Os autores concluíram que o tratamento com câmara hiperbárica não mostrou efetividade no tratamento da ORN.

Wong et al. (2008), realizaram estudo com cultura primária de células de osteoblastos de calvária de rato que foram submetidos a radiações ionizantes (2.09 Gy). Essas células foram divididas em dois grupos, um grupo seria submetido à câmara hiperbárica (100% oxigênio a 2 ATM durante 90 minutos) e o outro grupo seria submetido a efeito placebo. Os dois grupos foram acompanhados durante 9

dias. Após as avaliações laboratoriais concluiu-se que a câmara hiperbárica teve efeito negativo induzindo os osteoblastos à apoptose, não alterou a capacidade do osteoblasto na produção de fosfatase alcalina e não alterou a diferenciação celular.

O osso é essencialmente um tecido conjuntivo mineralizado, altamente vascularizado vivo e dinâmico, caracterizado pela dureza, resiliência, capacidade de regeneração e mecanismo de crescimento aposicional. A vascularização é um processo importante para a formação e manutenção do tecido ósseo e a angiogênese, que é um processo de indução de formação de vasos, é a chave principal desse evento (LAKEY; AKELLA; RANIERI, 2000).

A matriz orgânica do osso contém várias famílias de proteínas, como colágeno, proteoglicanas e glicoproteínas, sendo que o colágeno tipo 1 compõe aproximadamente 90% dessa matriz, sendo o restante constituído por proteínas não colagênicas. A porção inorgânica é composta principalmente por hidroxiapatita (FISHER et al., 1989).

Urist, Delange e Finerman (1983) concluíram que a formação e regeneração óssea constituem o resultado da ação conjunta entre proteínas ósseas morfogenéticas e os fatores de crescimento derivados do osso.

As proteínas não colagênicas participam do papel estrutural de fibrilogênese do colágeno e a regularização da mineralização da matriz e podem participar na sinalização do ciclo celular das células ósseas, bem como na adesão intercelular e entre as células e a matriz mineralizada (GLIMCHER, 1989).

2.2 O ultra-som

O US é uma onda mecânica longitudinal, com frequência acima de 20Khz, promovida pelo efeito de contração e expansão do disco de cerâmica do transdutor. Tem sido utilizado por mais de 40 anos para estimular reparação (SUMMER; PATRICK, 1964). O aparelho de US consiste de duas partes, um gerador de corrente elétrica e um transdutor de disco de cerâmica que se deforma na presença de um campo elétrico.

O US é uma vibração elástica capaz de se propagar através de gases, líquidos e sólidos. Essas vibrações causam compressões e expansões nos tecidos promovendo uma micromassagem (MEYER; MACGROUTHER, 1991). Para aplicação da terapia com US é necessário um agente de acoplamento (gel hidrossolúvel), que deve ser interposto entre o tecido e o transdutor com a finalidade de substituir alguma quantidade de ar existente entre o transdutor e a parte que está sendo tratada, pois a onda ultra-sônica não se propaga no ar (BASAK et al., 1989). Adicionalmente o acoplamento deve ser suficientemente viscoso para agir como um lubrificante entre o transdutor e a pele.

Straub (1948) concluiu que o US poderia apresentar uma influência positiva na reparação óssea em humanos. Em sua experiência como cirurgião tratou vários processos infecciosos porque constatara ação bactericida. Utilizou um equipamento de US com intensidade de $0,8W/cm^2$ e com frequências que variavam entre 800 e 2400 khz. O transdutor era aplicado sobre a pele com movimento lento para evitar aquecimento. O autor descreveu um caso de cura de uma osteomielite crônica por ferimento de projétil.

Halsscheidt, Holfeld e Rheinwald (1949), descreveram dois casos de ORN em que houve formação de tecido de granulação sobre o osso porém não ocorreu regeneração do tecido ósseo. Posteriormente houve formação de seqüestro ósseo, esfoliação e, conseqüentemente, a remissão completa da ORN.

Harvey, Dyson e Suckling (1979) relacionaram os mecanismos fisiológicos envolvidos no processo de reparação de tecidos moles (inflamação, proliferação e remodelação), sob efeito do US. Há um consenso no sentido que o US pode acelerar a resposta inflamatória, promovendo liberação de histamina, macrófagos e monócitos, além de incrementar a síntese de fibroblastos e colágeno (DOAN et al., 1999; REHER et al., 1999; YOUNG; DYSON, 1990).

Xavier e Duarte (1983), utilizando o US em pseudoartroses e/ou retardo de consolidação óssea, obtiveram 70% de sucesso nos casos tratados, evitando assim a intervenção cirúrgica.

A terapia com US tem mostrado efeitos positivos na promoção de regeneração óssea em experimentos com animais (DELIUS et al., 1995; FORRIOL et al., 1994; JOHANNES; KAULESAR SUKUL; MATURA, 1994; MACCORMACK ; LANE; MCELWAIN, 1996; OGDEN ; TOTH-KISCHKAT; SCHULTHEISS, 2001; WANG et al., 2001a ; WANG et al., 2002; YANG et al., 1988).

O US de baixa intensidade e alta frequência é utilizado para a consolidação de fraturas. Estudos tem mostrado que o ultra-ssom de baixa intensidade acelera a reparação óssea (DUARTE, 1983; PILLA et al., 1990;. Jovens que receberam aplicações de US de baixa intensidade tiveram a consolidação da fratura acelerada em torno de 40% quando comparada aos pacientes que não receberam aplicações com US (HECKMAN et al., 1994).

Dyson (1987), em estudo de regeneração de tecido lesado da orelha de coelhos, relataram uma maior dilatação do retículo endoplasmático rugoso e dos fibroblastos dos tecidos tratados. As diferenças no aumento de temperatura produzido pelas diferentes intensidades não foram estatisticamente significativas, mostrando que a regeneração nos tecidos tratados não ocorreu pelo efeito térmico, caracterizando assim, provavelmente, maior síntese protéica, particularmente de colágeno.

Harris (1992) utilizou o US de $1\text{W}/\text{cm}^2$ 3 MHz, pulsado 1:4, 15 minutos diários, durante 60 dias, em 21 pacientes. Dos 21 pacientes que foram submetidos à terapia de US, 10 apresentaram regressão da ORN. Desses 10 pacientes, 4 apresentaram regressão da lesão após 40 aplicações, 5 após 60 aplicações e 1 após 90 aplicações.

Reher et al. (1997) estudaram o efeito do US com diferentes intensidades (0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0 e $2,0\text{ W}/\text{cm}^2$) em cultura de células originada de calvária de ratos, mensurando proteínas colagênicas e não colagênicas. Verificou-se que para a potência de $0,1\text{ W}/\text{cm}^2$, pulsado 1:4, 3MHz, com 5 min de aplicação houve um aumento significativo de formação óssea (aumento de proteínas colagênicas e não colagênicas). Contudo, nas potências maiores ($1,0$ a $2,0\text{ W}/\text{cm}^2$, pulsado, 1:4, 3MHz, durante 5 min) observou-se que houve inibição na síntese de proteínas colagênicas e não colagênicas.

Reher et al. (1998) desenvolveram trabalho *in vitro* comparando o aparelho de US de 1Mhz com um de 45khz. Utilizou-se um aparelho de 1Mhz, pulsado 1:4, com intensidade de 0,1, 0,4, 0,7 e $1\text{ W}/\text{cm}^2$ comparado com um aparelho de 45khz, com intensidade de 5, 15, 30 e $50\text{ mW}/\text{cm}^2$. O US foi aplicado a fibroblastos de gengiva e osteoblastos *in vitro*. A proliferação dos fibroblastos apresentou aumento

de 47% com $0,7\text{W}/\text{cm}^2$ (1Mhz) e 34% com $50\text{mW}/\text{cm}^2$ (45khz), e houve aumento da proliferação de osteoblastos de 52% com a intensidade de $1\text{W}/\text{cm}^2$ (1Mhz), e um aumento de 35% com $30\text{mW}/\text{cm}^2$ (45khz). Houve um aumento na produção de colágeno dos fibroblastos em 48% com a intensidade de $1\text{W}/\text{cm}^2$ (Mhz), e um aumento de 44% com $15\text{mW}/\text{cm}^2$ (45khz) e um aumento na produção de colágeno de osteoblastos de 55% com intensidade de $0,1\text{W}/\text{cm}^2$ (1Mhz) e 112% com $30\text{mW}/\text{cm}^2$ (45%). A conclusão do experimento foi de que o US de 45khz (maior poder de penetração) obteve um maior aumento de tecido ósseo em relação ao aparelho de 1Mhz e talvez tenha um melhor efeito no tratamento de ORN.

Shimazaki et al. (2000) estudaram o efeito do US na distração osteogênica em 35 coelhos e observaram um aumento no processo de maturação óssea quando comparado com o grupo que não foi submetido aos efeitos do US.

O estudo de Wang et al.(2001b), revelou que a terapia com US teve sucesso em 80% dos casos de não união de fraturas de ossos longos.

Nolte et al. (2001) estudaram os efeitos do US em cultura de células obtidas de calvária de rato e comparado com o grupo que não foi submetido aos efeitos do US observaram um efeito estimulatório na ossificação endocondral com estimulação da atividade e/ou diferenciação de osteoblastos e condrócitos.

Em estudo desenvolvido por Wang et al. (2003) com 50 coelhos da Nova Zelândia, aplicou-se o US no tendão desses animais com o objetivo de investigar a neovascularização. Por meio de biópsias e marcadores de angiogênese ficou constatado que houve um grande aumento na formação de vasos.

Schortinghuis et al. (2003) referem que o US é uma modalidade de tratamento tradicionalmente utilizada no campo da fisioterapia para tratamento de desordens de tecidos moles com intensidades de 0,5 a 3 watts por centímetro

quadrado. As intensidades utilizadas na consolidação de fraturas são consideravelmente mais baixas. O efeito biológico produzido pelo US no tecido ósseo parece resultar da combinação de efeitos físicos e piezo-elétricos sobre a membrana celular. Quando o ultra-som viaja através do tecido as forças vibratórias afetam todos os componentes teciduais, como os fluidos intra e extra-celulares e as membranas celulares. Esse efeito é algumas vezes descrito como massagem tecidual interna ou micromassagem. Potenciais elétricos podem ser induzidos no osso quando este é submetido a estresse mecânico, o que pode ser conseqüente à ação do ultra-som sobre a estrutura óssea.

Lavandier, Gleizal e Béra (2009) realizaram estudo comparando dois tipos de ultra-som com intensidades diferentes ($100\text{mW}/\text{cm}^2$ e $300\text{mW}/\text{cm}^2$). Um grupo de animais foi operado e durante o ato cirúrgico foi criado um defeito ósseo. Após a cirurgia três grupos de animais foram submetidos a tratamentos diários com ultra-som, 5 vezes por semana, durante duas semanas. Dois grupos com frequências diferentes (1MHz e 100Hz) e um grupo controle. Foram feitos controles com tomografias computadorizadas nos três grupos após 30 e sessenta dias. Observou-se que o grupo submetido à maior intensidade ($300\text{mW}/\text{cm}^2$), teve um aumento 18% maior em relação à reparação óssea quando comparado com o grupo de menor intensidade ($100\text{mW}/\text{cm}^2$).

3 PROPOSIÇÃO

Considerando-se a baixa efetividade terapêutica disponível para os casos de ORN dos maxilares e as evidências favoráveis à aplicação da tecnologia do ultrassom de baixa intensidade na reparação óssea, este estudo teve por objetivo investigar sua efetividade no tratamento de pacientes portadores de ORN, utilizando-se protocolo desenvolvido pelo pesquisador com base em informações disponíveis na literatura e projeto piloto anterior.

A pesquisa foi delineada como um estudo aberto (open trial), sem a aplicação de critérios de randomização. Os pacientes foram esclarecidos quanto às características inovadoras do tratamento e das expectativas de melhora esperadas com o método. Todos foram tratados e acompanhados por um único pesquisador, que também foi responsável pela coleta e tratamento dos resultados obtidos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram selecionados pacientes submetidos à cirurgia de remoção total de neoplasia na região de cabeça e pescoço, que receberam tratamento radioterápico adjuvante, e desenvolveram osteorradionecrose em maxila e/ou mandíbula.

Esta pesquisa foi devidamente aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (Anexo A).

Os pacientes selecionados foram atendidos em três Instituições:

1. Clínica de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo;
2. Divisão de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo;
3. Serviço de Estomatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis, SUS, São Paulo;

Os critérios de exclusão aplicados aos pacientes examinados nesta pesquisa foram:

1. Presença de indicativos de recidiva da neoplasia.
2. Impossibilidade de o paciente comparecer ao total de sessões terapêuticas requeridas.
3. Discordância com os termos do consentimento livre e esclarecido

4.2 Material

O aparelho de ultra-som utilizado nesta pesquisa foi fornecido, por empréstimo, pelo Departamento de Engenharia de Materiais, Aeronáutica e Automobilística da Escola de Engenharia de São Carlos (EESC). O equipamento apresenta as mesmas características dos aparelhos usados clinicamente para o tratamento de fraturas. O transdutor é composto por um disco cerâmico de PZT (Titanato de Zirconato de Chumbo) que emite ondas longitudinais. O sinal elétrico que excita o transdutor tem frequência de 1,5 Mhz e potência de 30 miliwatts (Figura 4.1).



Figura 4.1 - Aparelho de US

4.3 Método

4.3.1 exame do paciente

Após anuência com os termos do consentimento livre e esclarecido (Anexo A), cada paciente foi submetido a exame clínico completo, segundo a metodologia aplicada nos centros de diagnóstico e tratamento onde se realizou a pesquisa.

No segmento da anamnese (Apêndices A e B), os seguintes dados foram destacados como variáveis clínicas a considerar:

- As características biodemográficas de idade, sexo e cor.
- Tipo e localização da neoplasia
- Dosagem e tipo de radioterapia aplicada
- História de tratamento odontológico prévio à radioterapia
- História e efeito de tratamentos prévios para a ORN

O exame físico do paciente procurou destacar os seguintes aspectos das características clínicas das ORNs avaliadas:

- Localização da osteorradionecrose
- Extensão do envolvimento
- Presença de dor, edema ou secreção purulenta

4.3.2 diagnóstico da ORN

O diagnóstico da ORN foi estabelecido em bases clínicas e radiográficas. Uma radiografia panorâmica inicial foi obtida para caracterização do quadro radiográfico da ORN e instrumento de controle dos resultados obtidos com a terapêutica aplicada.

As seguintes características foram consideradas para o diagnóstico da ORN:

- Paciente com história de neoplasia maligna tratada com radioterapia em doses superiores a 5000 cGy
- Exposição crônica de osso alveolar, evidente à inspeção ou palpação indireta
- Presença de sinais inflamatórios, com ou sem secreção, no sítio da exposição óssea
- Sinais radiográficos indicativos de osteomielite

4.3.3 das aplicações do ultra-som

As aplicações terapêuticas do ultra-som de baixa intensidade seguiram a técnica habitual à utilização desse tipo de equipamento. A pele do paciente recebe uma camada de gel que proporciona contato adequado do transdutor, pois a onda mecânica se dissipa ao contato com o ar. O transdutor foi posicionado sobre a face do paciente, diretamente sobre a área correspondente ao local da ORN (Figura.4.2).



Figura 4.2 - Paciente em tratamento

Cada aplicação teve a duração de 20 minutos, sendo que cada paciente recebeu até 40 aplicações, à dependência da resposta terapêutica obtida. Durante as aplicações o paciente foi mantido em cadeira odontológica e posicionado de maneira a lhe proporcionar conforto e de forma adequada à fácil manipulação do transdutor pelo operador.

4.3.4 parâmetros de controle

Foram executadas as tomadas de radiografia panorâmica de controle e reavaliação das variáveis clínicas e imaginológicas ao final das aplicações de US (determinado pela resposta terapêutica obtida), ou após 20 aplicações e no tempo

final nos casos em que houve extensão das aplicações às 40 sessões estabelecidas como limite nesta pesquisa.

Previu-se a remoção cirúrgica de seqüestros ósseos eventualmente formados durante o tratamento, bem como a utilização de antibioticoterapia diante de processos de agudização de infecções ou necessidade de intervenção cirúrgica. O antibiótico de escolha foi a clindamicina (300 mg de 8/8h durante 7 dias).

Em cada tempo de controle as variáveis clínicas foram avaliadas e mensuradas: extensão da exposição óssea, dor e presença de secreção.

Independentemente do resultado obtido com a terapia à base de US estabeleceu-se um regime de controle periódico a cada três meses para os pacientes atendidos em função desta pesquisa.

5 RESULTADOS

A pesquisa se iniciou em 2006 com a seleção dos pacientes portadores de osteorradionecrose nos maxilares, nas Instituições colaboradoras no projeto, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Quinze pacientes foram inicialmente admitidos, sendo que apenas 10 completaram o protocolo terapêutico planejado e tiveram seus dados analisados. Outros dois pacientes se encontram ainda sob tratamento mas ainda não tiveram seu tratamento concluído e não têm, portanto, seus dados analisados neste trabalho.

O grupo experimental constituiu-se, portanto de dez pacientes, oito (80%) do sexo masculino e dois (20%) do sexo feminino, com idades variando entre 39 e 63 anos, média de 52,7 anos (Tabela 5.1).

Nove dos pacientes apresentaram a ORN em mandíbula e apenas um (10%) na maxila, sendo que a duração das lesões variou de um mês a 30 meses, média de 12 meses (Tabela 5.1). As dosagens da radioterapia aplicada variaram de 6000cGy a 7100cGy. Quatro dos pacientes (40%) avaliados nesta pesquisa apresentaram a ORN após extrações dentárias (3mandíbula, 1 maxila), sendo que nos demais seis pacientes não foi possível determinar qualquer causa cirúrgica ou traumática conhecida associada ao desenvolvimento da ORN. Com relação às condições dentárias dos pacientes da casuística, quatro apresentaram cuidados adequados, com preparo de boca prévio à radioterapia, e seis pacientes (60%) exibiram condições bucais extremamente insatisfatórias.

Tratamentos prévios para a ORN foram utilizados por sete pacientes, sem grande sucesso, consistindo fundamentalmente de bochechos à base de

clorhexidina e água oxigenada. Um destes pacientes havia se submetido à intervenção cirúrgica de debridamento da área óssea exposta.

Todos os pacientes participantes deste estudo apresentaram resposta terapêutica ao ultra-som considerada satisfatória, com desaparecimento dos sintomas e recobrimento tecidual do osso exposto (Figura 5.1, 5.2, 5.3).



Figura 5.1 – Paciente com ORN antes do tratamento



Figura 5.2 - Paciente pós-tratamento com US

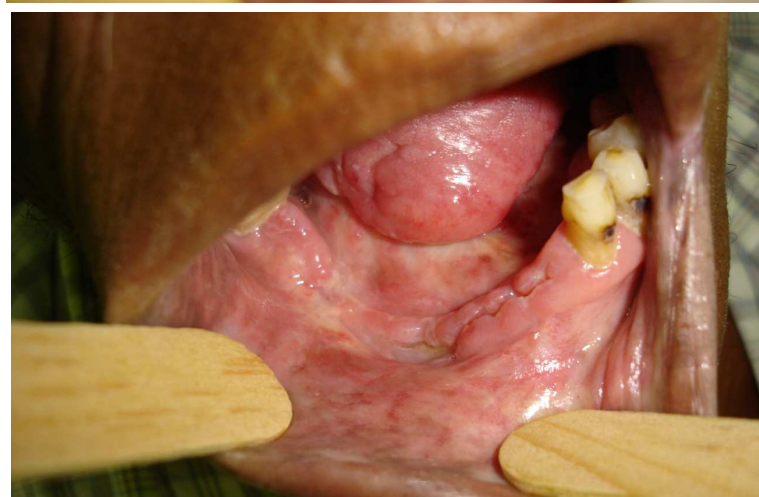


Figura 5.3 – Paciente pós cirurgia

Sete dos pacientes avaliados (70%) foram submetidos à intervenção cirúrgica (extração de dentes ou raízes na área da ORN, curetagem óssea ou remoção de seqüestros) após o término das 40 aplicações do ultra-som, sempre sob a proteção de antibioticoterapia (clindamicina) (Tabela 5.2). Em todas essas intervenções cirúrgicas observou-se sangramento advindo do plano ósseo no período transoperatório. Os três pacientes restantes não necessitaram de qualquer tipo de intervenção cirúrgica. Dois desses últimos pacientes apresentavam condições bucais bastante insatisfatórias (Tabela 5.2).

Observou-se regressão clínica da ORN entre seis e 40 aplicações do ultra-som, média de 31 aplicações. O paciente que apresentou regressão mais rápida (6 aplicações) havia sido exposto a 7000 cGy e apresentava ORN (local) há quatro semanas. O paciente submetido à maior carga radioterápica (7100 cGy) mostrou regressão da lesão após 14 aplicações do ultra-som, com história de progressão da ORN há 30 meses.

As imagens das radiografias panorâmicas utilizadas para comparação e controle não mostraram grandes alterações em densidade radiográfica ou visualização dos limites da área óssea alterada pela ORN. As exposições ósseas superficiais, ou seja, onde se percebia a expressão clínica da ORN, mas nenhuma alteração radiográfica, responderam mais rapidamente às aplicações do US, casos 4, 5 e 8 (Tabela 5.2).

Tabela 5.1 – Caracterização da casuística

Paciente	Sexo	Idade	LocCEC	Dose (cGy)	LocORN	tORN (meses)
1	M	59	Rinofaringe	7000	mandíbula	24
2	F	49	Soalho bucal	7000	mandíbula	18
3	M	60	Soalho bucal	7000	mandíbula	12
4	M	49	Língua	7000	mandíbula	1
5	M	48	Língua	6300	mandíbula	4
6	M	61	Palato	7000	maxila	12
7	M	63	Mandíbula	6600	mandíbula	12
8	M	45	Base de língua	7100	mandíbula	30
9	M	54	Língua	6000	mandíbula	6
10	F	39	Língua	6400	mandíbula	1

LocCEC = localização do carcinoma primário
Dose = dose de irradiação em cGy
LocORN = localização da lesão de osteoradionecrose
tORN = tempo de duração da osteoradionecrose

Tabela 5.2 – Caracterização dos quadros de ORN e resultados na casuística estudada

Paciente	Dor	Saúde bucal	nAplic	Cirurgia	tTrat (semanas)	tControl (semanas)	Resultado
1	Sim	ns	40	Sim	15	222	Reparo tecidual
2	Sim	ns	40	Sim	22	82	Reparo tecidual
3	Sim	ns	40	Sim	25	38	Reparo tecidual
4	Sim	ns	6	Não	4	58	Reparo tecidual
5	Sim	s	18	Não	5	36	Reparo tecidual
6	Sim	ns	40	Sim	21	35	Reparo tecidual
7	Não	ns	40	Sim	6	26	Reparo tecidual
8	Sim	ns	14	Não	21	8	Reparo tecidual
9	Não	s	40	Sim	25	2	Reparo tecidual
10	Não	s	40	Sim	22	2	Reparo tecidual

Dor = sintomatologia inicial
Saúde bucal = higiene e conservação dos dentes; ns – não satisfatória; s - satisfatória
nAplic = número de aplicações do US
Cirurgia = intervenção cirúrgica adicional após o limite de 40 aplicações do US
tTrat = tempo de duração do tratamento com US
tControl = tempo de controle após as aplicações do US e eventual cirurgia adicional
Resultado = estado atual do paciente em relação à ORN

6 DISCUSSÃO

O trabalho buscou demonstrar o efeito benéfico do ultra-som no controle sintomático das osteorradionecroses dos maxilares. O número de pacientes foi reduzido em função dos limitadores de tempo para o desenvolvimento do trabalho; falhas de comparecimento dos pacientes além do controle do pesquisador e limitação instrumental, desde que só havia um equipamento disponível para a entrega das aplicações.

O manejo de pacientes ORN é ainda hoje difícil e freqüentemente mal sucedido. Há manobras conservadoras e radicais que ainda carecem de protocolos claros de aplicação. A dificuldade terapêutica reside não apenas na falta de protocolos efetivos com esse fim, como também na falta de um esclarecimento completo de suas bases etiopatogênicas. A teoria até hoje mais considerada data dos trabalhos de Marx (1983), que sugeriu uma gênese relacionada ao comprometimento da vascularização causando hipovascularização e hipocelularidade, com conseqüente prejuízo do metabolismo ósseo. Mais recentemente, Delanian e Lefaix (2004) testaram a teoria fibroatrófica, que relaciona a instalação da ORN a um complexo processo de necrose tecidual acarretado por interferência de espécies reativas de oxigênio, TGF-beta1 e metabolismo dos fibroblastos, utilizando com algum sucesso tratamento à base de antioxidantes. A utilização da terapia à base de oxigenoterapia hiperbárica baseou-se na teoria anterior, proposta por Marx (1983), e vem sendo abandonada à luz de trabalhos mais recentes com metodologia randomizada e controlada (ANNANE et al., 2004; MARX et al., 1985) que demonstraram não só a ausência de efeitos benéficos para

o tratamento das ORNs, como também prejuízo à reparação de leito cirúrgico em pacientes submetidos à radioterapia. Além disso, o acesso à câmara hiperbárica em nosso país é bastante difícil, tanto pela disponibilidade dos equipamentos quanto pelo custo de cada sessão.

Os critérios diagnósticos aplicados nesta pesquisa não constituem unanimidade na comunidade científica (EPSTEIN et al., 1992; HARRIS, 1992; HUTCHINSON, 1996). Autores como Harris (1992), por exemplo, consideram que para o diagnóstico da ORN é necessária a duração do quadro de exposição óssea ao menos por três meses. Hutchinson (1996) estabeleceu o tempo de duração de dois meses para definir a instalação de ORN. Não consideramos nenhum parâmetro de tempo em nosso critério de diagnóstico. Em nossa casuística incluímos dois pacientes com história de ORN há apenas um mês. Consideramos que uma exposição óssea derivada de aparente necrose tecidual superficial em um paciente submetido à radioterapia não permite a sugestão de nenhuma outra hipótese diagnóstica que não a de ORN. Uma vez que os critérios de diagnóstico utilizados para a ORN são puramente clínicos não nos parece importante ou decisivo o tempo de duração da lesão, mesmo porque essa informação de tempo de duração declarada pelo paciente nem sempre é precisa e confiável.

Múltiplos fatores influenciam o risco para o desenvolvimento da osteorradionecrose, associados à neoplasia, ao paciente e ao tratamento aplicado (NOTANI, 2003; OH et al., 2004). As terapêuticas também devem sofrer a interferência desses fatores. Assim sendo, desde que fixamos o parâmetro das aplicações de US (40) sem considerar os demais fatores acreditamos que somente a extensão considerável da casuística nos permitirá uma análise estatística confiável e com poder de decisão sobre quais parâmetros são mais decisivos para o adequado

planejamento terapêutico desses pacientes. Ainda nessa linha de raciocínio poderíamos incluir a variação do grau de severidade ou envolvimento do esqueleto ósseo pela ORN, que também devem sofrer o mesmo grau de interferência dos fatores associados à sua instalação (EPSTEIN; WONG, 1987; SCHWARTZ; KAGAN, 2002).

A casuística avaliada neste trabalho apresentou características semelhantes a outros trabalhos já veiculados na literatura, quais sejam maior envolvimento de homens e do corpo da mandíbula (REUTHER et al., 2003). Além da associação relativamente freqüente com extrações dentárias como fatores desencadeantes da ORN (REUTHER et al., 2003).

O fato de apenas três pacientes de nossa casuística terem recebido cuidados odontológicos no período pré-radioterapia revela o estado ainda insatisfatório dos mecanismos de assistência à saúde do indivíduo que deveriam atuar em pacientes portadores de neoplasias malignas da cabeça e pescoço. Adicione-se a este dado os 70% da casuística (sete pacientes) que se apresentaram com a saúde bucal precária. É claro que é preciso considerar os múltiplos fatores individuais, sociais, educativos, emocionais e físicos envolvidos nesse processo, mas parece que continuamos no mesmo estado insatisfatório de décadas atrás, quando observávamos os mesmos problemas relativos ao manejo do paciente com câncer de boca em nosso país.

A classificação das ORNs segundo sinais de severidade, tais como fístulas extra-orais, fratura patológica e extensão de envolvimento ósseo é utilizada por alguns autores (NOTANI et al., 2003). Não utilizamos qualquer tipo de classificação nesse sentido e consideramos difícil a aplicação dos critérios sugeridos por aqueles autores. Certamente a presença de fratura mandibular constitui fator complicador

importante no tratamento desses casos. Em nossa casuística apenas um paciente apresentou-se com sinal de fístula extra-oral reparada, que evoluiu satisfatoriamente como os demais indivíduos tratados.

O número de aplicações máximo foi fixado em 40 em função de estudo piloto anterior e do trabalho de Harris (1992), que utilizara até 90 aplicações por paciente. Entretanto, esse autor utilizara um equipamento de maior potência que não é o mais indicado para atuação em tecido ósseo, pela possibilidade de desenvolver calor. O equipamento utilizado em nosso estudo apresenta características adequadas à estimulação óssea já possuindo atividade comprovada e emprego comercial voltado especialmente à consolidação de fraturas ósseas (HARRIS, 1992; REHER et al., 1997; REHER et al., 1998; SHIMAZAKI et al., 2000; WANG et al., 2001b).

As 40 aplicações estabelecidas como meta parecem ter sido suficientes ao tratamento dos pacientes. Podem ser em menor número? Será importante a frequência das aplicações? Outra questão que deverá ser respondida com a extensão da pesquisa. Em nossa casuística, houve caso de entrega das 40 aplicações em seis semanas e outros em que esse tempo se estendeu a 25 semanas. O resultado final foi aparentemente o mesmo, ou seja, conseguiu-se o reparo tecidual após a complementação cirúrgica, mas certamente há necessidade de se trabalhar os parâmetros de manejo de forma mais objetiva com investigações adicionais.

A utilização da terapia com ultra-som no tratamento das afecções ósseas e das ORNs é relativamente recente e apesar da falta de consenso dos parâmetros utilizados, serviram de base à construção da metodologia empregada nesta pesquisa (DELIUS et al., 1995; FORRIOL et al., 1994; HARVEY; DYSON; SUCKLING, 1979; JOHANNES; KAULESAR SUKUL; MATURA, 1994;

MACCORMACK; LANE; MCELWAIN, 1996; OGDEN ; TOTH-KISCHKAT; SCHULTHEISS, 2001; WANG et al., 2001b; WANG et al., 2002; XAVIER; DUARTE, 1983; YANG et al., 1988). O presente estudo demonstrou que as aplicações com US de baixa intensidade contribuíram para melhora das condições teciduais dos pacientes que apresentavam ORN. Houve um aparente estímulo na vascularização do tecido ósseo submetido à radioterapia, desde que observamos evidente sangramento nos pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas posteriores à terapia com o US, evento que em geral não acontece à curetagem de osso submetido à radioterapia.

Relativamente à técnica cirúrgica empregada nos pacientes deste trabalho, houve intervenção ao final das aplicações de US, onde se realizou remoção de seqüestro, curetagem óssea e/ou extrações dentárias em um único tempo cirúrgico. Em relação à sutura houve a preocupação de suturar de forma a evitar qualquer exposição óssea. Nos procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes submetidos à radioterapia, com o intuito de redução do risco de ORN usualmente se recomendam procedimentos atraumáticos, em pequena extensão e sempre sob a proteção de antibioticoterapia prévia. As intervenções cirúrgicas praticadas nos pacientes de nossa casuística, embora tenham seguido esses princípios, nem sempre foram tão restritas e os resultados obtidos podem ser considerados bastante bons, apesar do pequeno tempo de controle, atestando a eficácia da terapêutica com o US.

O efeito benéfico do US ficou mais evidente nos pacientes que não necessitaram de cirurgia, pois somente as aplicações foram suficientes para o recobrimento da exposição óssea. Esses pacientes foram acompanhados ao menos por dois meses e nenhum caso apresentou recidiva da lesão, ficando evidente o

efeito das aplicações com ultra-som de baixa intensidade. O tempo de controle adequado não está estabelecido. Desde que o efeito da radioterapia sobre o tecido ósseo parece ser irreversível, por princípio o paciente irradiado deverá ser acompanhado regularmente pelo resto de sua vida. Nosso período de follow-up é bastante irregular, segundo os dados da (Tabela 5.2), entretanto todos os pacientes seguem sob controle do pesquisador.

Quanto à interpretação clínica dos resultados obtidos, observamos dois padrões de evolução: três casos de reparo tecidual alcançados unicamente com as aplicações do ultra-som e os sete demais onde houve manipulação cirúrgica complementar. Interpretamos que os casos de reparo apenas com o ultra-som apresentavam envolvimento superficial do osso, uma vez que pouco se percebeu de alteração radiográfica. De outro lado, consideramos importante o sangramento vivo observado no transoperatório, fato que encorajou a extensão do procedimento, incluindo-se no mesmo tempo cirúrgico a avulsão de dentes comprometidos e raízes residuais presentes nas adjacências do osso exposto. O reparo tecidual que se seguiu foi altamente satisfatório e até mesmo surpreendente.

As tomadas radiográficas panorâmicas não se mostraram adequadas o bastante para permitir análise de variações da estrutura óssea dos maxilares durante ou após as aplicações de ultra-som. Talvez tomografias computadorizadas apresentem essa capacidade, embora não tenhamos considerado muito importante esse aspecto, em face dos resultados obtidos.

O tecido ósseo normal apresenta metabolismo ativo e altamente complexo, de forma que uma agressão tão violenta quanto a representada pela irradiação ionizante empregada para tratamento de neoplasias malignas que o atingem, acarretam um enorme distúrbio dos mecanismos moleculares envolvidos na

manutenção de sua homeostase (FISHER et al., 1989; GLIMCHER, 1989; LAKEY; AKELLA; RANIERI, 2000; LAVANDIER ; GLEIZAL; BÉRA, 2009; SCHORTINGHUIS et al., 2003; URIST ; DELANGE; FINERMAN, 1983). Ainda não compreendemos completamente esses efeitos e ainda menos somos capazes de avaliar a interferência do emprego do ultra-som em uma estrutura física e metabolicamente comprometida como é o osso irradiado em altas doses (BASAK ; DHAR; KANWAR, 1989; HALSSCHEIDT; HOLFED; RHEINWALD, 1949; MEYER; MCGROUTHER, 1991; STRAUB, 1948; SUMMER; PATRICK, 1964). O problema real que nos aflige é a necessidade de prover melhor qualidade de vida ao paciente portador de tal seqüela, fato que em última análise justifica o emprego de terapias ainda não completamente consolidadas na tentativa de tratamento desses pacientes. O protocolo com ultra-som utilizado neste trabalho, com alta dose de empirismo, demonstrou resultados animadores, mas é preciso pesquisar em maior profundidade, certamente com a aplicação de metodologia de pesquisa randomizada e controlada, tanto em bases moleculares, quanto em modelos animais e de aplicação clínica (DOAN et al., 1999; DUARTE, 1983; DYSON et al., 1987; HECKMAN et al., 1994; NOLTE et al., 2001; PILLA et al., 1990; REHER et al., 1999; WANG et al., 2003; WONG et al., 2008; YOUNG; DYSON, 1990).

O pequeno número de casos não permitiu análise estatística consistente, mas acreditamos que poderia haver uma ampliação bastante significativa da casuística se houver possibilidade de os pacientes procederem à auto-aplicação, transportando os equipamentos portáteis às suas residências. Essa prática permitiria a aplicação diária do ultra-som e redução significativa do tempo de tratamento. As características de baixa intensidade tornam o manuseio do equipamento bastante

seguro, o que pode ser atestado pela completa ausência de efeito colateral adverso na casuística acompanhada neste estudo.

Um aspecto que merece destaque em relação às aplicações com US é o fato de que em nenhum momento houve relato de qualquer efeito adverso durante o tratamento. A característica não invasiva da terapia torna amigável o procedimento para uma população que carrega sofrimento inerente às características da doença de base e às próprias conseqüências do tratamento oncológico recebido. A aderência ao tratamento foi considerada elevada, apesar da perda de pacientes relatada. Os desligamentos se deveram a complicações de ordem pessoal, distúrbios emocionais não associados à terapia pelo US e poucos casos de abandono da terapêutica sem justificativa por parte dos pacientes. Acreditamos que se os pacientes tivessem a oportunidade de transportar o equipamento às suas residências teríamos um maior número de indivíduos envolvidos neste trabalho. Essa prática é normalmente aplicada em outros centros com bons resultados. Infelizmente só dispúnhamos de um equipamento o que exigiu o comparecimento dos pacientes aos ambulatórios um grande número de vezes, o que também acarretou uma variação considerável no tempo de duração da terapia, cuja influência não somos ainda capazes de determinar.

O equipamento é leve, de fácil manuseio e o procedimento é muito simples, possibilitando a qualquer paciente proceder às aplicações a intervalos regulares e na freqüência indicada pelo terapeuta. Não se aconselha a utilização da terapia com US em pacientes que apresentem neoplasia primária ativa ou recidiva, pois não é conhecido o efeito do US em tecidos acometidos por neoplasias de qualquer natureza.

Os resultados aqui obtidos encorajam o seguimento e aprimoramento do método. Desde o ponto de vista clínico, considerando que as osteorradionecroses não tratadas, freqüentemente se estendem e evoluem para fraturas patológicas, parece-nos que o ultra-som foi capaz de interromper esse processo evolutivo e recuperar a capacidade de reparo da porção óssea com alguma atividade metabólica preservada, o que permitiu a manipulação cirúrgica bem sucedida dos casos tratados neste estudo.

Consideramos importante destacar os casos em que as aplicações exclusivas do US foram capazes de produzir o reparo dos tecidos, entretanto, desde que a maioria dos casos tratados (70%) exigiram intervenções cirúrgicas para a sua evolução favorável, a técnica deve ser considerada, no momento, tratamento adjuvante.

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesta pesquisa permitiram concluir, ressaltando-se as características de um estudo aberto e com casuística reduzida, que:

- 1 A terapêutica com o ultra-som de baixa intensidade é efetiva no tratamento de osteorradionecrose dos maxilares.
- 2 As aplicações do ultra-som foram resolutivas nos casos de expressão superficial da osteorradionecrose, e permitiu a manipulação cirúrgica curativa nos casos de envolvimento mais extenso, demonstrando capacidade de reativação dos mecanismos de reparo do osso irradiado.
- 3 A técnica é de fácil aplicação e bem aceita pelos pacientes, mas a necessidade de um grande número de aplicações e a necessidade de deslocamento dos pacientes a um centro terapêutico constitui desvantagem.

REFERÊNCIAS¹

Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4893-900.

Basak P, Dhar S, Kanwar AJ. Involvement of the legs in idiopathic striae distensae: a case report. *Indian J Dermatol* 1989;34(1):21-2.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73(2):119-31.

Delius M, Draenert K, Al Diek Y, Draenert Y. Biological effect of shockwave: In vivo effect of high-energy pulses on rabbit bone. *Ultrasound Med Biol* 1995;21(9):1219-25.

Doan N, Reher P, Meghji S, Harrir M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(4):409-19.

Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 1983;101(3):153-9.

Dyson M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. *Physiotherapy* 1987;73:116.

Epstein J, Wong F, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45(2):104-11.

Epstein JB, Wong FL, Dickens A, Szasz I, Lepawsky M. Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw. *Head Neck* 1992;14(4):351-7.

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Fisher LW, Lindner W, Young MF, Termine JD. Synthetic peptide antisera: their production and use in the cloning of matrix proteins. *Connect Tissue Res* 1989;21(1):43-50.

Forriol F, Solchaga L, Moreno JL, Canadell J. The effect of shockwaves on mature and healing cortical bone. *Int Orthop* 1994;18(5):325-9.

Glimcher MJ. Mechanism of calcification: role of collagen fibrils and collagen-phosphoprotein complexes in vitro and in vivo. *Anat Rec* 1989;24(2):139-53.

Halsscheidt W, Holfeld A, Rheinwald U. Die Ultraschall Therapie in der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde. *Zahnarztl Welt* 1949;22:572-9.

Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30(5):313-8.

Harvey W, Dyson M, Suckling J. Stimulation of tissue by ultrasound: a survey of the mechanisms involved. *Physiotherapy* 1979;64(4):105-8.

Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(1):26-34.

Hutchinson IL. Complications of radiotherapy in head and neck: an orofacial surgeon's view. In: Tobias JS, Thomas PRM, editors. *Current radiation oncology*. London: Arnold; 1996. p. 144-77.

Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Matura E. High-energy shock waves for the treatment of nonunions: an experiment on dogs. *J Surg Res* 1994;57(2):246-54.

Lahey LA, Akella R, Ranieri JP. Angiogenesis: implications for tissue repair. In: Davies JE, editor. *Bone engineering*. Toronto: EM Squared; 2000. p. 137-42.

Lavandier B, Gleizal A, Béra JC. Experimental assessment of calvarial bone defect re-ossification stimulation using low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(4):585-94.

MacCormack D, Lane H, Mcelwain J. The osteogenic potential of extracorporeal shock wave therapy: an in-vivo study. *Ir J Med Sci* 1996;165(1):20-2.

Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofacial Surg* 1983;41(5):283-8.

Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985;111(1):49-54.

Meyer R, McGrouther DA. A study relating wound tension to scar morphology in the pre-sternal scar using Langer's technique. *Br J Plast Surg* 1991;44(4):291-4.

Nolte PA, Klein-Nulent J, Alberts RK, Marti RK, Semeins CM, Goei SW, et al. Low-intensity ultrasound stimulates endochondral ossification in vitro. *J Orthop Res* 2001;19(2):301-7.

Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25(3):181-6.

Ogden JA, Toth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(387):8-17.

Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Matin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(2):139-44.

Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, Kahn SA, Figueiredo M, Kaufman JJ, et al. Non-invasive low-intensity pulse ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma* 1990;4(3):246-53.

Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Effect of Ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF. *Cytokine* 1999;11(6):416-23.

Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Therapeutic ultrasound for osteoradionecrosis: an in vitro comparison between 1MHz and 45 kHz machines. *Eur J Cancer* 1998;34(12):1962-8.

Reher P, Elbeshir ENI, Harvey W, Meghji S, Harris M. The stimulation of bone formation in vitro by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(8):1251-8.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients: a report of a 30 year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(3):289–95.

Schortinghuis J, Stegenga B, Raghoobar GM, de Bont LGM. Ultrasound stimulation of maxillofacial bone healing. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):63-74.

Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Amer J Clin Oncol* 2002;25(2):168-71.

Shimazaki A, Inui K, Azuma Y, Nishimura N, Yamano Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(7):1077-82.

Straub H. Die Ultraschalltherapie in der chirurgischen Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 1948;73:382-3.

Summer W, Patrick MK. Ultrasonic therapy: a textbook for physiotherapists. Amsterdam: Elsevier; 1964.

Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983;220(4598):680-6.

Wang CJ, Huang HY, Chen HH, Pai CH, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: a study in a dog model. *Clin Orthop Relat Res* 2001a;(387):112-8.

Wang CJ, Chen HS, Chen CE, Yang KD. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clin orthop* 2001b;(387):95-101.

Wang CJ, Wang FS, Kuender DY, Weng CCH, Huang CC, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction: a study in rabbits. *J Orthop Res* 2003;21(6):984-9.

Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(3):457-61.

Wong AK, Schonmeyr BH, Soares MA, Li S, Mehrara BJ. Hyperbaric oxygen Inhibits growth but not differentiation of normal and irradiated osteoblasts. *J Craniofac Surg* 2008;19(3):757-65.

Xavier CAM, Duarte LR. Estimulação ultra-sônica do calo ósseo: aplicação clínica. *Rev Bras Ortop* 1983;18(3):261-9.

Yang C, Heston WDW, Gulati S, Fair WR. The effect of high-energy shock waves (HESW) on human bone marrow. *Urol Res* 1988;16(6):427-42.

Young SR, Dyson M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1990;16(8):809-16.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Rhoner Gonçalves, pós-graduando em Diagnóstico Bucal, nível doutorado, pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, estou realizando uma pesquisa intitulada “Efeito do Ultra-som na Osteorradição necrose”.

Você tem osteorradição necrose e está sendo convidado a participar do estudo “Efeito do Ultra-som na Osteorradição necrose”. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O propósito desta pesquisa é o de estudar e analisar os efeitos do ultra-som em pacientes com osteorradição necrose. Este experimento será realizado na Disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis e Departamento de Estomatologia do Hospital Heliópolis. O aparelho de ultra-som será fornecido, por empréstimo, pelo Departamento de Engenharia de Materiais, Aeronáutica e Automobilística da Escola de Engenharia de São Carlos .

Baseados no efeito de melhora da vascularização e conseqüente aceleração do crescimento ósseo, esse estudo tem por objetivo investigar o efeito do ultra-som em pacientes com osteorradição necrose.

Caso você participe, será submetido a aplicações diárias de ultra-som por vinte minutos sobre a pele da face que corresponde ao local da lesão. Serão efetuadas radiografias, fotografias a cada vinte aplicações e acompanhamento clínico diário. Esse procedimento não causará qualquer tipo de dano a você. A terapia com o ultra-som não é invasiva.

Você poderá ter todas as informações que quiser sobre a pesquisa e poderá não participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Os dados referentes a você são confidenciais e sigilosos.

Também é garantida a possibilidade de conversar com o pesquisador responsável (0XX 11 3091 7883) ou com os representantes do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, em qualquer momento durante a pesquisa. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade.

Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados ou divulgados em veículos de base científica, sempre se preservando a sua identidade.

Sim, após ter lido e/ou ouvido o consentimento livre e esclarecido e compreender a finalidade da pesquisa, desejo participar da pesquisa, e estou recebendo uma cópia deste documento:

Nome do Paciente

Assinatura do responsável

Pesquisador: Rhoner Gonçalves CRO/SP 51164

APÊNDICE B – Ficha clínica

EFEITO DO ULTRA-SOM NA OSTEORADIONEKROSE

NOME: _____

IDADE: _____ SEXO: M () F () RAÇA: B () N ()

DIAGNÓSTICO DO TUMOR: _____

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR: _____

TRATAMENTO: CIR () RAD () QUIMIO ()

LOCAL DE APLICAÇÃO DA RADIOTERAPIA: _____

DOSAGEM DE RADIOTERAPIA: _____

HÁ QUANTO TEM DO TÉRMINO DA RADIOTERAPIA? _____

HOVE EXTRAÇÃO DENTÁRIA NO PRÉ, TRANS OU PÓS RADIOTERAPIA?

S () N ()

QUAL FASE DO TRATAMENTO? PRÉ () TRANS () PÓS ()

QUAL (IS)

DENTE(S)? _____

DURAÇÃO DA ORN: _____

TRATAMENTO PARA ORN: _____

TEVE AUMENTO NA FACE? S () N ()

HOVE MELHORA? S () N ()

ATUALMENTE SENTE DOR? S () N ()

ESTÁ TOMANDO ALGUM MEDICAMENTO? S () N ()

QUAL? _____

SENTE A BOCA SECA? S () N ()

TABAGISTA? S () N () ETILISTA? S () N ()

PERDA DE PESO? S() N() PESO:_____ ALTURA:_____

EXAME FÍSICO

EXTRA BUCAL:_____

INTRA

BUCAL:_____

PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS? S() N()

QUAIS?_____

PRESENÇA DE DENTES? S() N()

QUAIS?

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

LOCALIZAÇÃO DA ORN. MANDÍBULA() MAXILA()

LADO. ESQUERDO() DIREITO()

TAMANHO MÉCIO-DISTAL DA LESÃO:_____

TAMANHO VESTÍBULO LINGUAL DA LESÃO:_____

QUESTIONÁRIO PÓS TRATAMENTO COM O ULTRASSOM

1-VOCÊ TEVE DOR DURANTE O TRATAMENTO? S() N()

2-HOUVE MELHORA NA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA? S() N()

3-HOUVE MELHORA NA MASTIGAÇÃO? S() N()

4-TEVE AUMENTO DE PESO COM A MELHORA DA MASTIGAÇÃO? S() N()

5-HOUVE AUMENTO NA SECREÇÃO SALIVAR? S() N()

6-HOUVE AUMENTO NA ABERTURA DE BOCA? S() N()

7-VOCÊ SENTIU QUE A LESÃO DIMINUI DE TAMANHO? S() N()

8-HOUVE DIMINUIÇÃO DO EDEMA DE FACE? S() N()

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA****PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 22/05**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa "*Efeito do ultrassom na Osteorradioneecrose*", de responsabilidade do Pesquisador **Rhoner Gonçalves**, sob orientação da Professora Doutora **Marina Helena Cury Gallottini Magalhães**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 04 de maio de 2005

A handwritten signature in black ink, reading "Rogério Nogueira de Oliveira".

Prof.Dr. **Rogério Nogueira de Oliveira**
Coordenador do CEP-FOUSP

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](#)