

**SIMONY HIDEE HAMOY KATAOKA**

**A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar  
em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos  
intraorais e de orofaringe**

São Paulo

2010

**SIMONY HIDEE HAMOY KATAOKA**

**A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar  
em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos  
intraorais e de orofaringe**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Endodontia

Orientador: Prof. Dr. Celso Luiz Caldeira

São Paulo

2010

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.

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

Kataoka, Simony Hidee Hamoy

A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos intraoral e de orofaringe / Simony Hidee Hamoy Kataoka; orientador Celso Luiz Caldeira. -- São Paulo, 2010.

91p. : fig., tab., graf.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Endodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Tecido pulpar – Neoplasias orofaríngeas – Taxas de oxigenação. 2. Tecido pulpar – Neoplasias bucais – Taxa de oxigenação. 3. Endodontia. I. Caldeira, Celso Luiz. II. Título.

Kataoka SHH. A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos intraorais e de orofaringe. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2010

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Milton e Mary, por me proporcionarem, sem medir esforços, tudo o que é possível e, por vezes, até o impossível! Obrigada por ensinarem os mais nobres valores, sem os quais não se vale nada: “A personalidade tem o poder de abrir muitas portas, mas é o caráter que deve mantê-las abertas” (George Washington)

Aos meus irmãos Diego e Felipe Guilherme, grandes incentivadores durante essa jornada, presenças certas a qualquer momento mesmo com a terrível distância física que nos foi imposta.

À Maroca, nossa segunda mãe! Sempre presente em todos os momentos, escutando e aconselhando, com a voz serena dizendo que “tudo vai dar certo!”

## AGRADECIMENTOS

### ***Ao meu orientador Prof. Dr. Celso Luiz Caldeira,***

Educado, gentil, cortês, inteligente, simples, direto, honesto, etc etc etc... Caberia aqui uma infinidade de adjetivos à você! Tê-lo como orientador é uma honra, é bom poder trocar impressões sobre Endodontia, ciência e pesquisa, com liberdade e sem recriminações... Dividir minhas dúvidas, aflições e, por vezes, angústias sobre a carreira acadêmica, o ensino e um futuro... Desconhecido.

O carinho, a amizade e a admiração só aumentaram com o passar do tempo e em uma frase sintetizo todos os atributos que citei: “você é um espelho para seguir nesta estrada que ainda estou traçando”.

### ***Ao Prof. Dr. Oscar Faciola Pessoa,***

O que eu posso dizer sobre você? O que eu posso dizer de alguém que todos os meus amigos intitulam de “meu ‘pai’ na Endodontia”? Como eu posso expressar em poucas linhas o quanto você é importante na minha vida e na minha trajetória acadêmica?

Na verdade não é um professor e sim um mestre! É um mestre porque desperta a vontade de aprender e têm discípulos que seguramente, procuram quase imitá-lo.

Palavras me faltam para descrever-te... Mais do que meu orientador (meu primeiro orientador, meu eterno orientador!) atrevo-me a chamá-lo de meu amigo. Amigo porque escuta, acredita e confia... Amigo porque aconselha, puxa a orelha e cobra... Amigo porque sempre está presente!

E você sabe, pode contar comigo sempre e para sempre!

### ***Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Bombana,***

Ao olhar para o senhor é impossível se questionar se vale a pena abraçar a vida acadêmica, pois...

- é admirável e empolgante ver seus olhos brilharem ao falar sobre projetos e pesquisas;

- é bom saber que delicadeza, seriedade e justiça ainda existem e são algumas das qualidades responsáveis por eternizar o mérito de seus detentores.

Desfrutar da convivência de um sábio é muito bom e melhor ainda é poder aprender, ou tentar aprender, com um!

***Aos Professores da Disciplina de Endodontia da FOU SP,***

Prof. Dr. Giulio Gavini

Prof. Dr. João Humberto Antoniazzi

Como é bom conviver com aqueles que já conseguiram receber com a mesma naturalidade o ganhar e o perder; o acerto e o erro; o triunfo e a derrota.

***Ao Prof. Dr. Eudes Gondim Junior,***

Você me amparou quase que paternalmente e me ajudou a enfrentar o momento mais difícil, solitário e duvidoso dessa caminhada... Eu estava quase terminando a especialização, cheias de receios e anseios com relação a oportunidade que se apresentava: prestar o tão sonhado Mestrado. Obrigada pelas sábias palavras!

Jamais irei esquecer suas aulas e principalmente a sua maneira gentil de tratar os alunos. Sorte daqueles que tiveram, têm e ainda terão a oportunidade de estudar com você, porque com certeza aprenderão muito mais do que os livros podem ensinar. Aprenderão o que realmente é ser um professor... Um grande professor!

***Ao Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves,***

Meus sinceros agradecimentos e minha admiração pela maneira competente e sábia com que conduziu este trabalho no âmbito do Hospital A.C. Camargo. Pela ajuda e orientação dada desde o início no sentido de como caminhar corretamente para se chegar ao objetivo final.

***Aos radioterapeutas do Hospital A.C. Camargo,***

Dr. Eduardo Cunha e Dra. Maria A. Conte Maia

Através de seus conhecimentos e sensibilidade, ensinaram-me que lidar com pacientes portadores de neoplasias malignas não requer apenas anos de estudos, porém, sobretudo, amor e compaixão com o próximo!

***Aos Professores,***

Profa. Dra. Ângela Toshie Araki

Prof. Dr. Eduardo Akissue

Prof. Dr. Érico de Mello Lemos

Profa. MSc. Carmen Vianna Abrão

Obrigada por me terem como um dos seus! “A glória não consiste em não cair nunca, mas em levantar-se todas as vezes que seja necessário.”

Ao doutorando Thiago Brum (USP) e ao Prof. Dr. Alexandre Bezerra (UNISANTA), meus sinceros agradecimentos pelo companheirismo, incentivo e paciência durante o período em que trabalhamos juntos no meu primeiro semestre em uma turma de graduação.

Aos meus colegas de mestrado Vitor, Laila, Ceci e Cléber, aos meus “irmãos japoneses” Edson, Wagner e Rodrigo (CADE-Trauma), aos funcionários do departamento de Dentística Ana Maria, Aldo, Leandro, Davi e Selma, aos estagiários do CADE-Trauma, aos alunos de graduação, atualização e especialização e a todos os colegas da USP, CETAO, UNISANTA.

Ao Dr. Eduardo Fregnani e aos residentes do Dept. de Estomatologia do Hospital A.C. CAMARGO: Carolina Muniz Fernandes, Natalie Kelner, Carina Esteves, Nilson Coelho e Rodrigo.

Aos meus grandes, verdadeiros e eternos amigos: Juliane Priante, Renata Tavernard, Jéssyca Fonseca, Mariana Guimarães, Manuella Belém, Karla Salame, Samira Brabo, Virgínia Balarin, João Paulo Meira, Marcos Ximenes (Kiko) e Jacques Simon Cwikler... Cada um de vocês, a sua maneira, contribuiu para o êxito deste trabalho!



“Penso que só há um caminho para a ciência ou para a filosofia: encontrar um problema; ver a sua beleza e apaixonarmo-nos por ele; casar e viver feliz com ele até que a morte vos separe – a não ser que obtenham uma solução. Mas, ainda que obtenham uma solução, poderão descobrir, para vossa satisfação, a existência de toda uma família de problemas-filhos, encantadores ainda que talvez difíceis, para cujo bem-estar poderão trabalhar com um sentido, até o fim dos vossos dias.”

**Karl Popper**

Kataoka SHH. A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos intraorais e de orofaringe [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a taxa de oxigenação (%SpO<sub>2</sub>) do tecido pulpar em pacientes com tumores malignos intraoral e de orofaringe, tratados através de radioterapia (RT). As mensurações da %SpO<sub>2</sub> foram realizadas com o oxímetro de pulso (OP), o qual gera valores relativos à quantidade de oxigênio viável circulante no tecido pulpar, o que o caracteriza como um método fisiométrico de avaliação do *status* da polpa dental. Foram selecionados 20 pacientes, sendo avaliados dois dentes de cada um ( $n=40$ ), independente do quadrante e da área de irradiação, em quatro tempos distintos: I- antes da RT; II- no início da RT com dose de radiação entre (30Gy – 35Gy); III- ao final da RT (60Gy – 70Gy) e IV- depois de 4 – 5 meses do início do tratamento oncológico. As médias obtidas nos quatro tempos avaliados foram de 93%, 83%, 77% e 85% de SpO<sub>2</sub>, respectivamente. Através do teste *t* de Student ( $p\leq 0.01$ ) foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre o Tempo I e todos os outros três tempos, o Tempo III também mostrou diferença quando comparado ao Tempo II e, não houve diferença estatística entre os Tempos II e IV. É possível concluir que as taxas de %SpO<sub>2</sub> antes da RT são maiores do que aquelas obtidas trans e pós RT e, como os valores no Tempo IV ficam próximos aos obtidos no Tempo II, pode haver uma recondutibilidade sanguínea normal posterior a radiação ionizante.

Palavras chaves: Diagnóstico. Vitalidade pulpar. Oxímetro de pulso.  
Radioterapia.

Kataoka SHH. Pulse oximetry as a tool to assess pulp vitality in patients given radiation therapy for malignant intraoral and oropharyngeal tumors. [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

The aim of this study was to evaluate pulp oxygenation level (%SpO<sub>2</sub>) in patients with malignant intraoral and oropharyngeal tumors treated by radiotherapy (RT). Pulp oxygenation level was measured by pulse oximetry, which shows the amount of oxygen circulating in viable pulp tissue and is a physiometric method for assessment of dental pulp status. Twenty patients were selected and two teeth of each of them (n = 40) were analyzed, regardless of the quadrant and the area irradiated, at four different times: I- before RT; II- at the beginning of RT with radiation doses between 30Gy – 35Gy; III- at the end of RT (60Gy – 70Gy) and IV- after 4-5 months of the beginning of the cancer treatment. Mean %SpO<sub>2</sub> in the different times was 93%, 83%, 77% and 85%, respectively. Student's *t* test ( $p \leq 0.01$ ) showed statistically significant differences between Time I and the other three times. Time III was also different when compared to Time II, and there was no statistical difference between Times II and IV. It was concluded that %SpO<sub>2</sub> before RT was greater than that observed during and after therapy and, as values obtained in Time IV were close to those of Time II, pulp tissue may show normal blood flow after radiation therapy.

**Keywords:** Diagnosis. Pulp vitality. Pulse oximetry. Radiotherapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 - Arco da aorta e suas ramificações .....	25
Figura 2.2 - Plexo vascular pulpar .....	26
Figura 2.3 - Estrutura geral dos vasos sanguíneos .....	26
Figura 4.1 - Oxímetro de pulso com a sonda modificada em "Y" .....	44

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 5.1 - Média de idade dos pacientes oncológicos e média das taxas de %SpO<sub>2</sub> do dedo e do dente de acordo com os quatro tempos experimentais ..... 46
- Tabela 5.2 - Porcentagem das respostas pulparem positivas aos TSP nos quatro tempos ..... 47

## LISTA DE SIGLAS

A $\beta$	fibras A beta
CA	câncer
CD31	molécula de adesão celular endotelial (anticorpo PECAM)
CD34	antígeno celular de superfície
CD105	glicoproteína transmembrana
CGRP	gen peptídeo relacionado a calcitonina
cGy	centiGray
CO <sub>2</sub>	gás carbônico
Co <sup>60</sup>	cobalto 60
DNA	ácido desoxirribonucléico
FLD	fluxometria laser Doppler
FVIII	fator VIII ou Fator de von Willebrand
Gy	Gray
Hg	hemoglobina
HgO <sub>2</sub>	oxihemoglobina
HgCO <sub>2</sub>	desoxihemoglobina
HgM	metahemoglobina
HIF-1 $\alpha$	fator de hipóxia induzida 1 alfa
IMRT	radioterapia com intensidade modulada
LED	diíodo emissor de luz
MEC	matriz extracelular
mmHg	milímetro de mercúrio
NKA	neuroquinina A

nm	nanômetro
NPY	neuropeptídeo Y
O <sub>2</sub>	oxigênio
OP	oxímetro de pulso
PAI-I	inibidor do ativador plasminogênico
RT	radioterapia
Sistema TNMG	sistema de classificação de tumores de partes moles (T- tumor primário; N- linfonodos regionais; M- metástase a distância; G- grau histológico de malignidade)
SP	substância P
%SpO <sub>2</sub>	taxa de oxigenação, tensão de oxigênio ou saturação de oxigênio
TSP	teste de sensibilidade pulpar
VEGF	fator de crescimento do endotélio vascular
VIP	polipeptídeo intestinal vasoativo
µm	micrometro
δA	fibras delta A
3DRT	radioterapia conformacional tridimensional



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>42</b>
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	42
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	42
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
4.4	COLETA DOS DADOS (ANAMNESE E EXAME CLÍNICO INTRAORAL) .....	42
4.5	GRUPOS EXPERIMENTAIS .....	43
4.6	EXPERIMENTO .....	43
4.7	ANÁLISE DOS DADOS .....	44
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>63</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>64</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>73</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A determinação do real *status* pulpar é a primeira, e talvez, a mais árdua das etapas relacionadas à terapia endodôntica, visto que serve de referencial para os procedimentos subsequentes. Para a instauração do correto diagnóstico não se deve açamoucar os diversos recursos semiotécnicos disponíveis, aliás, tais, aliados ao conhecimento, a paciência e ao raciocínio, são fundamentais nesta fase.

O teste de vitalidade pulpar é apenas uma particularidade do diagnóstico oral e atua como parte integrante, pois a diagnose é resultado da minuciosa e sistemática coleta de todas as informações disponíveis sobre o paciente, sua disposição lógica e o estudo dessas informações.

Dentre as inúmeras manobras técnicas para o estabelecimento da vitalidade pulpar, um dos mais antigos e ainda utilizados, é o teste elétrico. Tal teste se baseia na mensuração do limiar de excitação das fibras nervosas, via estímulos diretos sobre a superfície dental.

Aproveitando de tal recurso, o uso sequencial do teste elétrico seguido de testes com agentes térmicos mostrou ser um dos métodos de diagnóstico mais precisos. Quanto aos agentes térmicos, ao mesmo tempo em que, certamente, a guta percha é o instrumento mais utilizado como teste térmico quente, em contrapartida, inúmeros agentes foram e são empregados para dimanar o resfriamento da estrutura dental.

As respostas dentais frente aos estímulos térmicos são conduzidas através do esmalte, da dentina e no limite da junção dentino pulpar, modificando a temperatura dos receptores, o suficiente para produzir excitabilidade. Por outro lado, forças físicas geradas pelo rápido resfriamento ou aquecimento dos tecidos dentais causam uma distorção da superfície da membrana dos receptores.

Todavia, estes testes (elétrico e térmico) não são fidedignos, ao contrário, são obstáveis, pois que a confirmação do *status* da polpa não pode ser dada em virtude da recepção de estímulos nervosos pelas estruturas sensoriais intrapulpares. Erroneamente designados “testes de vitalidade pulpar”, tais testes não são indicadores reais da vitalidade do tecido. Pois sim,

vitalidade está diretamente relacionada com a presença de sangue, de forma que somente podem estabelecer a existência de suprimento nervoso viável.

Alguns métodos verdadeiramente apresentam potencial para a determinação do estado microcirculatório da polpa, o que realmente corresponde a vitalidade deste tecido, que são chamados “testes fisiométricos”.

Entre os testes que determinam o fluxo sanguíneo dos tecidos, os utilizados para a mensuração da microcirculação pulpar, já descritos na literatura, são a fotopletismografia, a termografia, a fluxometria laser Doppler, a oximetria de pulso, entre outros.

A primeira menção sobre os testes que taxavam o estado circulatório pulpar remota ao ano de 1960. Evidentemente, em função dos custos, este tipo de teste sofreu e, por vezes ainda sofre, resistência para ser implementado na prática clínica diária.

Outrossim, os diferentes tipos de testes pulpares fisiométricos, apresentam limitações, sendo que uma das principais do oxímetro de pulso (OP) se dava em razão da sonda e também das características anatômicas dos dentes; porém, claramente desempenham uma função primordial no diagnóstico oral.

Dos métodos disponíveis, a oximetria de pulso é uma possibilidade real para ser utilizada clinicamente na endodontia, uma vez que através deste pode-se determinar a taxa de pulso e a saturação de oxihemoglobina ( $HgO_2$ ) funcional presente no sangue. Os parâmetros para a utilização do OP como teste de vitalidade pulpar foram comprovadas pela correlação entre o nível de oxigenação sanguínea obtido do dedo indicador e dos dentes, incisivos e caninos.

Estas similaridades entre os valores obtidos (dedo-dente) validam a oximetria de pulso como um método confiável no diagnóstico da vitalidade pulpar, principalmente em dentes traumatizados, e ainda demonstra o potencial do aparelho para análises do estágio de processos patológicos da polpa.

As alterações vasculares na polpa dental, contínuas ou transitórias, são ocasionadas por inúmeros fatores. Os mais estudados são os casos de traumatismo dentário, que são decorrentes de uma injúria física mecânica.

Bem como um trauma dental, a radioterapia (RT) pode causar alterações microcirculatórias, tendo em vista que a radiação ionizante motiva, geralmente sobre os tecidos, injúrias de ordem química.

A radiação ionizante age sobre o ácido desoxirribonucléico (DNA) levando as células à morte ou à perda de sua capacidade reprodutiva, podendo ser de forma direta (interferência no processo de duplicação pela quebra nos dois lados da molécula de DNA) ou de forma indireta pela ionização da água do citoplasma (radiólise da água). Em sendo assim, parte da radiação induz defeitos terapêuticos, bem como, por outro lado, pode ser a base das mudanças vasculares.

As células endoteliais são provavelmente os elementos mais radiosensíveis dos tecidos mesenquimais e os efeitos da irradiação podem incluir: degeneração das células vasculares, vasoconstrição e formação de trombos. Os tumores malignos de cabeça e pescoço, em geral, são tratados por meio da RT, entretanto, esta região é composta por inúmeras estruturas e cada uma apresenta resposta inerente à dose de radiação recebida.

Com o avanço tecnológico da engenharia da radiação tornou-se possível o aumento da sobrevivência desses pacientes, mas a elevação da taxa de cura implicou um número cada vez maior de pacientes com sequelas, por vezes necessitando de atendimento odontológico curativo e reabilitador.

O tratamento endodôntico prévio ou mesmo a extração de dentes com prognóstico pobre ou duvidoso é fato comum durante a RT, indicação que é devida mais pela impropriedade de se avaliar corretamente o estado pulpar do que pelas consequências que podem advir.

A importância deste estudo, confirmada pelas informações obtidas na revisão da literatura, as quais são extremamente limitadas e escassas, justificam esta pesquisa relacionada às alterações circulatórias sobre a polpa dental causada pela RT, com o intuito maior de dar condições para que a saúde dental seja mais bem preservada.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Dentre as manobras pertencentes à terapia endodôntica, a determinação da verdadeira condição pulpar é a primeira, e quiçá, a mais penosa das fases, visto que serve de referencial para os procedimentos ulteriores.

O conhecimento sobre a normalidade e as alterações fisiológicas pulpares, ajuntado com a paciência, a intuição e o raciocínio são sobremaneira relevantes e, quando somados aos diversos recursos semiotécnicos disponíveis, mais fácil instaurar-se-á o correto diagnóstico.

No entanto, a determinação do estado pulpar ainda permanece atrelada a máxima de Millard (1963), onde o preciso e completo diagnóstico só pode ser resultado da minuciosa e sistemática coleta de todas as informações disponíveis sobre o paciente, sua disposição lógica e o estudo dessas informações. Acrescenta-se aqui, que o teste de vitalidade pulpar é apenas uma faceta do diagnóstico oral, e, como enfatizado por Erhmann (1977), ele atua como uma parte integrante.

Dentre as inúmeras manobras técnicas para a determinação da vitalidade pulpar, a utilização da eletricidade é mais antiga do que o uso do raio-X, pois data dos anos de 1891 (Marshall) e 1896 (Woodward), os quais usaram testes elétricos para demonstrar dentes com ou sem vitalidade (Reynolds, 1966).

O teste elétrico é baseado na mensuração do limiar de excitação das fibras nervosas  $\delta A$  intactas através de estímulos diretos sobre a superfície dental (Pantera et al., 1993). Para tal, utilizava-se a corrente direta ou alternada sem, contudo, haver diferença de resultados entre as duas formas (Mumford, 1972).

A leitura fornecida pelo teste elétrico não é uma mensuração quantitativa de vitalidade pulpar, pois somente provê evidências de que as fibras  $\delta A$  estão suficientemente aptas e funcionais (Dummer et al., 1986; Dummer; Tanner, 1986).

A esta técnica muitas desvantagens foram associadas, tais como: a necessidade de isolamento do dente com lençol de borracha; o uso do eletrodo, preferencialmente tocando em esmalte, para evitar problemas de

condução; um meio de contato (dente-eletrodo) úmido, para não haver redução de passagem de corrente e, a dificuldade do controle de liberação da corrente (Mumford, 1963; Millard, 1973; Civjan et al., 1973; Matthews; Searle, 1974; Grossman, 1978; Cooley; Robison, 1980).

Ademais, poderiam ocorrer respostas falso positivas em razão de uma resposta advinda do periodonto ou também, em casos de necrose por liquefação. Sua utilização era perigosa em pacientes portadores de marcapasso e ainda, sua leitura era alterada em virtude da presença de bandas ortodônticas metálicas (Burnside et al., 1974; Wooley et al., 1974; Cooley; Robison, 1980).

Lin et al. (2007) afirmaram que para que haja uma resposta precisa ao teste elétrico é necessário um vasto suprimento nervoso, assim sendo os cornos pulpare e a ponta das cúspides mésio vestibular os locais mais favoráveis.

Em pacientes mais idosos, nos quais há uma maior deposição de dentina secundária, e em casos posteriores a um traumatismo dentário, esse método se sobrepôs aos testes térmicos (Teitler et al., 1972; Fulling; Andreasen, 1976; Erhmann, 1977).

Tentando validar o uso do teste elétrico e de dois agentes térmicos (CO<sub>2</sub> e tetrafluoroetano) para determinar a vitalidade pulpar, foram realizados cálculos de sensibilidade, especificidade e valores predicativos (positivo e negativo), de cada teste e de sua combinação. Concluíram Weisleder et al. (2009) que ambos são capazes de diagnosticar o *status* pulpar e, em conjunto são mais precisos como método de diagnóstico.

Os testes térmicos foram pela primeira vez referenciados entre os anos de 1898 e 1899 por Walkhoof e Jack, respectivamente. Sendo o primeiro autor responsável por sua conceituação e o segundo, por tentar graduar a intensidade do estímulo necessário para sensibilização dental (Dummer et al., 1980; Chambers, 1982).

Acorde Naylor (1964) a resposta nervosa é dada em virtude aos efeitos diretos da mudança de temperatura na polpa, causando a expansão ou pressão, ou por mudanças vasomotoras, as quais provocavam estímulo sobre os nervos.

Com relação à pressão e sua ligação com a sensação de dor, Anderson et al. (1970) apud Mumford (1976) demonstraram que na polpa dental continuamente ocorre mudança de pressão para mais de 10mmHg a cada batida do coração, sem que isso acarrete manifestações dolorosas.

As respostas dentais frente aos estímulos térmicos são conduzidas através do esmalte, da dentina e no limite da junção dentino pulpar, modificando a temperatura dos receptores, o suficiente para produzir excitabilidade, de maneira que os terminais poderiam funcionar como termoreceptores. Por outro lado, estes terminais são considerados como mecanoreceptores, pois forças físicas geradas pelo rápido resfriamento ou aquecimento dos tecidos dentais favorecem a transdução mecânico elétrica pela distorção da superfície da membrana dos receptores (Trowbridge et al., 1980).

Seguramente, dentre os agentes térmicos que utilizam fonte de calor para denotar resposta pulpar, a guta percha foi incansavelmente criticada. Porquanto, se estivesse superaquecida causava severa sensibilidade dolorosa caso contrário, se não aquecida o bastante, resultava em resposta falso negativa (Lundy; Stanley, 1969). Outrossim, nos casos de necrose gasosa poderia resultar em resposta falso positiva ao estímulo, pela expansão de gás dimanando pressão na região periapical (Mumford, 1976).

Por sua vez, o estímulo com frio foi empregado, em princípio, na forma de bastão de gelo por Austin e Waggner (1941), os quais engrandeceram sua praticidade e confiabilidade. E isto foi reafirmado por Dachi et al. (1967) ao asseverarem que este era um método válido e confiável, respeitando-se um tempo de aplicação variável de 5 a 8 segundos.

Em 1977, Erhmann contrariando os postulados anteriores salientou que o bastão de gelo não era capaz de resfriar em quantidade suficiente a estrutura dental bem como o cloreto de etila, os quais se mostraram falhos em pacientes adultos. Além do que ambos, gelo e cloreto de etila, não ofereceram diagnósticos correspondentes com os achados histológicos pulpares, subsequentes aos testes térmicos, realizados no trabalho de Seltzer et al. de 1963.

A utilização do gelo seco na odontologia foi aparentemente introduzida por Black em 1936. Sua forma disponível como um "lápis" de CO<sub>2</sub> foi possibilitado pela modificação do aparato original realizado por Obwegeser e

Steinhauser (1963), no qual o líquido de CO<sub>2</sub> sobre pressão era convertido em neve carbônica e, a partir disso, era aprisionada e comprimida. Quando o lápis era preenchido, através tanque de CO<sub>2</sub>, era aplicado no dente.

Diferentemente do teste elétrico, o bastão de gelo e a neve carbônica podiam ser utilizados em dentes com restaurações metálicas e sobre bandas ortodônticas. Em pacientes portadores de marcapasso e sem a necessidade de isolamento absoluto para a aplicação do teste. E conforme Fulling e Andreasen (1976) e Erhmann (1977) em casos de pulpite inicial a resposta era geralmente mais rápida do que as obtidas em dentes considerados sadios. Contudo, até então, não eram testes tão efetivos em dentes com dentina secundária e em dentes traumatizados, quando da comparação com os testes elétricos.

Em sendo assim, o uso dos gases refrigerantes, sob a forma de aerossol, levou a uma maior confiabilidade na avaliação da resposta pulpar, principalmente em dentes com grande espessura dentinária (Caldeira et al., 1995), independente de ser diclorodifluorometano ou tetrafluoroetano (Castagnola; Negro, 1972; Buckingham, 1982).

Caldeira (1997) comparou clinicamente a resposta pulpar de dentes submetidos ao TSP com gelo e diclorodifluorometano. Obteve resultados mais eficazes com este último e, salientou que com o avançar da idade a resposta era mais diminuta.

Comparando o tempo de resposta alcançado pelo bastão de gelo, teste elétrico e diclorodifluorometano, Aun et al. (1994) demonstraram que o tempo de resposta foi obtido em 5,8 segundos; 4,64 segundos e 0,45 segundos, respectivamente.

Intentando verificar a capacidade de transmissão do estímulo com frio da parede vestibular externa, utilizando o tetrafluoroetano, até a parede vestibular interna, Caldeira (1998) assegurou que em paciente com idades mais avançadas ocorreu um aumento gradual no tempo de resposta; houve um aumento da espessura do esmalte (parede vestibular interna) e ainda, um aumento no tempo de troca da temperatura na face vestibular interna dos dentes.

Como salientado por Gopikrishna et al. (2009) é importante ter o conhecimento das características da inervação pulpar, com a intenção de



compreender os mecanismos envolvidos na sensibilidade frente aos testes pulpares.

Assim, cabe lembrar que o plexo de Raschkow, situado na região subodontoblástica, é formado principalmente pelas fibras delta ( $\delta A$ ) e fibras C. Como descrito por Bergenholtz et al. (1985) tais fibras penetram ao longo da polpa dental via foramina apical de maneira que na porção coronal os feixes se divergem e se anastomosam.

As fibras sensoriais se estendem à camada odontoblástica, pré dentina e dentina, acabando em terminações nervosas livres. Desta maneira, todas as formas de estímulo são percebidas pela polpa dental como nocivos e dão a sensação de dor (Trowbridge, 1986; Nair, 1995).

Diferenças de resposta hidrodinâmica aparecem frente ao frio, jato de ar, ao calor e, dentre outros, correspondendo às diferenças na qualidade da dor clinicamente observada. Disto pode-se concluir que existem dois tipos de dor de dente, possivelmente, mediadas por dois tipos distintos de fibras nervosas (Brännstrom; Åström, 1972).

Os dois tipos de fibras sensoriais presentes na polpa dental são representadas pelas mielinizadas (fibras A) e as não mielinizadas (fibras C). Predominantemente, as fibras A inervam a dentina e são subdivididas de acordo com o seu diâmetro e velocidade de condução do estímulo nervoso em fibras  $\delta A$  ou fibras A beta ( $A\beta$ ) (Lacerda Neto et al., 1998; Bender, 2000; Gopikrishna et al., 2009).

Como frisou Olgart em 1974, as fibras  $\delta A$  possuem um limiar elétrico mais baixo do que as fibras C e respondem a um número de estímulos maiores, os quais muitas vezes não são capazes de ativar as fibras C.

Sabidamente, a duração da dor não se deve ao tipo de dente e, além disso, a sensibilidade da dentina é mediada pelos movimentos dos fluidos presentes nos túbulos dentinários que ativam as fibras A (Leffingwell et al., 2004). Porém, os autores Chidchuangchan et al. (2003) e Ajcharanukul et al. (2004) demonstraram que os estímulos sensoriais, em relação ao teste térmico, não dependem apenas do mecanismo hidrodinâmico.

Linsuwanont et al. (2006) asseguraram que a estimulação térmica causa a movimentação de fluidos antes que ocorra uma mudança de temperatura na parede da polpa. Além disso, salientaram ainda que a contração e expansão do

líquido no interior dos túbulos não poderiam ser a única explicação para o movimento dos fluidos e a sensação de dor em dentes intactos.

Como já demonstrado nos trabalhos de Wakisaka (1990), Byers (1994), De Swert; Joos (2006) e Caviedes-Bucheli et al. (2008) muitos fatores participam do processo e transmissão da dor. E vários neuropeptídeos foram observados presentes nas fibras intrapulpares, entre eles se destacam: substância P (SP), neuroquinina A (NKA), neuropeptídeo Y (NPY), polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e gen peptídeo relacionado a calcitonina (CGRP). Doravante, tais proteínas também podem estar relacionadas e participando dos mecanismos de transmissão dolorosa.

Neste ponto cabe ressaltar que tal qual o teste elétrico, somente há correlação entre testes térmicos e o estado patológico pulpar em casos de polpas não vitais. Pois, a confirmação do *status* da polpa não pode ser dado em virtude da recepção de estímulos nervosos pelas estruturas sensoriais intrapulpares.

O suprimento sanguíneo e não a inervação é o determinante mais seguro da vitalidade pulpar (Fratkin et al., 1999; Radhakrishnan et al., 2002) pois, o dente permanente ou decíduo, pode ter suas funções sensoriais perdidas em virtude de alguns fatores e ser irresponsável aos TSP (Yanpiset et al., 2002).

No ano de 1986, Edwall relatou que para que houvesse um perfeito metabolismo pulpar acima de tudo era necessário um bom suprimento sanguíneo e, sobretudo, enfatizou que as fibras  $\delta$ A eram extremamente dependentes de  $O_2$ .

Corroborando com esta assertiva, Kim (1990) assegurou que o aumento do fluxo sanguíneo na polpa dental causava a excitação das fibras  $\delta$ A e fibras C. Em contrapartida, a diminuição desse fluxo levava a uma inibição das atividades das fibras  $\delta$ A. Para Narhi (1990), a dor associada às fibras C ocorria devido a presença de mediadores inflamatórios, as mudanças no volume e fluxo vascular, bem como o aumento da pressão.

Em sendo assim, a contínua aplicação do estímulo com frio compromete o fluxo sanguíneo devido a uma vasoconstrição e pode acarretar anóxia, condição na qual as fibras mielínicas cessam suas funções (Ahlquist; Frazén, 1999).

Pelo exposto, evidente está que os métodos de teste pulpares comumente empregados (térmico e elétrico) e erroneamente designados “testes de vitalidade pulpar” não são indicadores reais da vitalidade do tecido, uma vez que o termo vitalidade possui relação direta com a presença de sangue nos tecidos, assim somente podem estabelecer a existência de suprimento nervoso viável.

Com relação ao sistema circulatório, o controle é realizado pelo coração que bombeia o sangue para todo o corpo através de uma rede artérias e é dividido em dois tipos de circulação: circulação sistêmica e circulação pulmonar (Guyton; Hall, 1996).

Os eritrócitos ou hemácias são glóbulos sanguíneos anucleados em forma de disco bicôncavo flexível, forma esta que facilita as trocas gasosas entre os tecidos e evita que os eritrócitos fiquem presos em ângulos de bifurcação dos capilares. Para os autores Siqueira Jr e Dantas (2000); Brissot e De Bels (2006), aproximadamente,  $\frac{1}{3}$  de sua massa é constituída por Hb permitindo o transporte de  $O_2$  e  $CO_2$ .

Em 2004, Giardina et al. afirmaram que por adaptação fisiológica do organismo, uma pequena concentração de  $O_2$  estimula a produção natural de eritropoetina (EPO), hormônio este que aumenta a produção de glóbulos vermelhos.

Do arco da aorta se origina um tronco arterial intermediário denominado tronco braquiocefálico e deste, suscitam a artéria subclávia direita e a artéria carótida comum direita. Em compensação, no lado esquerdo originam-se, diretamente do arco da aorta, a artéria subclávia esquerda e a artéria carótida comum esquerda (Sobotta, 2000) (Figura 2.1).

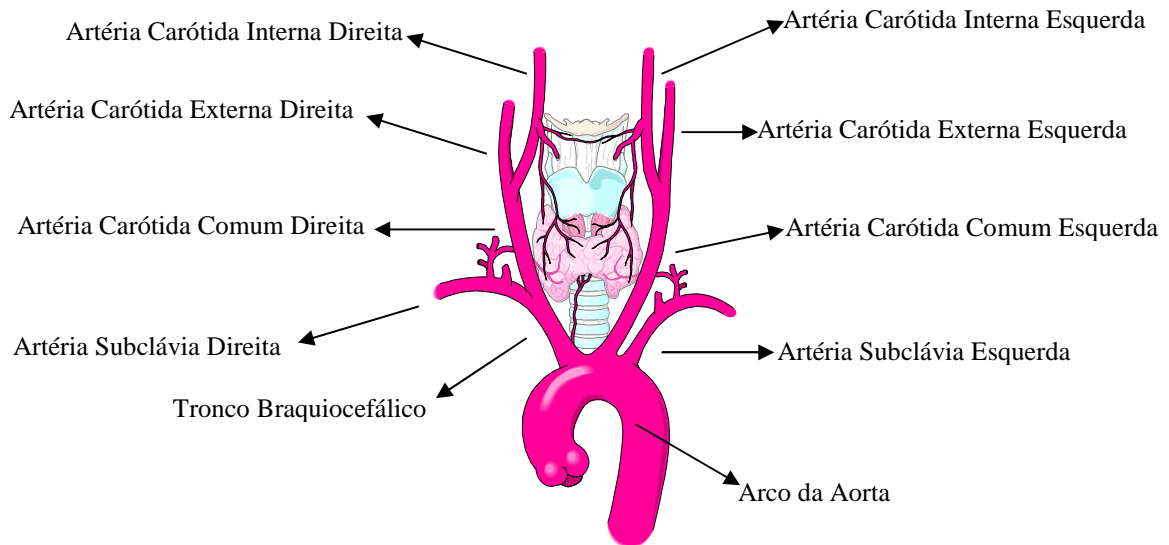


Figura 2.1 – Arco da aorta e suas ramificações (SmartDraw®. 2007)

As artérias carótidas comuns, direita e esquerda, são as principais artérias da cabeça e do pescoço. Elas se dividem próximo a quarta vértebra cervical em artéria carótida interna e externa, sendo que a artéria carótida interna penetra no crânio e irriga o cérebro e o cerebelo enquanto que, a artéria carótida externa fornece parte da vascularização do pescoço e todo a da face (Gusmão, 2003).

A artéria maxilar é um ramo terminal da artéria carótida externa, de acordo com Navarro et al. (1995). Ao penetrar na fossa infratemporal e pterigopalatina, a artéria maxilar se distribui com os ramos das divisões, maxilar e mandibular, do nervo trigêmeo e algumas dessas ramificações estão diretamente relacionadas com o aporte de sangue para as estruturas bucais e o tecido pulpar (Sobotta, 2000; Baptista-Silva, 2003).

O suprimento sanguíneo da polpa dental consiste de pequenos vasos com diâmetro das arteríolas inferior a 100µm e o diâmetro das veias inferior a 200µm. Ainda conforme Kim (1985) existe numerosos capilares que se ramificam a partir de arteríolas para formar um denso plexo capilar subodontoblástico, que na polpa dental apresenta características vasculares singulares como: anastomoses arterovenosa, anastomose venovenosa e arteríolas emaranhadas em forma de “U” (Figura 2.2).

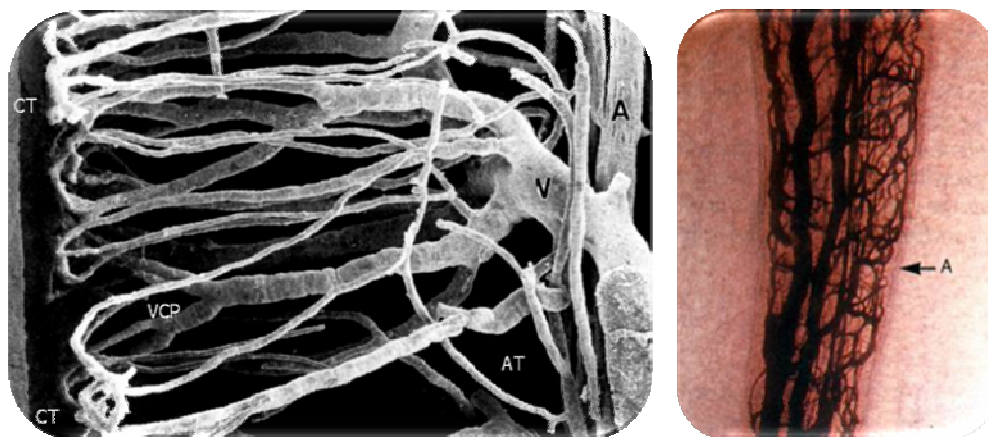


Figura 2.2 – Plexo vascular pulpar (Kim. 1985)

A rede vascular é ligada por condutos de vasos sanguíneos que, como descrito pelos autores Bou-Gharios et al. (2004), são compostos pelo endotélio (camada de células que circunda o lúmen do vaso); células mesenquimais (dão o suporte estrutural e contratibilidade vascular); e a matriz extracelular (regula adesão celular, diferenciação e proliferação) como observado na Figura 2.3.

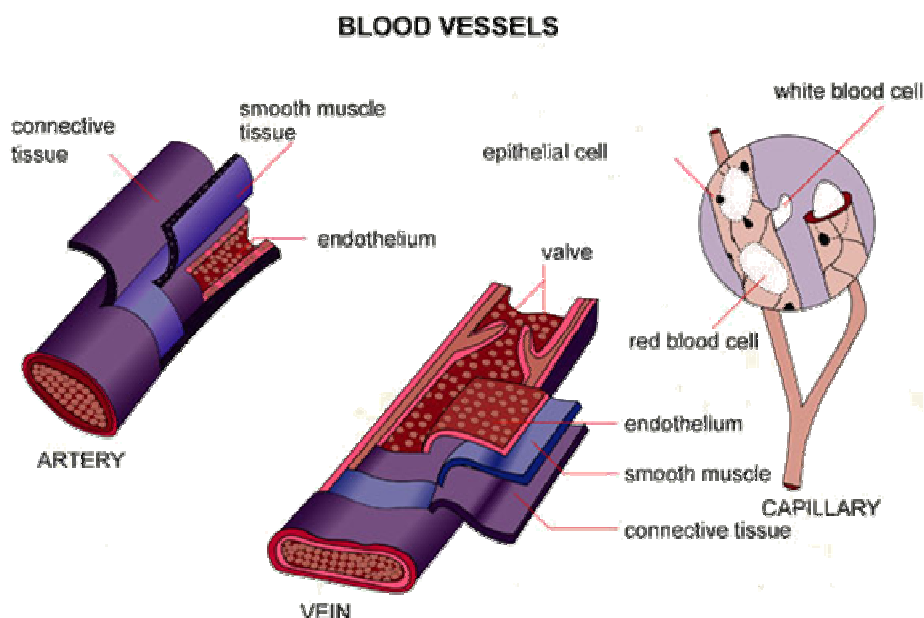


Figura 2.3 – Estrutura geral dos vasos sanguíneos ([www.infovisual.info/03/061\\_en.html](http://www.infovisual.info/03/061_en.html))

A presença de microvasos bem definidos na polpa dental de adultos jovens, com o reconhecimento intenso da expressão do antígeno CD34 no endotélio celular, indica uma habilidade de remodelação e vasculogênese pelos vasos da polpa dental (Trubiani et al., 2004; Digka et al., 2006).

Essa habilidade de remodelação da polpa, em virtude da presença do CD34, é sustentada pelos achados de Nagatsuka et al. (2005) os quais asseguraram que vasos sanguíneos tumorais positivos para CD31, CD34 e CD105 são considerados representantes de novos vasos com forte atividade remodeladora.

Diferenças celulares entre polpas jovens e adultas velhas foram observadas, porém não houve perda de populações celulares apenas transformação das células, sendo que os corpúsculos de Weibel-Palade não apresentaram qualquer variação (Espina et al., 2003).

Corpúsculos de Weibel-Palade são organelas de armazenamento do Fator de von Willebrand (o qual funciona como um carreador do fator VIII) e são estruturas encontradas frequentemente em lesões que exibem natureza angiogênica, porquanto são considerados como marcadores de crescimento rápido de capilares sanguíneos (Abreu et al, 2003).

As alterações das funções microcirculatórias, como o fluxo de sangue, pressão intra e extra vascular, volume de sangue e permeabilidade capilar, tem importante papel nos transtornos pulpares iniciais (Iijima; Zhang, 2002).

Para Okamura et al. (1994), os capilares e as vênulas que apresentam uma maior permeabilidade recebem uma inervação mais fraca dos nervos vasomotores, e esta íntima relação entre nervos e arteríolas está relacionado a função pulpar em circunstâncias fisiológicas normais e patológicas.

É imperioso salientar que alguns métodos, os quais não são utilizados corriqueiramente, verdadeiramente apresentam potencial para a determinação do estado microcirculatório da polpa, o que realmente corresponde a vitalidade deste e de qualquer outro tecido.

A primeira menção sobre os testes que taxavam o estado circulatório pulpar remota ao ano de 1960, quando Taylor nomeou de testes fisiométricos aqueles capazes de determinar mais do que a integridade dos tecidos nervosos.

Através de testes fisiométricos é determinado o fluxo sanguíneo dos tecidos, estando estes menos sujeitos as limitações e variáveis impostas aos TSP. Dentre os utilizados para a mensuração da microcirculação pulpar foram descritos na literatura: a fotopletismografia, a termografia, a fluxometria laser Doppler, a oximetria de pulso, entre outros (Calil, 2003).

A fotometria ou fotopletismografia foi descrita por Reich em 1952 e seu mecanismo de ação consistia na mensuração do comprimento de onda que ultrapassava a estrutura dental, após a aplicação de luz na superfície do dente (Taylor, 1960).

O princípio da fotopletismografia era baseado na antiga sabença de que a Hg seletivamente absorve alguns comprimentos de onda, de maneira que se um dente com o suprimento sanguíneo intacto fosse aquecido deveria haver uma dilatação vascular e, por conseguinte, o registro através da fotocélula e do galvanômetro necessariamente marcaria um decréscimo da corrente (Upthegrove et al., 1966; Shoher et al., 1973).

Outro método fisiométrico foi testado, inicialmente sem grande sucesso, por Crandwell e Hill (1966), a termografia. Partindo do preceito de que objetos quentes emitem radiação infravermelha em proporção à sua temperatura, mensurações dessa radiação podem prover dados sobre a circulação pulpar.

As imagens termográficas são obtidas de maneira não invasiva e é altamente precisa na mensuração da temperatura da superfície corporal. Através desse método de diagnóstico, os autores Pogrel et al. (1989) demonstraram que dentes desvitalizados, seguido ao teste com frio, aqueciam de maneira mais lenta do que os dentes vitais.

A desvantagem no uso dessa técnica se dá em virtude da necessidade de isolamento do dente com lençol de borracha, necessidade de um período de aclimatação do paciente, sensibilidade do equipamento, além do que é considerada como sendo uma técnica complexa (Kells et al., 2000).

A aplicabilidade da imagem infravermelha, como em recurso semiotécnico para o diagnóstico endodôntico, analisando-se a queda de temperatura produzida pelo teste térmico com gás refrigerante, foi verificada por Elias (2008). Os resultados foram eficazes ao que se propunham, além do que não houve diferença significativa nos resultados com ou sem o uso do

lençol de borracha. Entretanto, como salientado pela autora, mais estudos são requeridos na intenção de validar e viabilizar o emprego deste método.

Também aceito como sendo um método termográfico, Howell et al. (1970) tentaram determinar a vitalidade da polpa utilizando cristais líquidos de colesterol, os quais mudavam sua coloração quando ocorria mudança de temperatura da superfície dental.

Todavia, naquele mesmo ano Brown e Goldberg demonstraram não ser significativa a diferença de temperatura entre dentes normais e despulpados, em conclusão ainda afirmaram que a maior fonte de calor advinha dos tecidos periodontais e isso determinava a temperatura da superfície dental.

A utilização dos cristais de colesterol acrescido do uso de termotransmissores na superfície dental foi um meio utilizado para a determinação da vitalidade pulpar, sendo considerado efetivo para o que se propunha (Stoops; Scoot, 1976; Banes; Hammond, 1978).

As mudanças que ocorrem no tecido pulpar com a idade afetam o suprimento de sangue para este tecido. Tal fato pode ser um fator complicador para a determinação da temperatura da superfície dental (Bernick, 1976).

Com a intenção de correlacionar os aspectos clínicos e patológicos da polpa dental Guthrie et al. (1965) reportaram um teste denominado de hemograma pulpar e, com efeito, acabou sendo considerado como um teste fisiométrico.

A coleta da primeira gota de sangue da polpa dental exposta era submetida ao laboratório para a realização do hemograma, visando à contagem de células brancas, porém não foi observada nenhuma relação entre a condição pulpar e os resultados obtidos no hemograma (Baume, 1966).

Desde 1964, quando Yeh e Cummins utilizaram a fluxometria laser Doppler (FLD) para estimar a velocidade das células vermelhas nos capilares, este aparelho tem sido adotado para mensurar o fluxo de sangue, especialmente em tecidos moles (Bystrova et al., 2001; Raamat et al., 2000; Sato et al., 2003).

A primeira descrição de sucesso envolvendo a FLD e dentes datam de 1986, quando Gazelius et al. demonstraram que este aparelho foi capaz de reconhecer nas suas leituras a oscilação regular das batidas do coração, as quais foram correlatas com a leitura simultânea através de eletrocardiograma.



De acordo com Albrecht et al. (2003) a FLD é um método óptico que permite a medição do número e da velocidade das partículas de um fluxo de fluido. Entretanto, as partículas devem ser grandes o suficiente para espalhar a luz e propiciar a detecção do sinal, mas pequenas o suficiente para seguir o fluxo fielmente.

Em casos de pulpíte aguda, na qual a permeabilidade é aumentada e a concentração de Hg é acima de 1%, o aumento do fluxo sanguíneo pulpar pode resultar no decréscimo do sinal, assim os valores dados através da FLD devem ser cuidadosamente avaliados (Vongsavan; Matthews, 1993a; Vongsavan; Matthews, 1993b).

Esse método tem sido bem documentado, porém o alto custo e as dificuldades de utilização na prática clínica são as causas do atraso na sua utilização como uma ferramenta de diagnóstico (Evan et al., 1999; Roebuck et al., 2000).

Algumas vezes, a FLD é descrita como semiquantitativa, pois o aparelho não mensura o fluxo em unidades absolutas. Além disso, alguns fatores influenciam no resultado tais como: características do feixe de laser, angulação da sonda, posição da sonda, desenho da sonda, sinais de origem não pulpar, e o tipo de dente (Jafarzadeh, 2009).

A oximetria de pulso é baseada na espectrofotometria e na fotopletismografia. Entretanto, através desse aparelho é possível determinar a taxa de pulso e a saturação de oxihemoglobina ( $HgO_2$ ) funcional presente no sangue. Essa saturação funcional significa que a Hg sem função (desoxihemoglobina [ $HgCO_2$ ] e metahemoglobina [ $HgM$ ]) não é incluída no cálculo; assim, dentre outros e por esse motivo, se diferencia das anteriores (Novametris Medical Systems Inc<sup>®</sup>).

O OP utiliza os princípios da lei de Beer-Lambert, a qual atesta que uma concentração desconhecida de soluto (Hg) dissolvida em um solvente conhecido (sangue) pode ser taxada pela absorção de luz pelo soluto (Schnapp; Cohen, 1990; Benaron et al., 1996; McMarrow; Myther, 2006).

A partir de um diodo emissor de luz (LED) dois comprimentos são medidos, em faixas vermelha ( $\pm 640\text{nm}$ ) e infravermelha (900 – 940nm). Essa luz é recebida por um fotodetector, sendo que a mudança pulsátil no volume de sangue causa mudanças periódicas na quantidade das duas luzes absorvidas pelo leito vascular antes de alcançar o detector. A relação entre as mudanças pulsáteis na absorção das luzes é taxada pelo aparelho e junto com as curvas de absorção de  $\text{HbO}_2$  e  $\text{HbCO}_2$  conhecidas é determinado a tensão de oxigênio ( $\%\text{SpO}_2$ ) (Alexander, 1989; Bowes, 1989; Salyer, 2003).

No uso médico, Bennett e Kinnear (1999) chamaram o OP de “sleep on the cheap”<sup>\*</sup> porque ele gera dados significantes a um baixo custo. Entretanto, na odontologia seu uso não é completamente o mesmo que na medicina, o que para os autores Oikarinen et al. (1996) se devia a algumas limitações inerentes ao aparelho.

Essas limitações poderiam ser intrínsecas, as quais incluíam o excessivo fluxo de  $\text{CO}_2$  no sangue interferindo com os valores de  $\text{HbCO}_2$ , pacientes com baixa perfusão, hemoglobinemias, vasoconstrição, hipotensão, ou extrínsecas, como esmaltes de unha escuros interferindo nas leituras digitais, interferências da luz do ambiente, da movimentação do paciente e da sonda em razão das características anatômicas dos dentes (Schnetter; Wallace, 1991; Gandy, 1995; Petterson et al., 2007).

Os diferentes tipos de testes pulpares, sensoriais ou fisiométricos, apresentam limitações, porém, claramente desempenham uma função primordial no diagnóstico oral. Dentre os métodos disponíveis, a oximetria de pulso é uma possibilidade real para ser utilizada clinicamente na endodontia, uma vez que a  $\text{SpO}_2$  do tecido é detectada por esse aparelho determinando a vitalidade do tecido.

Kahan et al. (1996) salientaram que a precisão de um aparelho comercial disponível com a sonda modificada, pelos mesmos, não pode ser considerada como tendo valores diagnósticos confiáveis.

Comparando a acurácia do OP com sonda modificada, TSP com frio e teste elétrico foi encontrado que a probabilidade de resultados negativos aos testes (indicando vitalidade pulpar) foi de 100%, 81% e 74%, respectivamente. Enquanto que, a probabilidade de resultados positivos (indicando necrose

<sup>\*</sup>“Sleep on the cheap” – “sonho barato” (tradução livre)

pulpar) foi de 95% para o OP, 92% para o TSP com frio e 91% para o teste elétrico (Gopikrishna et al., 2007a).

A customização da sonda do OP realizada por Gopikrishna et al. (2007b) demonstrou uma maior sensibilidade e capacidade para se sobrepor ao TSP com frio e ao teste elétrico, por isso, asseveraram os autores que este é um método seguro e confiável para identificar dentes desvitalizados, recentemente traumatizados.

Visando o estabelecimento de parâmetros para a utilização do OP como teste de vitalidade pulpar, Calil (2003) avaliou os níveis de %SpO<sub>2</sub> obtidos entre os dentes clinicamente sem alteração inflamatória e comparou-os aos níveis obtidos do dedo indicador dos mesmos pacientes. O autor verificou uma correlação entre o nível de oxigenação sanguínea obtido do dedo indicador do paciente e dentes testado. Aliás, observou ainda, a não ocorrência de diferença estatisticamente significativa entre o nível de oxigenação sanguínea obtida em dentes incisivos e caninos superiores.

As similaridades entre os valores obtidos no dedo e no dente validam o OP como um método confiável no diagnóstico da vitalidade pulpar, principalmente em dentes traumatizados, bem como apresenta potencial para a análise do estágio de processos patológicos da polpa (Schnetter, Wallace, 1991).

Baseado nessa correlação (dedo-dente), Natrielli (2009) conseguiu determinar as médias de %SpO<sub>2</sub> em três situações clínicas distintas, a saber: dentes com alteração inflamatória reversível (média de 87.1%); alteração inflamatória irreversível (82.4%) e dentes com necrose pulpar (74.2%).

Pelo monitoramento das mudanças de %SpO<sub>2</sub>, o OP pode ser capaz de detectar inflamação pulpar ou necrose parcial em dentes que ainda respondem sensivelmente a outros testes (Goho, 1999; Rajkuman et al., 2006; Calil et al., 2008).

Para o OP ser preciso é necessário um fluxo sanguíneo arterial normal. Quando esse fluxo é baixo, as mensurações não são obtidas e, isso pode ocorrer, durante a hipovolemia, hipotermia ou vasoconstrição periférica intensa (Wilson, Shapiro, 2001).

Conforme Plakova (1966) vários processos patológicos podem influenciar na sensibilidade dos nervos pulpaes; frente a isto, Reiss e Furedi (1933) sugeriram uma maior resistência das fibras às afecções patológicas. Porém, em 1970, Mullaney et al. concluíram que era improvável que as fibras nervosas pulpaes resistissem à necrose como especulado no passado.

Seguido ao trauma, a vitalidade pulpar pode existir sem a viabilidade do suprimento nervoso, todavia, o dente vital não responderá ao estímulo sensorial. Para Bhaskar e Rappaport (1973) isto ocorre porque diferentemente dos vasos, os nervos são esticados e mais capazes de injúria em decorrência de um trauma.

A vitalidade e manutenção do suprimento vascular posterior ao trauma dental podem ocorrer porque este permanece intacto ou passa por um processo de arterogênese e vasculogênese, iniciando a formação de novos vasos em um ambiente de baixa  $SpO_2$ , sendo o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) considerado a citocina vital (Lin et al., 2008).

Em sendo assim, o OP é especialmente aplicável em casos de traumatismos dentários recentes, nos quais a parestesia nervosa temporária reduz a efetividade e a confiabilidade dos testes de sensibilidade (Gopikrishna et al., 2007a).

A falta de resposta neural nem sempre indica morte pulpar. Essa falta de correspondência é quase sempre vista em casos de trauma, tal método [oximetria de pulso] poderia levar a um diagnóstico objetivo e imediato da integridade vascular sem induzir estimulação dolorosa (Schnetter; Wallace, 1991).

Intentando determinar a vitalidade de dentes que haviam sofrido luxação lateral e não respondiam ao teste com gás refrigerante, após duas semanas do trauma, Abrão (2006) analisou os valores de  $%SpO_2$  em três períodos diferentes. Os resultados obtidos demonstraram a correlação entre os níveis de  $%SpO_2$  mensurados no dedo, no dente traumatizado e no dente controle. Dos 59 dentes traumatizados analisados apenas 8 dentes não acusaram leitura inicialmente. Decorridos 30 dias, um dos dentes antes sem leitura apresentou restabelecimento de condutibilidade sanguínea gerando valores de  $%SpO_2$  e, ao final de 60 dias, apenas 10 dentes não apresentavam vitalidade pulpar, a qual foi comprovada quando instaurado o tratamento endodôntico.

Neste momento é válido ressaltar que a RT, bem como um trauma dental, pode causar alterações microcirculatórias, tendo em vista que a radiação ionizante motiva, geralmente sobre os tecidos, injúrias de ordem química. As alterações vasculares na polpa dental, contínuas ou transitórias, são ocasionadas por inúmeros fatores e, quanto a possíveis processos de recondutibilidade sanguínea, tem-se estudado os casos de traumatismo dentário, comumente decorrentes de uma injúria física mecânica.

Os primeiros pesquisadores a mencionarem os efeitos da radiação no desenvolvimento dentário foi Tribondeau e Recannier, em 1905, quando irradiaram pele e maxila de gatos (Esteves, 2002).

Para Kimmeldorf et al. (1963) o dente era mais radiosensível durante o primeiro período do seu desenvolvimento, sendo os odontoblastos maduros relativamente mais resistentes à radiação.

A função secretora diminuída das células odontoblásticas, de acordo com Baker (1982) poderia estar relacionada com a obliteração dos vasos pulpares, o que é rotineiramente observado em tecidos irradiados.

Grötz et al. (2001) afirmaram que ocorre uma rápida destruição dos tecidos duros dentais em decorrência da RT e após os primeiros dias que se seguiram do tratamento,  $\frac{1}{3}$  dos pacientes relataram hipersensibilidade fato que poderia estar relacionado a uma hiperemia pulpar. Contudo, valendo-se apenas de observações clínicas, Schüle (1967) afirmou que a hipersensibilidade dental após a RT desaparecia sem a necessidade de intervenção endodôntica.

A injúria vascular é um mediador dos danos nos tecidos normais e os dados indicam que parte da radiação induz efeitos terapêuticos, bem como pode ser a base das mudanças vasculares (Denekamp, 1990). Todavia, a lesão celular produzida pela radiação ionizante depende da presença de  $O_2$  nos tecidos no momento da exposição (Bean et al., 1972).

As mudanças provocadas pela radiação nos tecidos ósseos e vasculares da mandíbula em pacientes tratados de câncer (CA) oral foram avaliadas, baseadas no sangramento durante o acesso endodôntico, e os resultados indicaram sérios danos sobre a vitalidade pulpar (Kotirant et al., 2004).

A polpa de dentes de macacos submetidos à radiação com cobalto<sup>60</sup> ( $Co^{60}$ ) não apresentou diferença entre os tecidos pulpares irradiados e não irradiados, o que implicaria dizer que ocorre uma resistência da polpa frente à

radiação ionizante devido a proteção exercida pelo esmalte, cimento e dentina (Hutton et al., 1974; Nickens et al., 1977).

As mudanças no osso exposto as altas dose de radiação levam a atrofia do endóstio e perióstio, com redução significativa no número de osteoclastos e osteoblastos. Sobre os dentes, os dados disponíveis são mínimos, mas a polpa dental parece sofrer um decréscimo na sua vascularização, com fibrose e atrofia (Shenoy et al., 2007).

Vier-Pelisser et al. (2007) avaliaram os efeitos primários e tardios da radiação com  $Co^{60}$  em polpa de dentes de ratos, fracionadas a 200cGy/dia por 30 dias. Em nenhum grupo se observou reação inflamatória ou modificações da MEC; o conteúdo de colágeno também não apresentou mudanças significativas como resultado do tratamento; alterações nucleares mais significativas foram observadas como efeito primário. Em conclusão, os autores afirmaram que as células pulpares são modificadas em consequência da RT, entretanto, isso poderia ser transitório, já que as mudanças observadas no grupo sacrificado um mês após o final da RT foram menos significativas quando comparado ao grupo sacrificado no final dos 30 dias de radiação.

Em 2004, Pistóia et al. aventaram a possibilidade de danos no leito vascular gerarem uma incapacidade de reação óssea normal frente à infecção, haja vista esse osso se encontrar hipóxico, hipovascular e hipocelular. Aliás, segundo os autores, o dano vascular poderia resultar em endarterite progressiva, como efeito tardio da radiação.

Hellman (1993) sugeriu que os efeitos tardios são resultados de manifestações progressivas, radioinduzindo injúrias em células parenquimais. Além disso, a irradiação provoca efeitos adversos na vasculatura e, através de evidências histológicas e ultraestruturais, foi verificado um padrão geral de mudanças vasculares em tecidos normais irradiados (Law, 1981).

Dados publicados por Knowles et al. (1986) indicaram que as taxas e a nutrição pelo fluxo sanguíneo estavam relacionadas ao tempo de tratamento, e ainda os neurônios pareciam ser relativamente radorresistentes. Além disso, ocorreu uma diminuição imediata de sensibilidade dos dentes mandibulares, mesmo os distantes e fora do campo de irradiação.

Em decorrência dos relatos de hipersensibilidade e, posteriormente, perda de sensibilidade pulpar, apresentados por pacientes submetidos à RT,

Rodrigues e Franzi (2007) avaliaram as respostas pulpares ao TSP de pacientes irradiados e não irradiados. Concluíram os autores que existe diferença significativa entre os dois grupos com relação as respostas negativas apresentadas, sendo o grupo dos pacientes irradiados menos responsivos ao TSP.

Pacientes portadores de CA de cabeça e pescoço apresentaram alterações metaplásicas, com fibrose e degeneração hialina como consequência ao tratamento radioterápico (Anneroth et al., 1985). E para os autores Mathes e Alexander (1996) o aumento da fibrose e a diminuição da vasculatura são efeitos tardios da RT.

A extensão dos danos ao tecido é dependente da média e dose de radiação, da radiosensibilidade de um órgão em particular e do tipo celular. O endotélio, tecido hematopoiético, gônadas e trato gastrointestinal são altamente sensíveis, enquanto que osso, músculo e nervos periféricos são relativamente radorresistentes à injúria produzida por radiação (Quarmby et al., 1999).

O leito vascular, quando próximo ou dentro do campo de radiação, tem seu fluxo circulatório alterado e a diminuição deste fluxo leva à inibição das funções das fibras mielínicas em razão da anóxia provocada (Kim, 1990; Ahlquist; Frazén, 1999).

Hashmonai et al. (1988) afirmaram que artérias maiores e menores podem ser afetadas dentro do campo de radiação, com comprometimento da circulação colateral, enquanto que os vasos fora do campo permanecem normais (CA de mama). Salientaram também que ocorrem danos severos aos tecidos ao redor dos vasos da região irradiada.

Mudanças arterioscleróticas são limitadas ao campo de irradiação. Morbidade ou mortalidade associada com a ruptura da carótida, seguida de RT e dissecação radical cervical não foi observada. Tais achados podem ser dose relativos e, a oclusão ou entupimento da artéria carótida, pode ser silenciosa se houver uma boa circulação colateral (Silverberg et al., 1978).

Dib et al. (2000) citaram, porém sem comprovar suas afirmações, que algumas manifestações clínicas pulpares apresentam evidências de alterações vasculares, como o aumento da permeabilidade capilar e congestão dos vasos sanguíneos, associados à diminuição da reprodução tecidual normal.

Um estudo realizado em células endoteliais da vesícula de ratos, os quais foram irradiados, evidenciou em seis horas a vasodilatação dos capilares similar a um quadro agudo de inflamação. Contudo, os autores Abbas et al. (1990) asseguraram que seus achados eram sugestivos de um eritema transitório e ainda, mudanças ultraestruturais associadas as mudanças físicas não deflagraram morte endotelial em larga escala, porém a capacidade funcional dos vasos era alterada.

Seguindo a irradiação da pele de ratos, um aumento significativo no rolamento e adesão leucocitária ao endotélio foi observado. A quantificação de rolamento, adesão e migração de leucócitos mostrou que a radiação aumenta a regulação destes três fatores (Wu et al., 1994; Kimura et al., 1995; Panes et al., 1995).

Hallahan et al. (1995) reportaram que a expressão da molécula de adesão E-selectina radioinduzida ocorre em células endoteliais, *in vitro* e *in vivo*, sendo o aumento desta expressão dose dependente.

A necrose ou a fibrose de tecidos normais pode ser uma séria complicação tardia da RT, mas o processo que leva a tais ocorrências ainda não é claro. Tecidos normais expostos à radiação ionizante se tornam infiltrados com leucócitos e, tais observações implicam indiretamente que a infiltração leucocitária em tecidos irradiados pode causar danos às células parenquimais, disfunção em órgãos e aumentar a demanda para regeneração tecidual, assim acelerando eventuais falhas teciduais (Quarmby et al., 1999).

Aproximadamente seis meses após a RT, os capilares podem começar uma proliferação anormal de células endoteliais resultando em protrusão para dentro do lúmen, a ponto de obliterar o vaso (Hopewell, 1974).

As células endoteliais são provavelmente os elementos mais radiosensíveis dos tecidos mesenquimais e os efeitos da irradiação incluem: degeneração das células vasculares, vasoconstrição e formação de trombos. Dentro da árvore vascular, a radiação na maioria das vezes causa injúria em capilares, sinusóides e pequenas artérias; enquanto que tais injúrias são menos observadas nas veias (Fajardo; Berthrong, 1988).

Células endoteliais de tecidos tumorais e tecidos normais são afetadas pela radiação ionizante e após a RT ocorre a obstrução de pequenos vasos, em virtude da formação de trombos (Smith et al., 1989).



Visando determinar se a radiação pode causar mudanças na expressão de genes, os quais podem promover a formação de trombos nas veias, os autores Halle et al. (2010) acharam uma resposta inflamatória aguda com ativação e sustentação da expressão PAI-1, sugerindo que isso pode explicar os efeitos adversos observados anos após a RT, como por exemplo, a oclusão microvascular.

Análises feitas em pulmões irradiados mostraram que os níveis de HIF-1 $\alpha$  ao lado do estresse oxidativo, da hipóxia tecidual e do acúmulo de macrófagos, são consistentes com uma resposta inflamatória. Suportando a hipótese de que o estresse oxidativo e a hipóxia tecidual servem de gatilho para a atividade do HIF-1 $\alpha$ , relacionado a inflamação, angiogênese e fibrose induzida por radiação (Rabbani et al., 2010).

Acorde Backer e Krochak (1989) os efeitos degenerativos podem ser vistos apenas em grandes vasos, como artérias e arteríolas exibindo mudanças, incluindo a deposição de colágeno, na túnica íntima e média, resultando no estreitamento da parede do vaso e redução do diâmetro do lúmen.

Considerando a prevalência de terapia oncológica, relativamente, poucos casos de estreitamento ou oclusão dentro do campo de tratamento de radiação terapêutica foram notados e, os casos em que se observou oclusão estavam relacionados a grandes vasos (St Louis et al., 1974; Fajardo; Lee, 1975; Comony; Kellermeyer, 1975).

Experimentalmente, foi demonstrado por Lindsay et al. (1962a,b) que a RT pode afetar a elasticidade das artérias, levando a arterosclerose por entupimento ou oclusão. Entretanto, microscopicamente as lesões produzidas foram similares as vistas em pacientes não irradiados (Smit-Sibinga, 1973).

O desenvolvimento da oclusão plaquetária ou trombo pode ocorrer em razão da tendência das plaquetas em aderir a MEC exposta, seguindo a desnudação das células endoteliais (Verheij et al., 1994).

As morbidades causadas pela RT para neoplasias malignas de cabeça e pescoço são variáveis e dependentes da região irradiada, da média de radiação absorvida e, da resposta biológica individual de cada paciente. O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo mais comumente encontrado e os sítios

de maior incidência são a região tonsilar, a língua e o assoalho bucal (Regezi et al., 1976).

A RT induz alterações e alguns de seus efeitos são transitórios. Os resultados primários da radiação são a xerostomia, a cárie de radiação e a hipersensibilidade dental, porém faltam estudos mais específicos para averiguar os danos sobre os tecidos pulpares (De Moor, 2000).

A região de cabeça e pescoço é composta por inúmeras estruturas e cada uma apresenta resposta inerente à dose de radiação recebida. Ainda assim, são extremamente limitados e escassos os estudos relacionados às alterações circulatórias sobre a polpa dental causada pela RT (Cooper et al., 1995).

Kielbassa et al. (1995) demonstraram a efetividade do tratamento endodôntico realizado em uma criança de 9 anos portadora de um CA e apresentaram, através de releituras, o índice de sucesso de tratamentos endodônticos empregados em animais e em pacientes irradiados ( $\pm 18\%$  – 100%) salientando não ter ocorrido, em nenhum dos casos, o desencadeamento da osteorradionecrose.

Tentando desmistificar o princípio de que “para prevenir a necrose dos maxilares deve ser feita a exodontia preventiva antes da RT”, Matson et al. (1978) realizaram tratamentos endodônticos em macacos, nos quais haviam induzido a formação de lesão apical, posterior ao recebimento de doses terapêuticas com  $\text{Co}^{60}$ , e radiograficamente observaram tendência definitiva à reparação.

Adicionalmente, o risco de deteriorização dental tem um início repentino e a osteorradionecrose é uma constante ameaça, sendo a terapia endodôntica, ainda hoje, uma ferramenta importante na estratégia de evitar a perda de dentes em pacientes irradiados (Kielbassa et al., 2006).

Em vista da literatura, pode-se observar que existem inúmeros estudos, contraditórios, relatando as possíveis alterações sofridas pela vasculatura frente à radiação ionizante, estas que podem ser de ordem estrutural, ultraestrutural ou mesmo funcional. Todavia, fica evidente a falta de estudos mais precisos no que diz respeito a microcirculação da polpa dental; em sendo assim, descrições mais detalhadas são requeridas, uma vez que o tratamento endodôntico evita “mutilações” (causada pela extração dental) e abre novas

possibilidades terapêuticas, tendo em vista as perspectivas atuais de revascularização e organogênese dental.

### 3 PROPOSIÇÃO

A literatura pertinente ao assunto de microcirculação pulpar em pacientes irradiados não é muito rica. Visando a multidisciplinaridade no manejo de pacientes portadores de tumor maligno intraoral e de orofaringe, justifica-se este estudo uma vez que as mensurações do fluxo sanguíneo pulpar, valendo-se da oximetria de pulso, podem determinar a viabilidade deste tecido em pacientes pré, trans e pós-radioterapia e auxiliar na abordagem terapêutica.

Neste sentido, o propósito desta pesquisa é determinar os níveis de saturação de oxigênio da polpa dental, através de mensurações em pacientes anteriormente a submissão à RT, em pacientes trans-RT com dose de radiação variando entre 30Gy – 35Gy, em pacientes trans-RT com dose de radiação variando entre 60Gy – 70Gy e em pacientes pós-RT, oscilando entre 4 – 5 meses após o início da terapia radioterápica.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Este estudo foi realizado no âmbito do Hospital Antônio Cândido de Camargo (A.C. Camargo), em 20 pacientes portadores de tumor maligno intraoral e de orofaringe, de ambos os sexos, com faixa etária entre 35 e 55 anos, dos quais foram selecionados 40 dentes, sendo 2 dentes de cada paciente (anteriores superiores e/ou inferiores).

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critério de elegibilidade os pacientes deveriam consentir participar da pesquisa, os dentes selecionados deveriam apresentar clinicamente coroas íntegras ou com restaurações de diâmetro não maior que 2mm, localizadas em regiões distantes daquelas onde seriam realizados os testes de vitalidade.

### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes sindrômicos, dentes que apresentavam qualquer relato de sintomatologia dolorosa, dentes com história de traumatismo dentário, bem como aqueles com processos cariosos ou alteração cromática da coroa dentária; alterações periodontais com presença de bolsa profunda, edema ou mobilidade acentuada e dentes que apresentavam sensibilidade dolorosa à palpação apical, e à percussão vertical ou horizontal.

#### 4.4 COLETA DOS DADOS (ANAMNESE E EXAME CLÍNICO INTRAORAL)

A seleção dos casos foi iniciada com a coleta dos dados pessoais referentes a cada paciente, em ficha apropriada à coleta das respostas referentes aos testes pulpares, fisiométrico e de sensibilidade pulpar (gás refrigerante propano e butano Endo Frost - Roeko<sup>®</sup>- Langeau- Alemanha) onde foi anotado: data, nome, idade, sexo, dentes que foram examinados e os resultados obtidos (Apêndice A).

O exame radiográfico foi realizado através de radiografias panorâmicas e observado com lupa 10x, e os dentes selecionados pela análise clínica não deveriam apresentar processos degenerativos ou reabsortivos na câmara pulpar ou canal radicular, rompimento da lâmina dura, espessamento do espaço pericementário ou alterações periapicais como rarefação ou condensação óssea.

#### 4.5 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Tempo I = 20 pacientes portadores de tumor maligno intraoral ou de orofaringe, que iriam se submeter à radiação ionizante.

Tempo II = 20 pacientes (os mesmos) portadores de tumor maligno intraoral ou de orofaringe, submetidos ao tratamento radioterápico com dose de radiação variando entre 30Gy e 35Gy (equivalente a metade do tratamento).

Tempo III = 20 pacientes (os mesmos) portadores de tumor maligno intraoral ou de orofaringe, submetidos ao tratamento radioterápico com dose de radiação variando entre 60Gy e 70Gy (equivalente ao final do tratamento).

Tempo IV = 20 pacientes (os mesmos), que eram ou ainda continuavam, portadores de tumor maligno intraoral ou de orofaringe, submetidos ao tratamento radioterápico, entre 120-150 dias após o início da terapia.

#### 4.6 EXPERIMENTO

As mensurações foram realizadas, inicialmente, no dedo indicador do paciente através da utilização do aparelho Oxygraph (System Partner®), o qual possui um sensor em “Y” (Figura 4.1) desenvolvido por Calil (2003), sendo os dados anotados em ficha apropriada (Apêndice B).

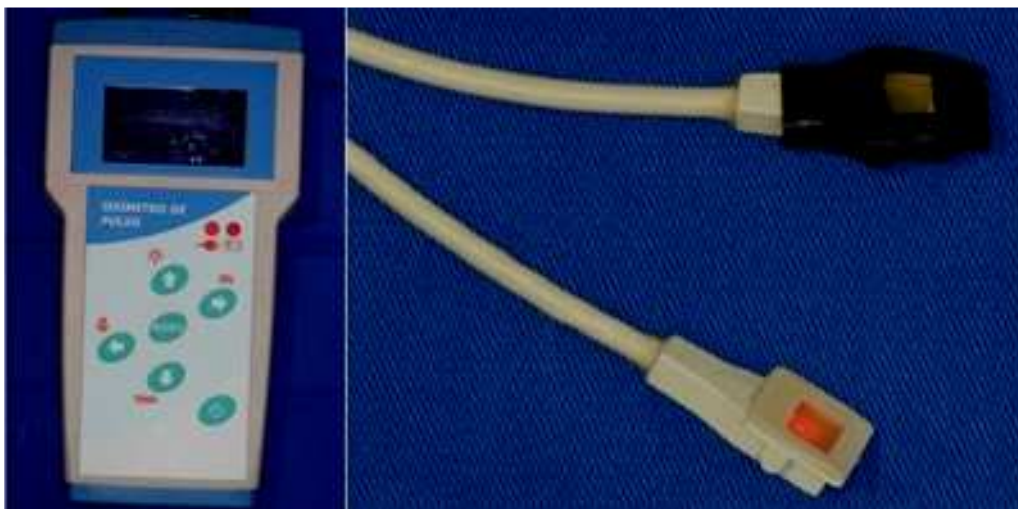


Figura 4.1 – Aparelho de oximetria de pulso e o sensor modificado em “Y”

Após esse procedimento, foram realizadas as mensurações nos dois dentes selecionados, no mesmo paciente, sendo o quadrante submetido a isolamento relativo com roletes de algodão e presença do sugador de saliva. O sensor é especialmente adaptado para o uso odontológico, posicionado na face vestibular (diodo emissor) e palatina (diodo receptor), obedecendo-se o paralelismo entre os dois diodos.

Os pacientes foram agendados para uma nova leitura quando a dose de radiação recebida estava variando entre 30Gy e 35Gy. A terceira leitura quando a dose de radiação recebida estava entre as faixas de 60Gy e 70Gy e, por fim, a última leitura foi realizada quando todos os pacientes tiveram completado, 4 – 5 meses do início da oncoterapia, respeitando o início de

tratamento de cada paciente. Em todas as ocasiões, todos os exames foram repetidos conforme já descrito.

#### 4.7 ANÁLISES DOS DADOS

Os dados obtidos pelo oxímetro de pulso, nos quatro períodos foram tabulados e submetidos à análise estatística. Por serem dados vinculados, foi empregado para a análise da %SpO<sub>2</sub> o teste paramétrico Teste *t* de Student; para as respostas ao TSP foi empregado o Teste de Cochran; e para a comparação das respostas da %SpO<sub>2</sub> pulpar, valendo-se do emprego de dois diferentes aparelhos de oncoterapia (3DRT e IMRT), foi utilizado o Teste *t* de Student, para dados não vinculados.



## 5 RESULTADOS

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, foram seguidos os princípios éticos da Resolução nº 196/1996 com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob o Protocolo 29/08 concedido pela FOU SP (Anexo A), bem como pela aprovação da Solicitação de Pesquisa concedida pelo Departamento de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo (Anexo B).

Para responder aos objetivos do estudo, foram descritas as taxas da %SpO<sub>2</sub> dos dedos e dos dentes, de cada elemento dental, analisado (Apêndice C) e, frente aos dados obtidos, os resultados foram calculados com o uso do teste *t* de Student, através do software estatístico BioEstat<sup>®</sup>3.0.

No comparativo entre as %SpO<sub>2</sub> (dedos-dentes) nos quatro tempos experimentais, o teste *t* de Student ( $t=7.3950$  [tempo I];  $t=16.5784$  [tempo II];  $t=23.0673$  [tempo III];  $t=26.8740$  [tempo IV]) mostrou haver diferença estatisticamente significativa, conforme as médias apresentadas na tabela 5.1, sendo que os dentes apresentaram uma menor taxa de oxigenação comparada às dos dedos ( $p \leq 0.01$ ).

Tabela 5.1 – Média de idade dos pacientes e média das taxas de %SpO<sub>2</sub> dos dedos e dos dentes de acordo com os quatro tempos experimentais

Idade	Dedo %SpO <sub>2</sub> Tempo I	Dente %SpO <sub>2</sub> Tempo I	Dedo %SpO <sub>2</sub> Tempo II	Dente %SpO <sub>2</sub> Tempo II	Dedo %SpO <sub>2</sub> Tempo III	Dente %SpO <sub>2</sub> Tempo III	Dedo %SpO <sub>2</sub> Tempo IV	Dente %SpO <sub>2</sub> Tempo IV
<i>Média</i>	47.2	95%	94%	83%	94%	77%	95%	85%

\* Teste *t* de Student  $p \leq 0.01$

No gráfico 5.1 são demonstradas as oscilações da %SpO<sub>2</sub> da polpa dental dos pacientes antes da RT; durante a RT com doses entre 30Gy – 35Gy; na fase final da RT com dose entre 60Gy – 70Gy; e entre 4 – 5 meses posteriores ao início da RT. O gráfico 5.2 ilustra as variações dessas %SpO<sub>2</sub> antes e depois da RT.

Como pode ser observado no apêndice C, no Tempo I a %SpO<sub>2</sub> máxima encontrada no dente foi de 94% e a mínima de 91%. No Tempo II e IV, a máxima e mínima mostraram-se bem próximas, sendo as máximas 90% e 91%, respectivamente e, a mínima no Tempo II igual a 74% enquanto que no Tempo IV foi de 79%. O Tempo III apresentou as mais baixas %SpO<sub>2</sub>, tanto a máxima (86%) quanto a mínima (70%), de toda a pesquisa.

Assim, na comparação entre as %SpO<sub>2</sub> pulpar (dentes-dentes) foi observado através do teste *t* de Student diferença estatisticamente significativa quando comparado o Tempo I com todos os demais tempos experimentais ( $p \leq 0.01$ ); logo, ficam evidentes que as taxas de %SpO<sub>2</sub> antes da RT são maiores do que àquelas obtidas no período trans e pós RT. O Tempo III demonstrou diferença estatística significativa quando comparado ao Tempo II e IV ( $p \leq 0.01$ ), o que implica dizer que entre doses de 60Gy – 70Gy de radiação têm-se a menor taxa de %SpO<sub>2</sub> no tecido pulpar. E, entre os Tempos II e IV não houve diferença estatística significativa, Assim é plausível afirmar que entre 4 - 5 meses após o início da RT, os valores da %SpO<sub>2</sub> voltam a ficar próximos aos obtidos quando a dose de radiação variava entre 30Gy – 35Gy.

Para comparar as respostas ao TSP com frio foi empregado o teste de Cochran, o qual exibiu um valor estatisticamente significativo ( $p=0.0000$ ). Mostrando que as respostas favoráveis ao TSP diferiram em cada tempo analisado (Tabela 5.2), não havendo, portanto, uniformidade sobre o assunto objeto da pesquisa.

Tabela 5.2 – Porcentagem das respostas positivas aos TSP com frio nos quatro tempos

	Resposta + TSP			
	Tempo I	Tempo II	Tempo III	Tempo IV
Média	100%	23%	0%	0%

\*Teste de Cochran  $p=0.0000$

Dos 40 dentes responsivos ao TSP com gás refrigerante no Tempo I, apenas 9 dentes continuaram a responder positivamente ao teste com frio no

segundo tempo experimental, no qual as doses de radiação estavam entre 30Gy – 35Gy. Houve ausência total de resposta nos dois últimos tempos (III e IV) conforme a tabela apresentada no apêndice D.

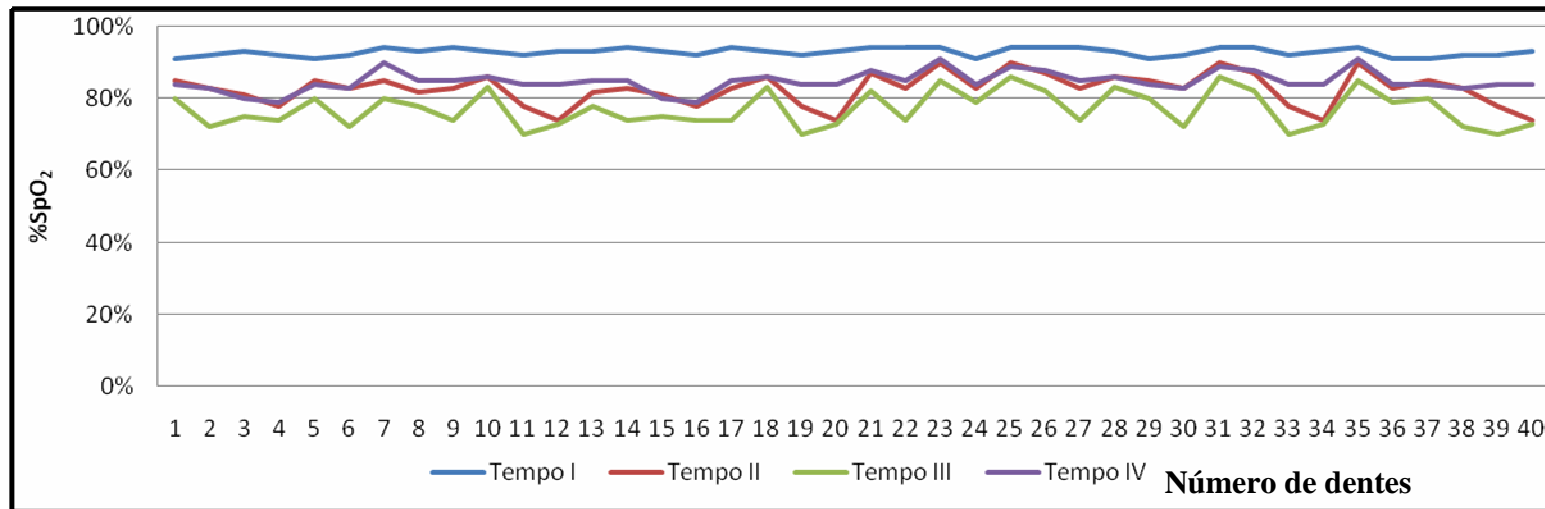


Gráfico 5.1 – Percentuais da %SpO<sub>2</sub> pulpar durante os quatro tempos experimentais

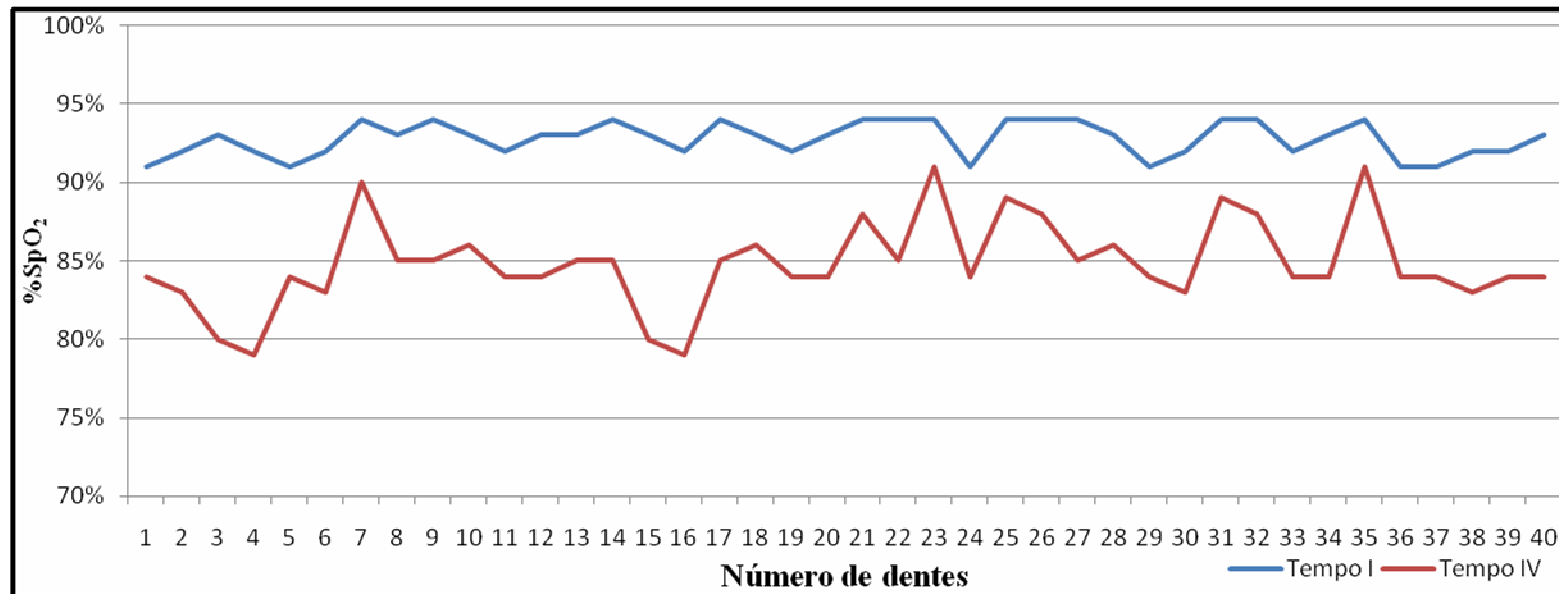


Gráfico 5.2 – Taxa da %SpO<sub>2</sub> pulpar obtida no Tempo I e Tempo IV

## 6 DISCUSSÃO

O CA pode ser visto como uma consequência de alterações moleculares que conferem à célula modificações em seu comportamento e resultam em alterações na fisiologia celular, que em última instância, são responsáveis pela biologia do CA. Sendo este processo de múltiplos passos e vias descrito frequentemente como evolução somática e, na tentativa de debelar a célula tumoral, alguns meios terapêuticos podem ser empregados, dentre eles, a RT externa.

Com os avanços conseguidos pela engenharia da radiação, o índice de sobrevida dos pacientes aumentou e, por conseguinte, o estudo minucioso da fisiologia humana e celular tumoral é de suma importância, especialmente para a ciência endodôntica, em razão da sua capacidade de atender as exigências que alicerçam os conceitos de multidisciplinaridade.

A utilização do OP como uma ferramenta objetiva para a determinação da vitalidade do tecido pulpar já se mostrou bastante efetiva e segura, principalmente, em casos relacionados a traumatismos dentários como descrito e demonstrado por Schnetter e Wallace (1991); Abrão (2006) e Gopikrishna et al. (2007a). De maneira que, muito semelhante ao que ocorre nestes casos, os pacientes submetidos ao tratamento oncológico, através de RT externa, tem geradas injúrias químicas, as quais podem comprometer os tecidos saudáveis e, possivelmente, acarretar alterações microcirculatórias.

Para o correto funcionamento do OP é imperioso haver um fluxo sanguíneo arterial normal, pois em quadros de hipovolemia, hipotermia ou vasoconstrição periférica intensa, as mensurações não podem ser obtidas (Wilson; Shapiro, 2001). Resalta-se aqui que outra complicação para a utilização do OP, como ferramenta de diagnóstico do *status* pulpar, seria em virtude de suas características, desenvolvido em princípio, somente para ser usado em tecidos moles.

Entretanto, na endodontia seu uso é o inverso do preconizado pelos fabricantes, já que sua utilização é feita sobre tecidos duros. Mas, para diminuir essa limitação inerente ao aparelho, alguns autores realizaram mudanças nas

sondas do aparelho (Calil, 2003; Gopikrishna et al., 2007<sup>a</sup>; Gopikrishna et al., 2007b).

Conforme já demonstrado por Calil et al. (2008) e, corroborado pelos dados obtidos neste estudo, não foi percebida ocorrência de diferença estatisticamente significativa entre o nível de oxigenação sanguínea obtida em dentes incisivos e caninos. E com relação aos achados dos autores supracitados, estes asseguram a acurácia da sonda modificada e garantem o estabelecimento de parâmetros entre as taxas de %SpO<sub>2</sub> do dedo com as do dente.

Não obstante, alguns autores afirmaram que seria possível através do OP determinar os estágios de processos patológicos do tecido pulpar (Schnetter; Wallece, 1991; Goho, 1999; Rajkuman et al., 2008 e Calil et al., 2008). Em sendo assim, Natrielli (2009), utilizando a sonda modificada por Calil (2003), foi capaz de estabelecer as taxas de %SpO<sub>2</sub> para as alterações inflamatórias pulpares.

Da mesma forma e utilizando o sensor modificado por Calil, foi possível determinar as %SpO<sub>2</sub> do tecido pulpar em pacientes portadores de tumor maligno intraoral e de orofaringe.

Devido à escassez de trabalhos intentando avaliar o tecido pulpar frente à RT, tendo esta afirmação o respaldo dos autores Shenoy et al. (2007), os quais afirmam que os dados disponíveis sobre os dentes são mínimos e, de maneira hipotética, ainda relatam que a polpa dental parece sofrer um decréscimo na sua vascularização, é infinitamente viável a realização desta pesquisa.

De fato, a hipótese dos autores referenciados anteriormente não pode ser refutada. Pelo que foi observado neste trabalho com o OP, conforme demonstram as médias da %SpO<sub>2</sub> (93%, 83%, 77% e 85%) nos quatro tempos avaliados, respectivamente, não é incorreto afirmar que existe um decréscimo no fluxo sanguíneo pulpar, entretanto concordar com a hipótese de decréscimo na vascularização pulpar ao longo da RT é deveras prematuro.

Este decréscimo na %SpO<sub>2</sub> pode ser explicado pela formação de um quadro inflamatório no tecido pulpar. Aliás, as médias apresentadas quando comparadas às médias achadas por Natrielli (2009), claramente demonstram

que, após o início da RT, o tecido pulpar se encontrava em um estágio inflamatório.

Contudo, é inadmissível, com a média obtida no Tempo III (77%) considerar que os dentes estavam em um quadro de necrose pulpar, tomando como base os resultados de Natrielli (2009) em que a média desta afecção foi de 74.2%. Rechaça-se sobremaneira esta possibilidade, pois quando num estágio de necrose, jamais se supõe que possa ocorrer um retrocesso, voltando para um quadro de inflamação.

É oportuno neste momento, salientar que a menor média de %SpO<sub>2</sub> foi registrada quando a dose de radiação aplicada estava entre 60Gy – 70Gy. Assim, é uma possibilidade acreditar que a polpa dental entra em um quadro de inflamação apenas quando a dose de radiação atinge patamares semelhantes aos do Tempo III.

Uma explicação factível pode ser dada seguindo a sequência dos eventos inflamatórios. Em princípio há uma vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, o que caracteriza uma hiperemia ativa. Num segundo momento, ocorre retenção de células sanguíneas que causam uma desaceleração do fluxo, o que pode resultar numa estase vascular (hiperemia passiva) e, com isso, fica reduzida a quantidade de Hg circulante carreando O<sub>2</sub> e conseqüentemente a %SpO<sub>2</sub> é menor.

A possibilidade de a polpa dental ter inflamado é corroborada com observações de Abbas et al. (1990), os quais garantiram que a vasodilatação dos capilares das células endoteliais vistas na vesícula de ratos irradiados, se apresentavam de maneira muito similar a um quadro agudo de inflamação.

Parafraseando Guyton e Hall (1996) o conhecimento do macro é fundamental para o entendimento mais detalhado do microambiente, uma vez que não existem estruturas ou sistemas independentes no corpo humano.

Por isso, é oportuno lembrar que as artérias carótidas externas fornecem toda a vascularização da face, sendo a artéria maxilar um dos seus ramos, a qual está diretamente relacionada com o aporte de sangue para as estruturas bucais e o tecido pulpar (Navarro et al.,1995; Baptista-Silva, 2003; Gusmão, 2003). Outra menção que merece ser feita é com relação aos



componentes sanguíneos, principalmente os eritrócitos que são constituídos por Hg (Siqueira Jr; Dantas, 2000; Brissot; De Bels, 2006), esta que possui entre suas principais funções o carreamento de O<sub>2</sub>.

Vale destacar que em casos de inflamação aguda a permeabilidade é aumentada e a concentração de Hg também, devido o aumento do fluxo sanguíneo pulpar (Vongsavan; Matthews, 1993a,b). Após a RT, algumas manifestações clínicas pulpares evidenciaram alterações vasculares, com conseqüente congestão dos vasos sanguíneos, muito embora sem a comprovação dos autores Dib et al. (2000).

Porquanto, pode se supor que em virtude da congestão dos vasos ocorre uma isquemia, a qual implica na diminuição ou ausência de remoção de metabolitos e/ou, diminuição ou ausência de fluxo arterial. Por sinal, a isquemia pode levar a uma hipóxia tecidual.

Como se sabe, uma diminuição do fluxo sanguíneo leva à inibição das funções das fibras mielínicas em razão da anóxia provocada (Kim, 1990; Ahlquist; Frazén, 1999). Por tal motivo, é possível imaginar que as observações clínicas de Schüle (1967) sobre o desaparecimento da hipersensibilidade dental após a RT, sem a necessidade de intervenção endodôntica, ocorria em razão dessa anóxia. Sendo também, mediante o exposto, sustentável a colocação de Knowles et al. (1986) que asseguraram ocorrer uma diminuição imediata da sensibilidade dos dentes, mesmo os distantes e fora do campo de irradiação.

Em consonância com a assertiva anterior e também com os dados encontrados por Rodrigues e Franzi (2007) pode ser visto, como exposto no Apêndice D deste estudo, que realmente existe a diminuição da resposta positiva ao TSP com o frio em pacientes submetidos à RT.

Por outro lado, Grötz et al. (2001) asseguraram que nas primeiras semanas de RT ocorre um aumento da hipersensibilidade dental fato que pode estar relacionado com uma hiperemia. De certa forma, é possível esse aumento de sensibilidade podendo o mesmo, ser explicado pela dor associada às fibras C em razão da presença de mediadores inflamatórios, das mudanças no volume e fluxo vascular, e aumento da pressão como atestado por Narhi (1990), ou ainda devido a presença de neuropeptídeos (Wakisaka, 1990; De Swert; Joos, 2006).

Uma afirmação feita por Quarmby et al. (1999), indica que o endotélio e o tecido hematopoiético são altamente sensíveis, enquanto que os nervos periféricos são relativamente radioresistentes à injúria produzida por radiação e/ou são capazes de se regenerar, principalmente a VIP em colocalização com SP (Fristad et al., 1998).

Um dos poucos estudos, exclusivamente sobre as alterações provocadas pela RT no tecido pulpar, foi publicado em 1974 por Hutton et al. Três anos mais tarde, os autores Nickens et al. em concordância com os achados de Hutton et al. não observaram quaisquer diferenças entre os tecidos pulpares irradiados e não irradiados, o que implicaria dizer que existe uma proteção exercida pelo esmalte, cimento e dentina.

Em 2004, baseados no sangramento pulpar após o acesso endodôntico, os autores Kotirant et al. testificaram que a RT provoca sérios danos sobre a vitalidade pulpar, contradizendo assim os postulados de Hutton et al. e Nickens et al.

Como facilmente observável, os trabalhos existentes sobre o estado pulpar após exposição à radiação ionizante são extremamente limitados e divergentes. Para Vier-Pelisser et al. (2007) as células pulpares são modificadas em consequência ao tratamento empregado, contudo isso poderia ter um caráter transitório. Ademais, não ficou evidente qualquer alteração inflamatória ou modificação na MEC, estando em oposição aos relatos de Kotirant et al.

É importante fazer uma ressalva, os experimentos de Hutton et al. (1974) e Nickens et al. (1977) foram realizados em macacos em compensação Vier-Pelisser et al. (2007) utilizaram ratos, o que poderia, em função da espécie utilizada, gerar resultados dissonantes. Neste instante, algumas ponderações são possíveis: 1- se o crescimento dos dentes de ratos é contínuo, certamente não seria possível observar alterações inflamatórias ou modificações na MEC, levando-se em conta os tempos utilizados para o sacrifício dos animais e 2- se algumas células pulpares são alteradas apenas transitoriamente, implicaria dizer que a função secretora das células odontoblásticas como salientado por Baker (1982), não necessariamente está relacionada com a obliteração dos vasos pulpares.

Nessa altura, merece consideração que antes da RT são confeccionadas máscaras de chumbo, individualmente moldadas, para a imobilização do paciente durante as aplicações garantindo a precisão na topografia irradiada. A RT é fracionada sendo a forma clássica com doses diárias de 1,8Gy – 2,0Gy, cinco dias por semana, com dose final variando de 45Gy – 50Gy (tumor microscópico) e até 70Gy (tumor macroscópico).

Os estudos até então realizados sobre alterações (estruturais ou funcionais) no endotélio vascular e, mesmo àqueles sobre o tecido pulpar, utilizavam como fonte de radiação o Co<sup>60</sup>. Porém, atualmente, é mais comum a utilização dos aceleradores lineares de elétrons e para tal, dois tipos de aparelhos podem ser utilizados: 3DRT ou IMRT.

O 3DRT possibilita que múltiplos feixes de radiação, de intensidade uniforme, sejam conformados exatamente para o contorno da área alvo de tratamento. Já o IMRT utiliza múltiplos feixes de radiação angulares, de intensidade não uniforme, que são conformados oferecendo maior quantidade de dose à área alvo poupando tecidos normais, especialmente utilizados para os órgãos com formatos complexos e/ou regiões côncavas (Van den Steen et al., 2007).

Nessa pesquisa, todos os pacientes avaliados que se submeteram à RT, conforme pode ser observado no Apêndice B tiveram discriminado o tipo de aparelho pelo qual foram “bombardeados”. Através do Teste *t* Student, para dados não vinculados, não foi observado diferença estatisticamente significativa com relação a taxa da %SpO<sub>2</sub> pulpar (Apêndice E, F e G).

Ficou evidente neste estudo que o planejamento radioterápico leva em consideração inúmeros fatores, tais como: localização tumoral, tolerância dos tecidos vizinhos, características dos feixes de radiação, dose total, fracionamento, classificação pelo sistema TNMG, estágio tumoral, etc.

De forma que, não foi observada a existência de um padrão para a definição do tipo de aparelho em função do tipo de CA. O CEC foi o tipo mais comumente encontrado, conforme demonstrado no diagrama (Apêndice H) estando de acordo com as observações de Regezi et al. (1976) e Maurer (2008).

Inúmeros trabalhos, predominantemente em animais, e alguns em humanos foram realizados no intuito de mostrar se de fato havia alterações no

endotélio vascular. Para alguns autores as mudanças arterioscleróticas somente acontecem nos vasos que estão situados dentro do campo de radiação (Silverberg et al., 1978; Hashmonai et al., 1988).

Muito embora seja o ideal, a radiação não é capaz de atuar somente nas células endoteliais de tecidos tumorais. Então, é imperioso salientar que tecidos normais são afetados pela radiação ionizante e como consequência também se verifica um padrão geral de mudanças vasculares nesses tecidos (Law, 1981; Smith et al., 1989).

A assertiva de Fajardo e Berthrong (1988) de que as células endoteliais são provavelmente os elementos mais radiosensíveis dos tecidos parece ser corretíssima, cabendo neste ponto mais uma reflexão sobre o fato da RT ser fracionada unicamente para que o núcleo do tumor receba uma melhor irrigação, uma vez que a presença de  $O_2$  o deixa radiosensível. Logo, não seria improvável e errado dizer que a RT provoca diminuição no aporte de  $O_2$ , porque causa mudança na estrutura vascular e/ou apoptose das células do sangue.

Ora, se a lesão celular somente é produzida pela radiação ionizante na presença de  $O_2$  (Bean et al. 1972) e, entendendo-se a injúria vascular como sendo um mediador dos danos nos tecidos normais (Denekamp, 1991) poderia se afirmar neste momento que os achados de Lindsay et al. (1962a,b), Hopewell (1974), Anneroth et al. (1985) e Mathes e Alexander (1996) estão corretos. De maneira que, havendo a deposição de colágeno, estreitamento da parede vascular e diminuição do lúmen do vaso, ocorreria uma redução no fluxo sanguíneo o que, teoricamente, inviabilizaria as medições com o OP.

Contudo, como demonstrado nesta pesquisa, através das medições da %SpO<sub>2</sub> pulpar realizadas em quatro tempos distintos, os quais se somados contabilizam entre 4 – 5 meses (do início da RT até a última medição) confirmam o que já foi sugerido por outros estudos, dando conta de que tais alterações podem ser uma consequência tardia da RT (Hopewell, 1974; Pistóia et al., 2004; Halle et al., 2010).

Os efeitos tardios podem, portanto, serem manifestações progressivas, radioinduzindo injúrias em células parenquimais (Hellman, 1993), indício que encontra sustentação na descrição de Barbieri e Novaes (2006), que afirmam

que os efeitos indiretos (radiólise da água) sobre o DNA são percentualmente mais importantes do que os diretos.

Por outro lado, também poderia explicar as %SpO<sub>2</sub> obtidas (após esses quatro tempos e as doses de radiação final ( $\pm 70$ Gy)), uma possível adaptação fisiológica do organismo conforme explicado por Giargina et al. (2004), na qual a baixa concentração de O<sub>2</sub> estimula a produção de EPO e gera um aumento na produção de Hg ou também, em virtude da plasticidade exibida pelos leitos microcirculatórios que respondem as demandas fisiológicas do tecido local (Pries et al., 2005).

A propósito, se realmente ocorrer o estreitamento ou oclusão vascular impossibilitando as leituras com o OP, isso estará relacionado à injúria em grandes vasos, como salientado por St Louis et al. (1974); Fajardo e Lee (1975); e, Comony e Kellermeyer (1975)? Ou ainda pressupõe que a ausência de leitura estaria relacionada à injúria em capilares, sinusóides e pequenas artérias conforme dito por Fajardo e Berthrong (1988) e Smith et al. (1989)?

Onde quer que ocorram estas mudanças ultraestruturais associadas às mudanças físicas, para Abbas et al. (1990) não deflagram morte endotelial em larga escala, porém, a capacidade funcional dos vasos encontrar-se-á alterada.

Então, é possível intuir que em razão da capacidade funcional vascular alterada, as eventuais falhas podem se dar pelo aumento na demanda para a regeneração tecidual como salientado por Quarmby et al. Neste instante, também é plausível supor que um dos mecanismos para o desenvolvimento da oclusão plaquetária ou trombo, proposto por Verheij et al. (1994) podem ocorrer em razão da tendência das plaquetas em aderir a MEC exposta ou, não obstante, se dar pela ativação e sustentação da expressão PAI-1 induzida pela inflamação (Halle et al., 2010).

Assim como ocorre alterações vasculares estruturais nos tecidos tumorais, em função do fracionamento radioterápico, hipoteticamente, o mesmo deve ocorrer em tecidos saudáveis, resguardando-se a possibilidade de serem atingidos por menores doses de radiação. Portanto, pode haver a mesma sequência de eventos: hiperemia, inflamação vascular, isquemia e, possível, hipóxia tecidual.

Uma vez que os tecidos normais expostos à radiação ionizante se tornam infiltrados leucocitários, foi demonstrado que a adesão, rolamento e migração de leucócitos são aumentados pela RT (Wu et al., 1994; Kimura et al., 1995; Panes et al., 1995). Além disso, a expressão da molécula de adesão E-selectina ocorre em células endoteliais, sendo o aumento desta expressão dose dependente (Hallahan et al., 1995).

A polpa dental como um tecido conjuntivo frouxo especializado possui inúmeros vasos sanguíneos com características vasculares bem singulares conforme reportado por Kim (1985). Estas singularidades apresentadas pelos vasos sanguíneos da polpa dental dizem respeito somente a sua disposição espacial dentro da câmara e canais radiculares, pois Trubiani et al. (2003) e Digka et al. (2006) observaram manchamento positivo para CD34 similar aos demais vasos presentes no organismo e, seguramente, isto pode ser um indicativo da habilidade de remodelação e vasculogênese dos vasos da polpa. Fato sustentado pelos achados de Nagatsuka et al. (2005) dando conta de que vasos sanguíneos tumorais positivos para CD31, CD34 e CD105 são considerados representantes de novos vasos com forte atividade remodeladora.

Diferenças celulares entre polpas jovens e adultas velhas mostraram apenas transformação das células, sendo que os corpúsculos de Weibel-Palade não apresentaram qualquer variação (Espina et al., 2003). E esta constatação abre novas perspectivas e sinaliza à possível habilidade de vasculogênese pulpar, pois o Fator de von Willebrand é considerado como marcador de crescimento rápido de capilares sanguíneos (Abreu et al., 2003).

Frente ao exposto, não existem motivos que justifiquem ou sirvam de argumento para questionar a faixa etária analisada neste trabalho. Aliás, é oportuno relatar o caso de uma paciente de 75 anos submetida a hemimandibulectomia devido a um CEC em fossa tonsilar. Depois de 4 anos, a paciente não apresentava nenhum comprometimento vascular severo e seus dentes mandibulares permaneciam vitais (Casey; Aguirre, 1999).

As explicações para isso podem ser em virtude de anastomoses, as quais geram um fluxo retrógrado (Castelle et al., 1975; Hellem; Ostrup, 1981; Nilsson; Granstrom, 1989), ou pela angiogênese que por si só pode aumentar a severidade do processo inflamatório, aumentando na superfície do endotélio

e expressão de citocinas, moléculas de adesão e outros fatores de inflamação (Johnson et al., 1999).

Por causa do invólucro original da polpa dental num ambiente de baixa complacência, a pressão tecidual intrapulpar é de grande importância na fisiologia e patofisiologia pulpar. Rejeitada a hipótese de estrangulamento pulpar, Van Hassel (1971) asseverou que a inflamação local é acompanhada por um aumento de pressão tecidual e está ligada a alguns mecanismos de propagação.

Evidentemente, o processo inflamatório que ocorre no tecido pulpar é extremamente complexo. Mudanças inflamatórias são acompanhadas pela liberação de uma grande variedade de mediadores químicos (Miyachi et al., 1996; Goodis; Saeki, 1997).

No caso da radiação ionizante sabe-se pelo exposto que existe uma diminuição no volume de sangue circulante e queda nos níveis de %SpO<sub>2</sub> assim, sendo a hipóxia um dos fatores que despertam o processo de angiogênese, pelas características vasculares da polpa dental, existe uma possibilidade não remota de remodelação ou mesmo formação de novos vasos.

Essa afirmação que acena para uma possível recondutibilidade vascular pós RT, é baseada na constatação da viabilidade de um processo de arterogênese e vasculogênese, posterior ao trauma dental, pela formação de novos vasos em um ambiente de baixa %SpO<sub>2</sub>, sendo o VEGF a citocina vital (Lin et al., 2008).

De certo, neste momento, poderia ser questionado se apenas dentes decíduos apresentam capacidade para recondutibilidade vascular, levando-se em consideração os conceitos clássicos e ultrapassados sobre a biologia pulpar.

Ficou evidente, por tudo o que foi exposto acima com relação ao tecido pulpar, principalmente no que concerne as suas características endoteliais; a presença de fatores de crescimento; corpúsculos de Weibel-Palade; entre outros, que é completamente possível ocorrer recondutibilidade em dentes permanentes.

O trabalho de Mattuella et al. (2007) evidenciou a existência de manchamento positivo, tanto em polpas de dentes decíduos quanto de

permanentes, para VEGFR-2 e acrescentaram ainda, que a distribuição desses receptores no tecido pulpar de dentes permanentes era mais uniforme.

Reforçando a hipótese de recondutibilidade sanguínea pós RT, Artese et al. (2002) demonstraram a presença de VEGF em vasos, células estromais e células do infiltrado inflamatório de polpas saudáveis e inflamadas. A propósito, macrófagos são encontrados no infiltrado inflamatório e possuem habilidade de produção de agentes angiogênicos bem como, neutrófilos parecem ser fontes de VEGF (Sunderkotter et al., 1994 e Taichman et al., 1996).

Ademais, de muito tempo é sabido que baixos níveis de %SpO<sub>2</sub> podem estimular o início da angiogênese, quer seja em tecidos saudáveis ou neoplásicos. Ratificando isto, Rabbani et al. (2010) analisando pulmões irradiados suportaram a hipótese de que o estresse oxidativo e a hipóxia tecidual servem de gatilho para a atividade do HIF-1 $\alpha$ .

Quando ativado o HIF-1 $\alpha$  induz a expressão de VEGF, a qual é requerida para iniciar e sustentar a angiogênese (Semenza, 2000). Cabe salientar que a presença do HIF-1 $\alpha$  auxilia promovendo a apoptose da célula tumoral, mas, por outro lado, atua protegendo a célula endotelial (Moeller et al., 2005).

Muito embora Trope (2008) tenha declarado que o potencial regenerativo da polpa dental seja considerado limitado, particularmente em dentes permanentes, o aumento no entendimento da inflamação pulpar, biologia molecular e regeneração tecidual fazem a “terapia pulpar vital” uma alternativa viável para o tratamento de canal. Até porque, anteriormente, entendia-se que a vasculogênese somente ocorria durante o desenvolvimento embrionário, entretanto o aumento das evidências mostra que a “neo-vascularização” em tecidos adultos também envolve processos angiogênicos e a vasculogênicos, sendo o VEGF a citocina chave (Isner; Asahara, 1999; Ferrara, 1999).

Não é possível garantir através desse estudo que os níveis de oxigenação pulpar retornam a níveis semelhantes aos encontrados no Tempo I. Para tal, deveria haver um acompanhamento de longo prazo, maior do que os 4 – 5 meses utilizados nesta pesquisa.



Bem como, também não é possível afirmar que ocorrem danos no endotélio vascular da polpa dental, pois esta observação somente seria possível se fossem realizadas análises histológicas, posteriores aos períodos experimentais e também, de um período quiescente maior.

Todavia, é plenamente aceitável que as respostas da polpa dental à RT, estão diretamente relacionadas com o entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos no processo inflamatório, isquêmico e hipóxico que afetam não só os tecidos normais, mas também os tecidos tumorais.

As constantes descobertas tendem a modificar as abordagens odontológicas que são empregadas atualmente e abre novas possibilidades terapêuticas (endodônticas) tendo em vista as perspectivas atuais de revascularização e organogênese dental.

## 7 CONCLUSÃO

1. Frente à radiação ionizante, o tecido pulpar apresenta uma diminuição dose-dependente na %SpO<sub>2</sub>.
2. O tecido pulpar após 30Gy de radiação entra em um estado compatível com um quadro de inflamação, e permanece até os 70Gy com características similares.
3. Entre 4 – 5 meses após o início das sessões radioterápicas os níveis de %SpO<sub>2</sub> apresentam média maior do que aos 70Gy.



## APÊNDICE A - Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A pesquisa denominada “A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos intraorais e de orofaringe”, de responsabilidade da pesquisadora Simony H. H. Kataoka tem como objetivo avaliar como a circulação sanguínea do seu dente se comporta após as sessões de radioterapia. Primeiro você receberá uma cópia deste termo, será realizado um exame clínico rotineiro para observar os seus dentes, neste exame o seu dente selecionado será seco com jato de ar e colocado um rolinho de algodão para que a sua saliva não molhe o seu dente e então, será aplicado na frente do seu dente com um cotonete um gás gelado (teste de sensibilidade). Depois disso, será analisada a radiografia panorâmica, com especial atenção aos dentes selecionados para o estudo, e preenchida uma ficha com os seus dados. Porém, você será identificado apenas por um número não tendo sua identidade revelada.

O segundo procedimento que pertence ao estudo ao qual você está sendo submetido será isolar o seu dente com um rolinho de algodão para que a sua saliva não molhe o seu dente. Depois, seu dente será seco com jato de ar e o dispositivo em “Y” do oxímetro de pulso (aparelho que medirá o sangue do seu dente) será então colocado pela frente e por trás do seu dente e outro dispositivo semelhante será colocado no seu dedo indicador. Estes procedimentos não oferecem quaisquer riscos a sua vida e não lhe causarão dor.

Por ser um estudo ainda experimental não é possível prever os benefícios diretos que trará à você, contudo você receberá informações sobre higiene oral e como diminuir a sensação de desconforto na sua boca pela diminuição de saliva causada pela radioterapia.

Caso você não queira fazer parte deste estudo, você pode recusar e isto não afetará o seu tratamento contra o câncer. Caso você aceite participar, poderá tirar as suas dúvidas a qualquer hora e ainda, deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem precisar dar maiores explicações e não perderá seu atendimento e continuação de tratamento radioterápico. A pesquisadora responsável, Simony Kataoka, poderá ser encontrada no endereço Av. Professor Lineu Prestes, 2227 – 05508-000 São Paulo ou no telefone (11) 82934911.

Não haverá gastos para você. Todas as suas consultas serão realizadas no Hospital A.C. Camargo, a primeira quando for indicada a radioterapia a segunda no mesmo dia em que você estiver recebendo de 30Gy a 35Gy de radiação, a terceira no mesmo dia que você estiver recebendo de 60Gy a 70Gy de radiação e a última aproximadamente de 4 a 5 meses após a sua primeira sessão de radioterapia. Você também não será remunerado caso aceite participar da pesquisa, nem financeiramente e nem com qualquer outro bônus.

Se houver dúvida sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP (Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – 05508-000 SP).

Após ler estas informações e de ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pela pesquisadora concordo em participar de forma voluntária neste estudo.

Ao assinarmos este consentimento estaremos de acordo com estas informações, sabedores das vantagens e dos riscos de realização da pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

---

Paciente

Mestranda Simony Kataoka

## APÊNDICE B – Ficha de anamnese e de exames intraorais e radiográficos

## Ficha de anamnese e de exames intra-orais e radiográficos

Data: _____	Hora: _____	Assinatura: _____
Data: _____	Hora: _____	N. Identificação: _____
Data: _____	Hora: _____	
Data: _____	Hora: _____	

<b>HISTÓRICO</b>	Tipo de Câncer: _____ Quanto tempo: _____ Paciente alérgico? Sim _____ Não Não sei
------------------	--

**NAS LINHAS ABAIXO MARQUE QUAIS OS DENTES DO PACIENTE SERÃO AVALIADOS NOS QUATRO TEMPOS**

<b>ANÁLISE DA CAVIDADE ORAL</b>	Número de dentes presentes	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Comentários
	<b>INTRA-ORAL</b>		
	Mobilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dor à percussão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dor à palpação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Alteração cromática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Xerostomia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cárie de radiação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANÁLISE DO RX</b>	Câmara pulpar atresada ou reabsorvida		
	Aumento do espaço pericementário		
	Lesão periapical		

Ficha de coleta dos dados referentes ao teste de sensibilidade e vitalidade pulpar  
através do oxímetro de pulso

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
Tipo de CA: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

Dose de Radiação Total: \_\_\_\_\_

**Tempo I Sem radiação**

Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_

**Tempo II Dose de radiação: \_\_\_\_\_ Tipo de aparelho: \_\_\_\_\_**

Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_

**Tempo III Dose de radiação: \_\_\_\_\_ Tipo de aparelho: \_\_\_\_\_**

Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_

**Tempo IV Dose de radiação: \_\_\_\_\_ Tipo de aparelho: \_\_\_\_\_**

Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_ TSP: \_\_\_\_\_ Ox. pulso (%PO<sub>2</sub>) Dedo: \_\_\_\_\_  
Dente: \_\_\_\_\_

APÊNDICE C – Distribuição dos pacientes contendo idade, gênero, dentes analisados e as taxas de SpO<sub>2</sub> obtidos em cada um dos quatro tempos experimentais

Idade	Sexo	Dente	Dedo (Tempo I)	Dente (Tempo I)	Dedo (Tempo II)	Dente (Tempo II)	Dedo (Tempo III)	Dente (Tempo III)	Dedo (Tempo IV)	Dente (Tempo IV)
50	M	21	93%	91%	92%	85%	93%	80%	94%	84%
		32	93%	92%	92%	83%	93%	72%	94%	83%
48	M	41	96%	93%	93%	81%	91%	75%	94%	80%
		42	96%	92%	93%	78%	91%	74%	94%	79%
37	M	11	92%	91%	92%	85%	94%	80%	93%	84%
		21	92%	92%	92%	83%	94%	72%	93%	83%
55	M	21	95%	94%	96%	85%	96%	80%	95%	90%
		12	95%	93%	96%	82%	96%	78%	95%	85%
54	F	41	97%	94%	97%	83%	95%	74%	94%	85%
		32	97%	93%	97%	86%	95%	83%	94%	86%
44	F	41	96%	92%	95%	78%	93%	70%	96%	84%
		42	96%	93%	95%	74%	93%	73%	96%	84%
39	F	13	97%	93%	96%	82%	94%	78%	95%	85%
		32	97%	94%	96%	83%	94%	74%	95%	85%
37	F	11	94%	93%	92%	81%	90%	75%	91%	80%
		13	94%	92%	92%	78%	90%	74%	91%	79%
52	F	23	96%	94%	95%	83%	97%	74%	96%	85%
		31	96%	93%	95%	86%	97%	83%	96%	86%
53	F	32	93%	92%	93%	78%	92%	70%	94%	84%
		42	93%	93%	93%	74%	92%	73%	94%	84%
51	M	43	96%	94%	96%	87%	94%	82%	95%	88%
		21	96%	94%	96%	83%	94%	74%	95%	85%
50	M	11	96%	94%	96%	90%	96%	85%	96%	91%
		42	96%	91%	96%	83%	96%	79%	96%	84%
36	M	22	92%	94%	94%	90%	94%	86%	96%	89%
		23	92%	94%	94%	87%	94%	82%	96%	88%
41	F	41	94%	94%	92%	83%	93%	74%	94%	85%
		42	94%	93%	92%	86%	93%	83%	94%	86%
48	F	12	93%	91%	95%	85%	93%	80%	94%	84%
		11	93%	92%	95%	83%	93%	72%	94%	83%
50	M	42	94%	94%	95%	90%	95%	86%	96%	89%
		43	94%	94%	95%	87%	95%	82%	96%	88%
49	M	12	94%	92%	94%	78%	93%	70%	95%	84%
		42	94%	93%	94%	74%	93%	73%	95%	84%
53	M	21	96%	94%	95%	90%	96%	85%	96%	91%
		12	96%	91%	95%	83%	95%	79%	96%	84%
42	M	12	95%	91%	95%	85%	95%	80%	97%	84%
		11	95%	92%	95%	83%	95%	72%	97%	83%
55	M	12	97%	92%	96%	78%	97%	70%	94%	84%
		13	97%	93%	96%	74%	97%	73%	94%	84%
<i>Média</i>		<b>47.2</b>	<b>95%</b>	<b>93%</b>	<b>94%</b>	<b>83%</b>	<b>94%</b>	<b>77%</b>	<b>95%</b>	<b>85%</b>

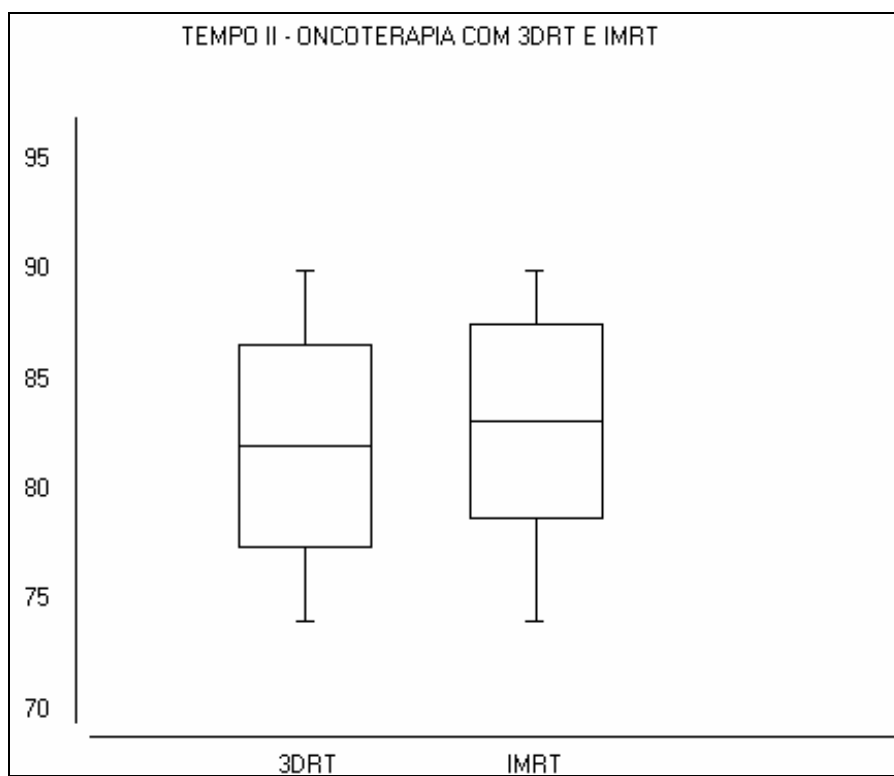
\* Teste *t* de Student  $p \leq 0.01$

APÊNDICE D – Resposta + ao TSP com frio de todos os dentes analisados nos quatro tempos experimentais

<i>Dente</i>	<b>Tempo I</b>	<b>Tempo II</b>	<b>Tempo III</b>	<b>Tempo IV</b>
21	1	0	0	0
32	1	0	0	0
41	1	0	0	0
42	1	1	0	0
11	1	0	0	0
21	1	0	0	0
21	1	1	0	0
12	1	0	0	0
41	1	0	0	0
32	1	0	0	0
41	1	1	0	0
42	1	1	0	0
13	1	0	0	0
32	1	0	0	0
11	1	0	0	0
13	1	0	0	0
23	1	0	0	0
31	1	0	0	0
32	1	0	0	0
42	1	0	0	0
43	1	0	0	0
21	1	0	0	0
11	1	0	0	0
42	1	0	0	0
22	1	0	0	0
23	1	0	0	0
41	1	1	0	0
42	1	1	0	0
12	1	1	0	0
11	1	1	0	0
42	1	1	0	0
43	1	0	0	0
12	1	0	0	0
42	1	0	0	0
21	1	0	0	0
12	1	0	0	0
12	1	0	0	0
11	1	0	0	0
12	1	0	0	0
13	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>23%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>

\*Teste de Cochran  $p= 0.0000$ , onde 0= ausência de resposta e 1= resposta positiva

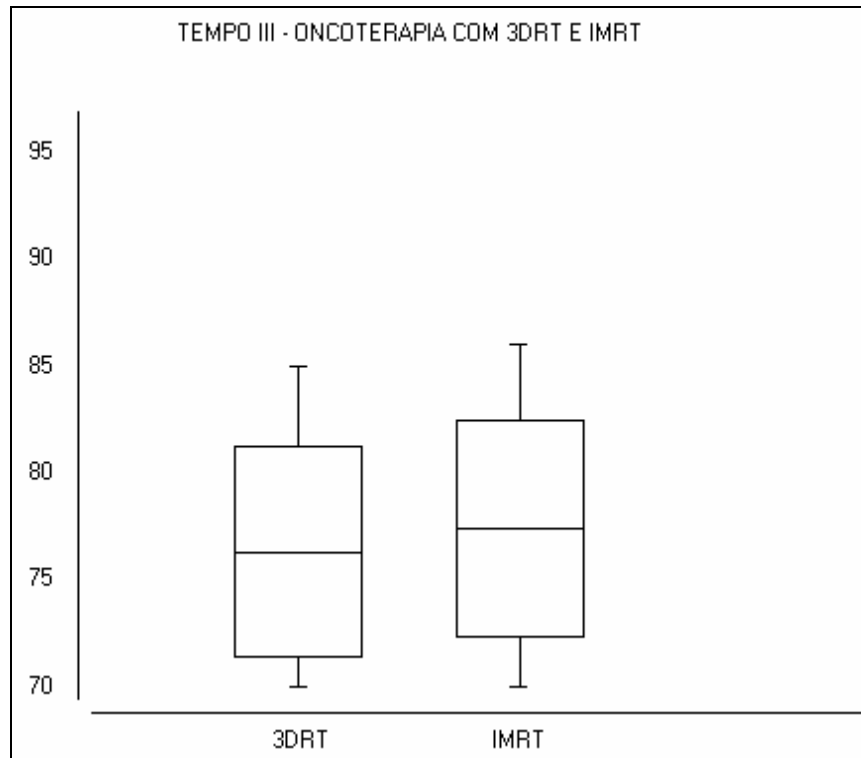
APÊNDICE E – Taxa de SpO<sub>2</sub> pulpar obtida no tempo II variando o tipo de aparelho radioterápico



\*Teste *t* de Student amostras independentes (p=0.4444)

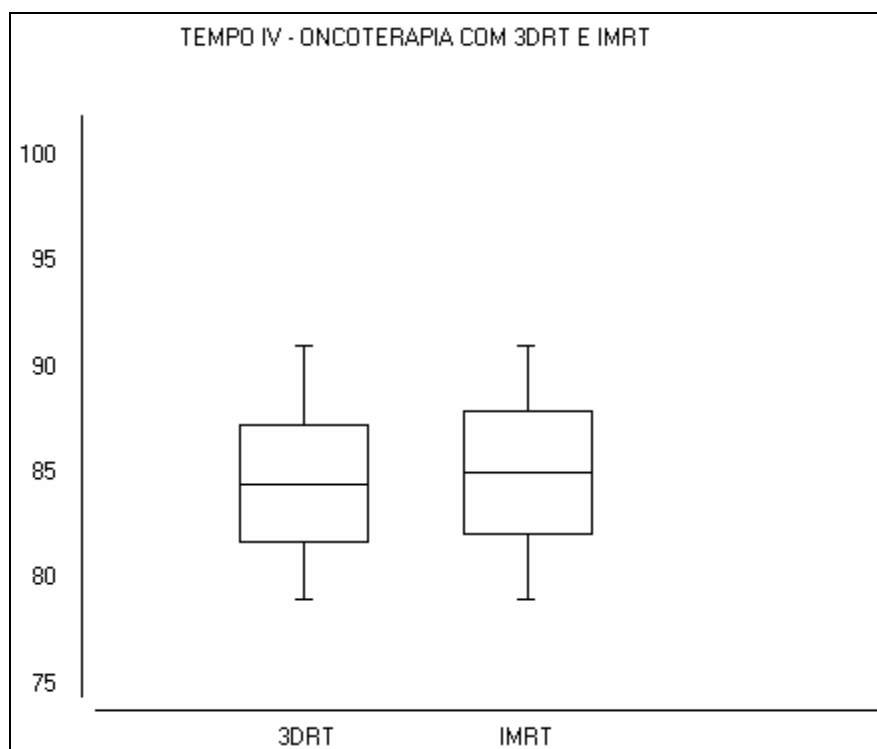


APÊNDICE F – Taxa de SpO<sub>2</sub> pulpar obtida no tempo III variando o tipo de aparelho radioterápico



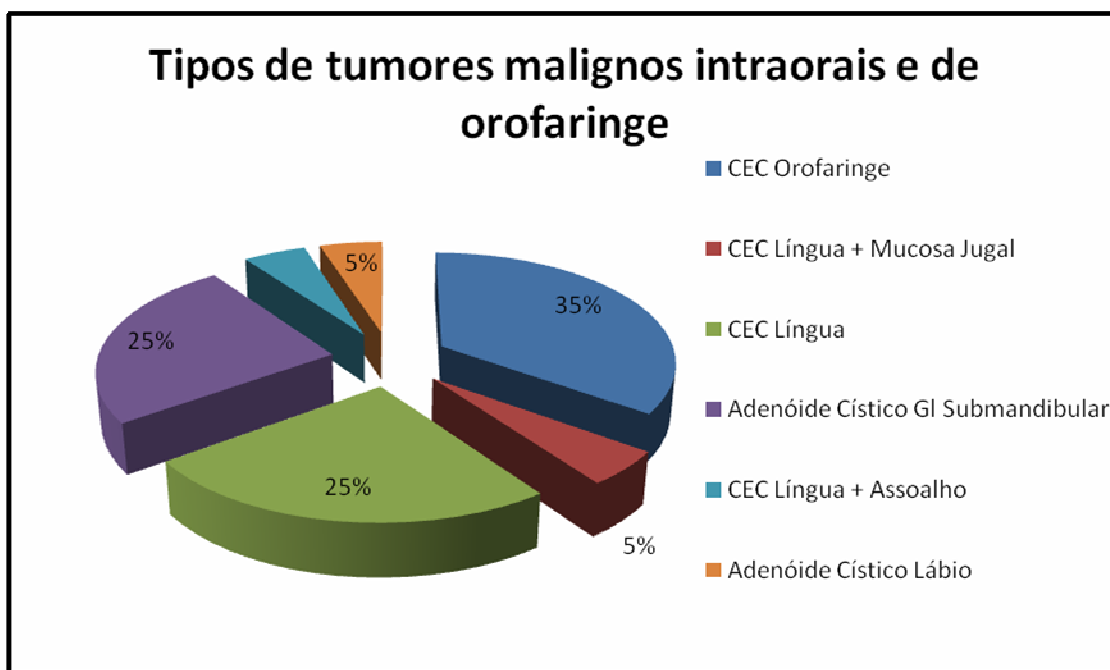
\*Teste *t* de Student amostras independentes (p=0.4457)

APÊNDICE G – Taxa de SpO<sub>2</sub> pulpar obtida no tempo IV variando o tipo de aparelho radioterápico



\*Teste *t* de Student amostras independentes (p=0.5549)

APÊNDICE H – Distribuição dos tipos de tumores malignos intraorais e de orofaringe apresentado pelos pacientes analisados nesse estudo



## ANEXO A – Protocolo de aprovação do comitê de ética e pesquisa da FOU SP



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia  
Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER DE APROVAÇÃO**  
**Protocolo 29/08**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **"A OXIMETRIA DE PULSO COMO RECURSO NA DETERMINAÇÃO DA VITALIDADE PULPAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO"**, de responsabilidade da Pesquisadora **SIMONY HIDEE HAMOY KATAOKA**, sob orientação do Professor Doutor **CELSO LUIZ CALDEIRA**.

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, 11 de novembro de 2008

  
Prof. Dr. João Gualberto de Cérqueira Luz  
Coordenador do CEP-FOUSP



## AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA

Conforme solicitação do Prof. Dr. Celso Luiz Caldeira, a pesquisa denominada “A oximetria de pulso como recurso na determinação da vitalidade pulpar em pacientes submetidos à radioterapia para tumores malignos intra-orais”, após ter sua aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa, poderá ser realizada no âmbito do Hospital A. C. Camargo.

Fica assegurado que sua orientada, a aluna Simony H. H. Kataoka regularmente matriculada no programa de pós-graduação em Endodontia - Departamento de Dentística da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo poderá atender os pacientes de seu trabalho no Departamento de Estomatologia para as mensurações correspondentes a pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves  
Chefe do Departamento de Estomatologia  
do Hospital A.C. Camargo

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Abbas B, Hume SP, McCullough JS, Wilson DJ, Stewart PC, Carr KE. Early morphological changes in blood capillaries of mouse duodenal villi induced by X-irradiation. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1990;22(4):609-14.

Abrão CV. A oximetria de pulso como recurso auxiliar na determinação da vitalidade pulpar de dentes permanentes traumatizados. [Dissertação] Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2006.

Abreu MP, Porto AM, Minari AL, Caseli HG. Anestesia para septoplastia e turbinectomia em pacientes portadores de doença de von Willebrand – Relato de caso. *Rev Bras Anest*. 2003; 3.

Ahlquist ML, Frazén OG. Pulpar ischemia in msn: effects on dentition threshold A delta neural response and sharp dental pain. *Endod Dent Traumatol*. 1999; 15(1):6-16.

Ajcharanukul O, Sirimaharaj V, Chidchuangchai W, Charoenlarp P, Matthews B. Reaction times to cold and to electrical stimulation on dentin. In: The IADR/AADR/CARD 82<sup>nd</sup> General Session; Mar 2004. [Cited 2009 Dec 10] Available from: [http://iadr.confex.com/iadr/2004Hawaii/techprogram/abstract\\_46763.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2004Hawaii/techprogram/abstract_46763.htm).

Albrecht HE, Damaschke N, Borys M, tropea C. Laser Doppler and phase Doppler measurement techniques. 2003 New York: Springer. 4-30.

Alexander CM. Principles of pulse oximetry. *Anesth Analog*. 1989; 68:368-76.

Anneroth G, Holm LE, Karlsson G. The effect of radiation on teeth. A clinical, histological and microradiographic study. *Int J Oral Surg*. 1985;14:269-74.

Artese L, Rubini C, Ferrero G, Fioroni M, Santinelli A, Piattelli A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in health and inflamed human dental pulp. *J Endod*. 2002;28:20-3.

<sup>1</sup>De acordo com o Estilo Vancouver

Aun CE, Caldeira CL, Gavini G, Pesce HF. Avaliação da vitalidade pulpar em dentes permanentes jovens com rizogênese incompleta. Rev Soc Paul Ortod. 1994;16(6):9-16.

Austin LT, Waggener DT. Vitality tests with particular reference to the use of ice. J Am Dent Assoc. 1941; 28:1044-49.

Banes JD, Hammond HL. Surface temperatures of vital and non vital teeth. J Endod. 1978; 4:106-9.

Baptista-Silva JJC. Endarterectomia da artéria carótida extracraniana. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Angiologia e cirurgia vascular: Guia ilustrado UNCISAL/EMCL: Maceio; 2003 p.

Baume LJ. Clinical and pathological aspects of current endodontic therapy. Int Dent J. 1966; 16:30-4.

Backer GD, Krochak RJ. The response of microvascular system to radiation: a review. Cancer Invest. 1989;7:287-94.

Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation. A review. Arch Otolaryngol. 1982;108:21-4.

Barbieri E, Novaes PERS. Princípios da radioterapia. In: Lopes A, Iyeyaso H, Castro RMRPS. Oncologia para a graduação. 2ed. São Paulo: Tecmedd, 2006. v. 1, Cap. 15. p.187-203.

Bean JW, Lignell J, Burgess W. Cerebral O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, regional cerebral vascular control and hyperbaric oxygenation. J Appl Physiol. 1972;32:650-7.

Benaron DA, Benitz WE, Ariagno RI, Stevenson DK. Noninvasive methods for estimating in vivo oxygenation. Clin Pediatr. 1992;31:258-73

Bender LB. Pulpal pain diagnosis – a review. J Endod. 2000; 93(26):175-9.

Bennett JA, Kinnear WJ. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnea hypopnoea syndrome. Thorax. 1999;54:958-9.

Bergenholtz G. Mjör IA. Cotton WR. Hanks CT. Kim S. Torneck CD. et al. The biology of dentin and pulp. Concensus report. J Dent Res. 1985; 64 Special no:631-3.

Bernick S. Age changes in the blood supply to human teeth. J Dent Res. 1976; 46:544-50.

Bhaskar SN. Rappaport HM. Dental vitality test and pulp status. J Am Dent Assoc. 1973; 86:409-11.

Bou-Gharios G. Ponticos M. Rajkumar V. Abraham D. Extra-cellular matrix in vascular networks. Cells Prolif. 2004; 37(3):207-20.

Bowes WA. Pulse oximetry: a review of the theory, accuracy and clinical applications. Obstet Gynecol. 1989; 74:541-6.

Brännstrom M. Åström A. The hydrodynamics of the dentine, it's possible relationship to dentinal pain. Int Dent J. 1972; 22(2):219-27.

Brissot P. De Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. Am Soc Hematol Educ Program. 2006;36-41.

Brown AC. Goldberg MP. Surface temperature and temperature gradients in human teeth in situ. Arch Oral Biol. 1966; 11:976-82.

Buckingham JB. Dictionary of organic compounds. 5<sup>ed</sup>. Londo: Chapman and Hall;1982. v. 2.

Burnside RR. Sorenson FM. Buck DL. Electric pulp vitality testing in orthodontic patients. Angle Orthodontist. 1974; 44:213-7.

Byers MR. Dynamic plasticity of dental sensory nerve structure and cytochemistry. Arch Oral Biol. 1994; 39:13S-21S.

Bystrova NK. Sidorov VV. Matrusov SG. Sadyrina EV. Chemens NK. Laser Doppler flowmetry as a method for evaluating the radiation effect on cutaneous microcirculation. Crit Rev Biomed Engineering. 2001;29:549-56.



Caldeira CL. Fidel SR. Pesce HF. Aun CE. Avaliação da resposta pulpar aos testes de vitalidade com frio em dentes com deposição de dentina reparativa. RPG. Revista de Pós-graduação (USP) 1995;2(3):157-60.

Caldeira CL. Avaliação clínica da resposta pulpar obtida em pacientes submetidos aos testes de vitalidade com frio (gelo e diclorodifluorometano) em função da faixa etária e grupo dentário. [Dissertação] Universidade de São Paulo; Faculdade de Odontologia;1997.

Caldeira CL. Relação entre o tempo de resposta sensorial e a temperatura observada internamente na parede vestibular quando da aplicação de tetrafluoroetano como teste de sensibilidade pulpar. [Tese] Universidade de São Paulo; Faculdade de Odontologia;1998.

Calil E. Determinação da vitalidade pulpar in vivo através da oximetria de pulso. [Dissertação] Universidade de São Paulo; Faculdade de Odontologia; 2003.

Calil E. Calderia CL. Gavini G. Lemos EM. Determination of pulp vitality in vivo with pulse oximetry. J Endod. 2008; 41:741-46.

Casey DM. Aguirre A. Dental blood supply in the segmentally resected mandibule. J Endod. 1999;25(9):629-32.

Castagnola L. Negro V. L'esame della vitalita pulpare nella pratica. Mondo Odontostomatol. 1972;14(6)919-31.

Castelli WA. Nasjleti CE. Diaz-Perez R. Interruption of the arterial interior alveolar flow and its effects on mandibular collateral circulation and dental tissue. J Dent Res. 1975;54:708-15.

Caviedes-Bucheli J. Muñoz HR. Azuero-Holgún MM. Ulate E. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. J Endod. 2008;773-8.

Chambers G. The role and methods of pulp testing in oral diagnosis: a review. Int Endod J. 1982; 15:1-5.

Chidchuangchan W. Vongsavan N. Matthews B. Effects of cold stimulation of exposed dentin under different conditions in human subjects. In: The IADR/AADR/CARD 81<sup>nd</sup> General Session; Jun 2003 [Cited 2006 Apr 8]

Available from:

[http://iadr.confex.com/iadr/2003Goteborg/techprogram/abstract\\_35736.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2003Goteborg/techprogram/abstract_35736.htm).

Civjan S. Barone JJ. Vaccaro GJ. Electric pulp vitality testers. *J Dent Res*. 1973; 52:120-6.

Comony JP. Kellermeyer RW. Delayed cerebrovascular consequences of therapeutic radiation. *Cancer*. 1975;36:1702-8.

Cooley RL. Robison SF. Variables associated with electric pulp testing. *J Am Dent Assoc*. 1980; 50:66-73.

Cooper JS. Fu K. Marks J. Silverman S. Late effects of irradiation therapy in the head and neck region. *Int J Rad Oncol Biol Physics*. 1995; 31(5):1141-64.

Crandwell CE. Hill RP. Thermography in dentistry: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1966; 21:316-20.

Dachi SF. Haley JU. Sanders JE. Standardization of a test for dental sensitivity to cold. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1967;24:687-92.

De Moor R. Direct and indirect effects of medication (including chemotherapy) and irradiation on the pulp. *Revue Belge de Medicine Dentaire*. 2000; 55(4):321-33.

Denekamp J. Vascular attack as a therapeutic strategy for cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 1990;9:267-82.

De Swert KO. Joos GF. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:171-81.

Dib LL. Golçalves RCC. Kowalski LP. Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2000; 54(5):391-6.

Digka A. Lyroudia K. Jirasek T. Kasampalidis IN. Karayannopoulou G. Kubinova L. Visualisation of human dental pulp vasculature by immunohistochemistry and immunofluorescent detection of CD34: A comparative study. *Aust Endod J*. 2006;32:101-6.

Dummer PMH. Hicks R. Huws D. Clinical signs and symptoms in pulp disease. *Int Endod J.* 1980;13:27-35.

Dummer PMH. Tanner M. McCarthy JP. A laboratory study of four electric pulp testers. *Int Endod J.* 1986;19:161-71.

Dummer PMH. Tanner M. The response of caries-free, unfilled teeth to electrical excitation: a comparison of two new testers. *Int Endod J.* 1986;19:172-7.

Edwall L. Sensory nerve recording in human teeth. *J Endod.* 1986;12(10):462-4.

Elias I. Ensaio sobre o uso da termografia infravermelha na avaliação da vitalidade pulpar in vivo. [Dissertação] Universidade de São Paulo; faculdade de Odontologia;2008.

Erhmann EH. Pulp testers and pulp testing with particular reference to the use of dry ice. *Aust Dent J.* 1977; 22:272-9.

Espina AI. Castellanos AV. Ferreira JL. Age related changes in blood capillary endothelium of human dental pulp: an ultrastructural study. *Int Endod J.* 2003; 36(6):395-403.

Esteves ARF. A Endodontia frente às complicações geradas pela radioterapia. [Monografia] (Especialização: Endodontia – EAP APCD, São Paulo). São Paulo; 2002.

Evans D. Reid J. Strang R. Stirrups D. A comparison of laser Doppler flowmetry with other methods of assessing the vitality of traumatized anterior teeth. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15:284-90.

Fajardo LF. Lee A. rupture of major vessels after radiation. *Cancer.* 1975;36:904-13.

Fajardo LF. Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;1:297-330.

Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kdney Int.* 1999;56:794-14.

Fratkin RD, Kenny DJ, Johnston DH. Evaluation of a laser Doppler flowmeter to assess blood flow in human primary incisor teeth. *Pediatr Dent*. 1999;21:53-6.

Fristad I, Jacobsen EB, Kvinnsland IH. Coexpression of vasoactive intestinal polypeptide and substance P in reinnervating pulpal nerves and in trigeminal ganglion neurons after axotomy of the inferior alveolar nerve in rat. *Arch Oral Biol*. 1998;43(3):183-9.

Fulling HJ, Andreasen JO. Influence of splints and temporary crowns upon electric and thermal pulp-testing procedures. *Scand J Dent Res*. 1976; 84:291-6.

Gandy SR. The use of pulse oximetry in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 1995;126:1274-6.

Gazelius B, Olgart L, Edwall B, Edwall L. Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp. *Endod Dent Traumatol*. 1986;2:219-21.

Giardina B, Mosca D, De Rosa MC. The Bohr effect of hemoglobin in vertebrates: an example of vascular adaptation to different physiological requirements. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2004; 182(3):229-44.

Goho C. Pulse oximetry evaluation of vitality in primary and immature permanent teeth. *Pediatr Dent*. 1999; 21(2):125-7.

Goodis H, Saeki K. Identification of bradykinin, substance P, and neurokinin A in human dental pulp. *J Endod*. 1997;23:201-4.

Gopikrishna V, Tinagupta K, Kandaswamy D. Comparison of electrical, thermal, and pulse oximetry methods for assessing pulp vitality in recently traumatized teeth. *J Endod*. 2007a;33:531-5.

Gopikrishna V, Tinagupta K, Kandaswamy D. Evaluation of efficacy of a new custom made pulse oximeter dental probe in comparison with the electrical and thermal test for assessing pulp vitality. *J Endod*. 2007b;33:411-4.

Gopikrishna V, Pradeep G, Venkateshbabu N. Assessment of pulp vitality: a review. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19:3-15.

Grossman LL. Endodontic practice 9<sup>th</sup> ed Lea&Febiger: Philadelphia. 1978.

Grötz KA. Riesenbeck D. Brahm R. Seegenschmiedt MH. Al-Nawas B. Dörr W. et al. Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben ("Strahlenkaries"). Klassifikation und Behandlungsansätze. Strahlentherapie und Onkologie. 2001; 177(2):96-104.

Guthrie TJ. McDonald RE. Mitchell DF. Dental pulp heameogram. J Dent Res. 1965; 44:678-82.

Gusmão LBC. Anatomia arterial e venosa aplicada. In: Pitta GBB., Castro AA., Buriham E. Angiologia e cirurgia vascular: Guia ilustrado UNCISAL/EMCL: Maceio; 2003.

Guyton AC. Hall JE. Textbook of medical physiology. 9<sup>a</sup> ed. Saunder: Pennsylvania: 1996. 1148p.

Hallahan DE. Clark TE. Kuchibhotla J. Gewertz BL. Collins TE. E-selectin gene induction by ionizing radiation is independent of cytokine induction. Biochem Biophys Res Comm.1995;217:784-95.

Halle M. Ekström M. Farnebo F. Tornavall P. Endothelial activation with prothrombotic response in irradiated microvascular recipient veins. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;15 [Epub ahead of print]

Hashmonai M. Elami A. Kuten A. Lichtig C. Torem S. Subclavian artery occlusion after radiotherapy for carcinoma of the breast. Cancer. 1988;61:2115-8.

Hellem S. Ostrup LT. normal and retrograde blood supply to the body of the mandible in the dog. II. The role played by periosteal-medullary and symphyseal anastomoses. J Oral Surg. 1981;10:31-42.

Hellman S. Principles of radiation therapy. In: De Vita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editores. Cancer principles and practice of oncology (4th ed), Philadelphia: Lippincott;1993. p. 248-75.

Hopewell JW. The late vascular effect of radiation [letter] Brit J Radiol. 1974;47:157-8.

Howell RM. Duell RC. Mullaney TP. The determination of pulp vitality by thermographic means using cholesteric liquid crystals: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 29:763-8.

Hutton MF. The effect of Cobalt-60 radiation on the dental pulp of monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974; 38(2):279-86.

Iijima T. Zhang JQ. Three-dimensional wall structure and innervation of dental pulp blood vessels. *Microsc Res Tech.* 2002; 56(1):32-41.

Isner JM. Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest.* 1999;103:1231-6.

Jafarzadeh H. Laser Doppler flowmetry in endodontics: a review. *Int Endo J.* 2009;42:476-90.

Johnson RB. Serio FG. Dai X. Vascular endothelial growth factor and progression of periodontal disease. *J Periodontol.* 1999;70:848-52.

Kahan RS. Gulabivala K. Snook M. Setchell DJ. Evaluation of a pulse oximeter and customized probe for pulp vitality testing. *J Endod.* 1996; 22:105-9.

Kells BE. Kennedy JG. Biagioni PA. Lamey PJ. Computerized infrared thermographic imaging and pulpal blood flow: Part 2. Rewarming of healing human teeth following a controlled cold stimulus. *Int Endod J.* 2000;33:448-62.

Kielbassa AM. Hinkelbein W. Hellwig E. Meyer-Luckel H. Radiation – related damage to dentition. *Lancet Oncol.* 2006; 7(4):326-35.

Kim S. Microcirculation of the dental pulp in health and disease. *J Endod.* 1985; 11:465-71.

Kim S. Neurovascular interactions on the dental pulp in health and inflammation. *J Endod.* 1990; 16(2):48-53.

Kimmeldorf DF. Jones DC. Castanera TJ. The radiobiology of the teeth. *Radiation Res.* 1963; 20:518-40.

Kimura H. Wu NZ. Dodge R. Spencer DP. Klitzman BM. McIntyre TM. et al. Inhibition of radiation-induced up-regulation of leukocyte adhesion to endothelial cells with platelet-activating factor inhibitor, BN 52021. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:627-33.

Knowles JC. Chalian VA. Shidnia H. Pulp innervations after radiation therapy. *J Prosthetic Dent.* 1986; 56(6):708-11.

Kotirant A. Tjäderhane L. Meurman JH. The effect of oral cancer treatment on pulpal vitality. In: *The IADR/AADR/CARD 82<sup>nd</sup> General Session*; Mar 2004. [Cited 2009 dec 10] Available from: [http://iadr.confex.com/iadr/2004/Hawaii/techprogram/abstract\\_46763.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2004/Hawaii/techprogram/abstract_46763.htm).

Lacerda Neto A. Gavini G. Aun CE. Inervação pulpar. *Rev UNICID.* 1998; 10 (1):53-62.

Law MP. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissue. *Adv Radiat Biol.* 1981;9:37-73.

Leffingwell CS 3rd. Meinberg TA. Wagner JG. Gound TG. Marx DB. Reinhardt RA. Pulp response to precise thermal stimuli in dentin-sensitive teeth. *J Endod.* 2004; 30:384-87.

Lin J. Chandler NP. Purton D. Monteith B. Appropriate electrode placement site for electric pulp testing first molar teeth. *J Endod.* 2007;33:1296-8.

Lin S. Roguin A. Metzger Z. Levin L. Vascular endothelial growth factor (VEGF) response to dental trauma: a preliminary study in rats. *Dent Traumatol.* 2008;24(4)435-8.

Lindsay S. Kohn HI. Dakin RL. Lew J. Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic x-irradiation. *Circ Res.* 1962a;10:50-60.

Lindsay S. Entenman C. Ellis EE. Geraci CL. Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic irradiation with electrons. *Circ res.* 1962b;10:61-7.

Linsuwanont P. Palamara J. Messer HH. An investigation of thermal stimulation on intact teeth. In: *IADR General Session & Exhibition Brisbane*; Jun 2006. [Cited 2009 Dec 10]. Available from: <http://iadr.confex.com/iadr/2006Brisb/preliminaryprogram/>.

Lundy T. Stanley HR. Correlation of pulpal histopathology and clinical symptoms in human teeth subjected to experimental irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1969;27:187-201.

Mathes SJ. Alexander J. Radiation injury. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5:809-24.

Matthews B. Searle BN. Some observations on pulp testers. *British Dent J.* 1974; 137:307-12.

Matuella LG. Figueiredo JAP. Nör JE. Araújo FB. Fossati ACM. Vascular endothelial growth factor receptor-2 expression in the pulp of human primary and young permanent teeth. *J endod.* 2007;1408-12.

Maurer P. Radiotherapie bei Oropharynxkarzinom. Reduziert die prophylaktische Zahnextraktion das Risiko einer Unterkieferosteonekrose? *Der MKG-Chirurg.* 2008;1:54-55.

McMarrow RC. Myther MG. Pulse oximetry: *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12:269-71.

Millard HD. Techniques of clinical diagnosis of importance to the dentist. *Dent Clin North Am.* 1963;21:39.

Millard HD. Electric pulp testers. *J Am Dent Assoc.* 1973; 86:872-3.

Miyauchi M. Takata T. Ito H. Ogawa I. Kobayashi J. Nikai H. et al. Immunohistochemical demonstration of prostaglandin E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alpha, and 6-keto-prostaglandin F1 alpha in rat dental pulp with experimentally induced inflammation. *J endod.* 1996;22:600-2.

Moeller BJ. Dreher MR. Rabbani ZN. Schroeder T. Cao Y. Li C. et al. Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. *Cancer Cell.* 2005;8:99-110.

Mullaney TP. Howell RM. Petrich JD. Resistance of nerve fibers to pulpal necrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 30:690-3.

Mumford JM. Bjorn H. Problems in electric pulp testing and dental algometry. *Int Dent J.* 1962; 12:161-79.



Mumford JM. Pain threshold of normal human anterior teeth. Arch Oral Biol. 1963; 8:493-501.

Mumford JM. Toothache and orofacial pain 2<sup>nd</sup> edn. Churchill livingstone, Edinburg. 1976.

Nagatsuka H. Hibi K. Gunduz M. Tsujigiwa H. Tamamura R. Sugahara T. et al. Various immunostaining patterns of CD31, CD34 and endoglin and their relationship with lymph node metastasis in oral squamous cells carcinomas. J Oral Pathol Med. 2005; 34:70-6.

Nair PN. Neural elements in dental pulp and dentin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod. 1995; 80(6):710-17.

Narhi MVO. The neurophysiology of the teeth. Dent Clin North Am. 1990;34:439-48.

Natrielli FM. Comparação entre diagnóstico clínico e a resposta obtida com a oximetria de pulso em diferentes graus de inflamação pulpar. [Monografia] Centro de Estudos Treinamento e Aperfeiçoamento em Odontologia;2009.

Navarro JAC. Monteiro E. Murrão M. Ligadura prévia da artéria maxilar pela via bucal na cirurgia de angiofibroma juvenil. Rev Bras Otorrinol. 1995; 61(2):121-5.

Naylor MN. Studies on sensation to cold stimulation in human teeth. British Dent J. 1964; 117:482-6.

Nickens GE. Patterson SS. El-Kafrawy AH. Hornback NB. Effect of Cobalt-60 radiation on the pulp of restored teeth. J Am Dent Assoc. 1977; 94:701-4.

Nilsson LP. Granstrom G. Quantitation of blood flow in the rat mandible after vertical osteotomy. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1988;22:25-9.

Obwegeser H. Steinhauser E. Ein neues Gerät für Vitalitätsprüfung der Zähne mit Kohlendäureschnee. Schweiz Monatschr Zahnheilk. 1963;73:1001-12.

- Oikarinen K. Kopola H. Mäkinen M. Herrala E. Detection of pulse in oral mucosa and dental pulp by means of optical reflection method. *Endod Dent Traumatol.* 1996;12:54-9.
- Okamura K. Kobayashi I. Matsuo K. Taniguchi K. Ishibashi Y. Izumi T. et al. Ultrastructure of the neuromuscular junction of vasomotor nerves in the microvasculature of human dental pulp. *Arch Oral Biol.* 1994; 39(3):171-6.
- Olgart L. Excitation of intradental sensory units by pharmacological agents. *Acta Physiol Scand.* 1974;92:48-55.
- Olgart L. Kerenzoudis NP. Nerve pulp interactions. *Arch Oral Biol.* 1994; 39:47-54.
- Panes J. Anderson DC. Miyasaka M. Granger DN. Role of leukocyte-endothelial cell adhesion in radiation induced microvascular dysfunctions in rats. *Gastroenterology.* 1995;108:1761-9.
- Pantera EA. Anderson RW. Pantera CT. Reliability of electric pulp testing after pulpal test with dichlorodi-fluoromethane. *J Endod.* 1993;19:312-4.
- Petterson MT. Begnoche VL. Graybeal JM. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesth Analg.* 2007;105:78-84.
- Pistóia AD. Pistóia GD. Neto MM. Hahn D. Rigodanzo L. Manifestações bucais decorrentes do tratamento antineoplásico. *Rev Dentística online.* v. 3, n. 9, 2004.
- Plakova A. Pathological changes in the innervations of the dental pulp during the carious process. *J Dent Res.* 1966; 45:62-5.
- Pogrel MA. Yen CK. Taylor RC. Studies in tooth crown temperature gradients with the use of infrared thermography. *Oral Surg.* 1989;67:583-7.
- Pries AR. Reglin B. Secomb TW. Remodeling of blood vessels. Responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli. *Hypertension.* 2005;46:725.
- Quarmby S. Kumar P. Kumar S. Radiation-induced normal tissue injury: Role of adhesion molecules in leukocyte-endothelial cell interaction. *Int J Cancer.* 1999;82:385-95.

Raamat R. Jagomägi K. Kingisepp P. Simultaneous recording of fingertip skin blood flow changes by multiprobe laser Doppler flowmetry and frequency-corrected thermal clearance. *Microvasc Res.* 2002;64:214-9.

Rabbani ZN. Mi J. Zhang Y. Delong M. Jackson IL. Fleckenstein K. et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha signaling in fractionated radiation-induced lung injury: role of oxidative stress and tissue hypoxia. *Radiat Res.* 2010;173(2):165-74.

Radhakrishnan S. Munshi AK. Hegde AM. Pulse oximetry: a diagnostic instrument in pulpal vitality testing. *J clin Pediat Dent.* 2002;26:141-5.

Rajkuman A. Karmarkar A. Knott T. Pulse oximetry: an review. *J Perioper Pract.* 2006;16:502-4.

Regezi JA. Courtney RM. Kerr DA. Dental management of patients irradiated for oral cancer. *Cancer.* 1976;38:994-1000.

Reiss HL. Furedi A. Significance of the pulp test as revealed in microscopic study of the pulps of the 130 teeth. *Dental Cosmos.* 1933; 75:272-83.

Reynolds RL. The determination of pulp vitality by means of thermal and electrical stimuli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1966; 22:231-40.

Rodrigues HM. Franzi JA. Estudo da resposta pulpar em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço submetidos á radioterapia. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2007;36:23-6.

Roebuck EM. Evans DJP. Stirrups D. Strang R. The effect of wavelength, bandwidth, and probe design and position on assessing the vitality of anterior teeth with laser Doppler flowmetry. *Int J Pediat Dent.* 2000;10:213-20.

Sato M. Harada K. Okada Y. Okamura K. Blood-flow change and recovery of sensibility in the maxillary dental pulp after a single-segment Le Fort I osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:660-4.

Schnapp LM. Cohen NH. Pulse oximetry: uses and abuses. *Chest.* 1990; 98:1244-50.

Schnettler JM. Wallace JA. Pulse oximetry as a diagnostic tool of pulpal vitality. *J Endod.* 1991; 17:488-90.

Schüle H. Klinik und Prophylaxe von Strahlenschäden im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Dtsch Zahnärztl Z. 1967;22:102-23.

Seltzer S. Bender LB. Zientz M. The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic and actual histological findings in the pulp. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1963; 16:846-71, 969-977.

Semenza GL. Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 $\alpha$  in tumor progression. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2000;35(2):71-103.

Shenoy VK. Shenoy KK. Shetty P. Management of oral health in patients irradiated for head and neck cancer: a review, Kathmandu University Medical Journal. 2007;5(1):117-20.

Shoher I. Mahler Y. Samueloff S. Dental pulp photoplethysmography in human blings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1973; 36:915-21.

Silverberg GD. Britt RH. Goffinet DR. radiation induced carotid artery disease. Cancer. 1978;41:130-7.

Smith RE, Janjan N, Kretschmar S, Hackbarth D. The effect of radiation therapy on von Willenbrand factor in patients with angiosarcoma. Radiother Oncol. 1989;16 (4):297-304.

Smit-Sibinga CT. Prevention of vessel wall damage in experimental irradiation. Bibl Anat. 1973;12:242-8.

Siqueira Jr JF, Dantas CJS. Mecanismos celulares e moleculares da inflamação. Medsi: Rio de Janeiro; 2000. 238p.

Sobotta J. Atlas de anatomia humana: Cabeça, pescoço e extremidades superiores. 21<sup>a</sup> ed. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro; 2000. 417p.

St Louis EL. McLoughlin MJ. Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. J Can Assoc Radio. 1974;25:94-104.

Stoops JC. Scoot D. Measurement of tooth temperature as a means of determining pulp vitality. J Endod. 1976; 2:141-5.

Sunderkotter C. Steinbrink K. Goebeler M. Bhardway R. Sorg C. Macrophages and angiogenesis. J Leukoc Biol. 1994;55:410-22.

Taichman NS. Young S. Cruchey AT. Taylor P. Paleolog E. Human neutrophils secrete vascular endothelial growth factor. *J Leukoc Biol.* 1996;62:397-400.

Taylor PP. Pulp testing an evaluation of various techniques. *J Dentistry for Children.* 1960; 27:107-12.

Teitler D. Tzadik D. Eliecer E. Chosack A. A clinical evaluation of vitality test in anterior teeth following fractures of enamel and dentine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 34:649-52.

Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *J Endod.* 2008;35:S13-S17.

Trowbridge HO. Franks M. Korostoff E. Emling R. Sensory response to thermal stimulation in human teeth. *J Endod.* 1980; 6(1):405-12.

Trowbridge HO. Review of dental pain – histology and physiology. *J Endod.* 1986;12:445-52.

Trubiani O. Tripodi D. Delle Fratte T. Caputi S. Di Primio R. Human dental pulp vasculogenesis evaluated by CD34 antigen expression and morphological arrangement. *J Dent Res.* 2003; 82:742-7.

Upthegrove DD. Bishop JG. Dorman HL. A method for detection of blood flow in the dental pulp. *J Dent Res.* 1966; 45:1115-9.

Van den Steen D. Hulstaert F. Camberlin C. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health care Knowledge cancer (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).

Vehreij M. Dewit LGH. Boomgaard MN. Brinkman HM. Mourik JA. Ionizing radiation enhances platelet adhesion to the extracellular matrix of human endothelial cells by an increase in the release of von Willebrand factor. *Radiat Res.* 1994;137:2002-7.

Vier-Pelisser FV. Figueiredo MAZ. Cherubini K. Braga Filho A. Figueiredo FAP. The effect of head-fractioned teletherapy on pulp tissue. *Int Endod J.* 2007;40:859-65.

Vongsavan N. Matthews B. Some aspects of the use of laser Doppler flow meters for recording tissue blood flow. *Experim Physiol.* 1993a;78:1-14.

Vongsavan N. Matthews B. Experiments on extracted teeth into the validity of using laser Doppler techniques for recording pulpal blood flow. *Arch Oral Biol.* 1993b;38:431-9.

Wakisaka S. Neuropeptides in the human dental pulp: distribution, origins and correlation. *J Endod.* 1990; 16(2):67-9.

Weisleder R. Yamaguchi S. Caplan DJ. Trope M. Teixeira FB. The validity of pulp testing: a clinical study. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:1013-7.

Wilson WC. Shapiro B. Preoperative hypoxia. The clinical spectrum and current oxygen monitoring methodology. *Anesthesiol Clin N Amer.* 2001;19(4):769-812.

Wooley LH. Woodworth J. Dobbs SL. A preliminary evaluation of the effects of electrical pulp testers on dog with artificial pacemakers. *J Am Dent Assoc.* 1974; 89:1099-1101.

Wu NZ. Ross BA. Klitzman B. Dodge R. Dewhirst MW. Differences in leukocyte-endothelium interactions between normal and adenocarcinoma bearing tissues in response to radiation. *Brit J Cancer.* 1994;69:883-9.

Yanpiset K. Vongsavan n. Sigurdsson A. Trope M. Efficacy of laser Doppler flowmetry for the diagnosis of revascularization of reimplanted immature dog teeth. *Dental Traumatol.* 2001;17:63-70.

Yeh Y. Cummins HZ. Localized fluid flow measurements with an He-ne laser spectrometer. *Appl Physics Letter.* 1964;4:176-8.