

NÓDULOS CANCERÍGENOS SUBCUTÂNEOS NO ESOFAGO: ORIGEM, DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO

Diogo de Oliveira Costa

Graduando de Engenharia Eletrônica do Laboratório de Engenharia e Biomaterial – BioEngLab[®], Engenharia Biomédica, Faculdade Gama, Universidade de Brasília.

costadiogo@unb.br

Suelia de S. Rodrigues Fleury Rosa

Professor Adjunto do Laboratório de Engenharia e Biomaterial – BioEngLab[®], Engenharia Biomédica, Faculdade Gama, Universidade de Brasília. suelia@unb.br.

RESUMO

O Câncer Esofágico (CE) é uma neoplasia maligna com alta taxa de mortalidade de difícil diagnóstico em sua fase inicial, o que diminui a eficiência de seu tratamento. Sua incidência muitas vezes está ligada a fatores culturais, como a ingestão de alimentos e ou bebidas em temperaturas elevadas. Devido à baixa rastreabilidade foi pensado no desenvolvimento de um cateter confeccionado em látex, que é um material biossintético, e esse conter uma matriz de termômetros eletrônicos (LM35), para medição da temperatura esofágica, juntamente com sensores de pressão (Resistor Variável a Força - FSR), além de um circuito eletrônico para a aquisição das leituras dos sensores e um software responsável pelo processamento dos sinais adquiridos e visualização gráfica dos resultados. A partir dos sinais de temperatura obtidos aplica-se o método da Dinâmica Simbólica para visualização e compreensão da dinâmica da temperatura e da pressão em toda a extensão do esôfago. Com esse aparato é esperado obter o modelamento térmico e de pressão para tecidos saudáveis e tecidos afetados pelo CE.

PALAVRAS-CHAVE:esôfago, câncer, biomaterial.

NODULE CARCINOGENIC SUBCUTANEOUS ESOPHAGUS: ORIGINS DETECTION AND QUANTIFICATION

ABSTRACT

The Esophageal cancer (EC) is a malignant neoplasm with high mortality rates difficult to diagnose in its early stages, which reduces the efficiency of your treatment. Its incidence is often linked to cultural factors such as intake of food and beverage or at elevated temperatures. Due to the low traceability was designed to develop a catheter made of latex, which is a biosynthetic material, and that contain an array of electronic thermometers (LM35) for measuring esophageal temperature along with the pressure sensors (Variable Resistor Strength - FSR), and an electronic circuit for the acquisition of sensor readings and software responsible for processing the acquired signals and graphic display of results. Based on the temperature signals obtained applying the method of Symbolic Dynamics to visualize and understand the dynamics of temperature and pressure throughout the length of the esophagus. With this apparatus is expected to obtain the thermal and pressure modeling for healthy tissues and tissues affected by the EC.

KEYWORDS: esophagus cancer, biomaterial.

NÓDULOS CANCERÍGENOS SUBCUTÂNEOS NO ESÔFAGO: ORIGEM, DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia maligna, com alta taxa de morbidade, sua incidência varia geograficamente. O consumo de álcool, tabaco, alimentos e bebidas em alta temperatura tais como: café, chá e chimarrão, faz com que a incidência do CE na América Latina seja considerada significativa. Isso se deve a injúria térmica que pode alterar o trato digestivo favorecendo ao quadro de carcinogênese e apresentar um quadro de padrão de crescimento infiltrativo e invasivo[1-3].

O CE se classifica em dois principais tipos: carcinoma epidermóide e adenocarcinoma. O carcinoma epidermóide é o tipo mais comum, na maioria dos casos ocorre nas porções cervical e torácica e, se forma na mucosa do esôfago. O adenocarcinoma ocorre normalmente na porção distal, é causado por refluxo gastro-esofágico crônico e disfunções que substituem células do esôfago por células que se parecem com as do intestino que é conhecida como metaplasia intestinal especializada [4-5].

Apesar de todos os avanços, tanto *in vivo* como *in vitro*, aumentaram nossa compreensão do crescimento do câncer, mas a propagação estática de câncer no corpo humano continua a ser um dos os principais desafios para a comunidade médico-científica. Além da investigação biomédica e clínica para a propagação de crescimento do câncer, nas últimas duas décadas também observaram um aumento nos esforços de modelagem matemática e simulação computacional para investigar e compreender melhor os locais afetados pelo CE[10-12].

Em [1] descreve-se que a etiologia de câncer esofágico nas regiões de mais alta incidência não são bem elucidadas. Mas a ingestão de uma bebida com cerca de 60°C eleva a temperatura intra-esofágica em pelo menos 5°C, e em grandes volumes, o que pode ser um fator contribuinte à carcinogênese esofágica nessa população. A ocorrência do CE está geralmente ligada a fatores como álcool, tabaco e, a ingestão de alimentos e bebidas quentes. O consumo de alimentos ou bebidas em temperaturas elevadas podem causar feridas no esôfago, e essas feridas aumentam o risco do CE[1;7-10]. Como é uma moléstia que se caracteriza pouco sintomática em sua fase inicial, um diagnóstico observado no início altera o prognóstico mais favorável relatada na literatura [11].

As manifestações clínicas que ocorrem em pessoas que possuem um CE em evolução são conforme [13]: Disfagia, odinofagia, desconforto retroesternal, hiporexia, náusea, vômitos, emagrecimento. O fator mais agravante é que quando tais queixas são relatadas o CE pode estar em estágio avançado, limitando muito o tratamento. Esse fato que motivou tal estudo.

Simulações computacionais têm ajudado a entender como parametrizar uma simulação para que esta possa ser aplicada a um paciente específico. No entanto, apesar de todo o esforço e por causa da elevada complexidade do problema, a capacidade de previsão dos

modelos computacionais de tumores *in vivo* é normalmente baixa, e há bastante trabalho a fazer nesta área de forma a melhorar este aspecto.

ALTERAÇÕES MECANICAS NO ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular contínuo, com a parte laríngea da faringe revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, consistindo em um músculo estriado (controle voluntário) no seu terço superior, um músculo liso (controle involuntário/movimentos peristálticos) no seu terço inferior, e uma mistura de músculo estriado e liso no terço médio.

Composto por um músculo interno circular e um externo longitudinal, desenhados de tal sorte para conduzir os sólidos e os líquidos da faringe para o estômago, ele é limitado pelos esfíncteres superior e inferior. Este órgão possui um alto grau da vascularização linfática o que o torna muito sensível a variações térmicas. Tanto o esôfago como o colo distal necessitam de perfeita coordenação motora para propelir o seu conteúdo semissólido e ambos possuem um esfíncter distal que deve abrir-se por mecanismo reflexo. As alterações de elasticidade e na rigidez são duas propriedades que caracterizam a dinâmica esofágiana. Por sua vez as células geradas pelo tumor causam variação das forças dinâmicas desse órgão [6; 8; 10-11].

No esôfago as presenças do esfíncter esofágiano superior (EES) e do esfíncter esofágiano inferior (EEI) evitam a entrada de ar e dos conteúdos gástricos, respectivamente, no esôfago. O EEI abre-se com o início da peristalse esofágica, contudo, na ausência de peristalse, o esfíncter permanece estreitamente fechado para prevenir o refluxo dos conteúdos gástricos [6, 7].

Além de conectar a cavidade oral ao estômago, o esôfago é responsável pela deglutição que pode ser iniciada voluntariamente, mas, a seguir, passa a estar quase que completamente sob o controle reflexo. O reflexo de deglutição é uma sequência ordenada de eventos que impulsionam o alimento da boca até o estomago, inibem a respiração e previnem a penetração do alimento na traquéia durante a deglutição.

O correto diagnóstico e entendimento clínico dos tumores cancerígenos fornecem apoio decisório nas condutas terapêuticas [11]. Foram apresentados diversos tipos de modelos utilizados correntemente para simular um tumor. O que se pretende com todos estes modelos, é compreender melhor o fenômeno de forma a atuar sobre o seu desenvolvimento. Os modelos ajudarão a decidir qual a melhor estratégia para controlar o crescimento tumoral para cada paciente em particular.

BIOMATERIAIS

Um biomaterial é um material sintético ou não, usado para substituir parte de um sistema vivo ou para funcionar em contato direto com um tecido vivo. Isso é feito com a intenção de substituir, de reparar ou de auxiliar na função de órgãos ou tecidos danificados de forma segura, responsável, econômica e fisiologicamente aceitável. A engenharia de biomateriais consiste na aplicação da ciência dos mesmos nos aspectos de engenharia e design para a fabricação de dispositivos médicos. Tradicionalmente, os estudos de biomateriais focam

em assuntos como: biocompatibilidade, reação ao implante de tecidos, citotoxicidade e análise das propriedades estruturais. As propriedades mecânicas de um biomaterial podem ser descritas pelo seu módulo de elasticidade ou de Young [GPa], pela tensão máxima de tração [MPa], pela ductilidade [%] e pela tenacidade à fratura [MPa√m] [12-13].

O módulo de elasticidade descreve a rigidez do material e é obtido da razão entre a tensão (ou pressão) exercida e a deformação unitária sofrida pelo material. A tensão máxima de tração descreve a habilidade de um material em suportar carga de tração antes de romper. A ductilidade descreve a quantidade de tensão que o material pode suportar antes da falha, no teste de tração [11]. O sucesso de um material utilizado como biomaterial em dispositivos médicos, além da biocompatibilidade e das outras características citadas acima, é relacionado à capacidade e à facilidade do material em ser moldado em formatos complicados. Geralmente, os requisitos de um biomaterial podem ser agrupados em quatro grandes categorias: biocompatibilidade, capacidade de ser esterilizado, funcionalidade e reprodutibilidade. Levando-se em consideração a resposta biológica causada pelos biomateriais no tecido hospedeiro, podemos classificá-los em quatro formas: bioinertes - não provocam reação de corpo estranho no organismo e estão em contato direto com o tecido receptor; biotolerados - moderadamente aceitos pelo tecido receptor e geralmente envolvidos por tecido fibroso; bioativos - há ligação direta aos tecidos vivos devido aos íons, como o Ca^{+2} e/ou PO_4^{-2} , presentes nos substitutos ósseos, que favorecem uma ligação química com o tecido ósseo e Reabsorvíveis - lentamente degradáveis e gradualmente substituídos pelos tecidos [14-16].

MODULO PARA CAPTURA

O módulo é constituído de material biossintético à base de látex natural extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* centrifugado. É um dispositivo mecânico, de material biocompatível, flexível, no formato de um balão cilíndrico de 8 a 18 cm de comprimento, inflável com gás por um sistema valvular com um conduto de 1 cm de diâmetro, aproximadamente. A dimensão estabelecida para o comprimento foi 15 cm, de acordo com a literatura. O formato do módulo possibilitou a incorporação de dispositivos de visualização radiográfica e de fixação, contendo no seu interior um marcador de contraste de bário, com a finalidade de controle de posicionamento por raios-X. Possui em uma das extremidades um fio para fixação do módulo a uma coroa dentária, que deve ser presa ao molar superior com a finalidade de evitar que o módulo migre para o estômago em caso de desinflação acidental.

A confecção do módulo inicia-se pela preparação do ambiente, da matéria-prima e dos moldes e segue compreendendo uma série de etapas, tais como: imersão dos moldes de vidro em um recipiente contendo o látex na forma líquida, secagem dos moldes em estufa, análise de espessura, remoção do látex solidificado dos moldes, montagem do módulo e inspeção final. O módulo possui três elementos distintos: tubo externo, tubo interno e válvula. As características e dimensões do módulo, após montado, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Características e dimensões do módulo.

Dados	Características	Dimensões
Formato	Cilíndrico	2,5 cm - diâmetro externo
Superfície externa	Ondulada com ranhuras	2,0 mm - de saliência
Superfície interna	Plana	1,0 cm - diâmetro do furo
Comprimento	15 cm	15 a 18 cm

Material	Látex biocompatível	-
Cor	Amarela	-

Os materiais utilizados na confecção e embalagem do módulo que não resistiram às altas temperaturas foram esterilizados por óxido de etileno. Já os materiais (moldes) que resistiram às altas temperaturas, foram esterilizados por autoclave a vapor. Este dispositivo, apresentado na Figura 1, enquadra-se nas técnicas cirúrgicas restritivas, sendo aplicado por via endoscópica, vazio, dentro do terço inicial do esôfago (3 cm depois da passagem do esfíncter esofágico superior) e posteriormente inflado com gás, preservando a função de todo o sistema digestivo.



Figura 1: Módulo para captura de dados no interior do esôfago.

Esse sistema possui micro transdutores, que eliminam a necessidade de sistema de infusão e de transdutores externos. Nesse tipo de equipamento, conforme descrito nas Recomendações do Núcleo de Motilidade Digestiva da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia, o cateter possui múltiplos micro transdutores (sensores de temperatura de estado sólido), dispostos de modo a permitir a análise radial do corpo esofágico.

Esse sistema é menos frágil e caro que o de perfusão existente no mercado, e permite uma resposta mais rápida, adequada ao estudo do esfíncter esofágico superior e contrações faríngeas. Esse tipo de equipamento inclui no computador um *software* para análise. Os dados obtidos a partir de várias medições podem ser interpretados de forma mais eficaz através da aplicação de dados avançada, processamento e análise de dados.

Como a cura do câncer em estágio inicial é possível, em alguns casos, as formas mais comuns de combate são: o trabalho conjunto da cirurgia com tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. É essencial para os usuários do equipamento responsável pela captura saber prever, medir e interpretar corretamente as respostas térmicas e vasculares ao aquecimento.

Alguns fatores são capazes de desviar o calor do seu alvo primário. A presença de grandes vasos nas vizinhanças do tumor pode produzir gradientes elevados de temperatura em tecidos aquecidos, levando a temperaturas inadequadas durante a hipertermia. Outro fator é que, quando há uma vascularização complexa no tumor, o efeito convectivo do sangue pode desperdiçar uma quantidade significativa de calor, limitando os benefícios do tratamento. Desta forma torna-se fundamental o conhecimento da distribuição de temperatura dentro do tecido tratado.

MODELO SIMPLES CELULAS TUMORAIS ESOFAGIANAS

O termo tumor é usado como sinônimo e foi originalmente usado para os aumentos de volume causados pela inflamação. As neoplasias ou tumores são classificados em malignos ou benignos. Câncer é a denominação genérica usada somente para tumores malignos, e originou-se devido a capacidade de invadirem os tecidos vizinhos. O estudo das neoplasias é conhecido como oncologia (onco=massa). As neoplasias malignas apresentam células com grau variável de diferenciação. As neoplasias malignas são invasivas provocando destruição dos tecidos adjacentes e podendo desenvolver metástase regional e à distância. Os tumores superficiais são identificados como pequenas lesões planas, erosivas ou elevadas. Qualquer irregularidade da mucosa no tocante à coloração, brilho ou relevo deve ser considerada suspeita. Esforços para a detecção precoce do carcinoma esofágico têm se concentrado na pesquisa citológica ou em exames endoscópicos em áreas onde sua incidência é alta. Embora essas pesquisas demonstrem que é possível detectar o carcinoma esofágico em estágios assintomáticos, nenhum dado de eficácia (e.g., redução da mortalidade) foi publicado.

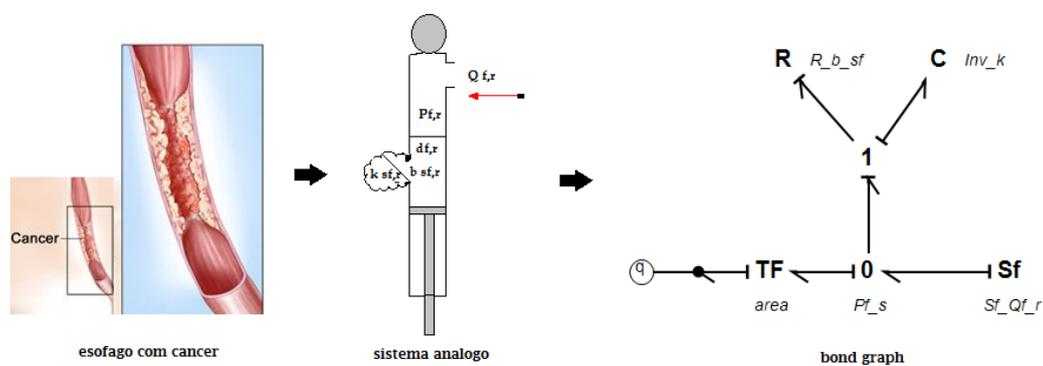


Figura 2: mostra o desenvolvimento do tumor no esôfago em seguida os autores consideram o seu sistema análogo mecânico pneumático e através da técnica *bondgraph* é obtido a sua representação.

Para o cálculo das constantes do sistema foram adotados os valores de 2 cm/s para velocidade da onda peristáltica [16] e 3 cm para diâmetro do esôfago. A Tabela 01 apresenta os valores obtidos para o esôfago saudável. Assim haverá uma constante de mola para cada uma das quatro regiões (k_{P1} , k_{P2} , k_{P3} e k_{P4}) e um resistor para cada uma das quatro regiões distintas (b_{P1} , b_{P2} , b_{P3} e b_{P4}). A área (r) que é a relação de transformação é fixada em 10 mm². A entrada desse sistema é a fonte de esforço que o esôfago realiza (ondas peristálticas) durante sua função primária. A parede cujas dimensões e temperatura estão alteradas –devido à presença do câncer – e tem alterações dos k_{pi} 's e b_{pi} 's para valores maiores em 40%.

Tabela 2 – Valores para as constantes da mola e da resistência para o esôfago saudável e com câncer.

P	$k_i = [N/m]$	$b_i = [N \cdot s/m]$	$kic = [N/m]$	$bic = [N.s/m]$
P ₁	356,277	534,341	498,00	748,07
P ₂	109,790	439,159	153,76	614,82
P ₃	37,696	245,024	52,49	343,03
P ₄	23,14	208,271	32,39	291,57

Conforme [18], por tomografia computadorizada (TC) observa-se que a parede esofágica de um esôfago normal possui espessura média de 0,35 cm, com 28 cm de comprimento e um raio 3 cm. Pode-se obter o volume aproximado de um cilindro oco que para o caso em estudo adotou-se um valor médio do Volume ($V = 173,95 \text{ cm}^3$). Pela pressão média obtida da literatura na parede do esôfago normal tem-se uma densidade esofagiana da parede calculada pela equação (1):

$$P = \rho \cdot g \cdot h \tag{Equação(1)}$$

sendo P a pressão média da parede do esôfago normal, ρ a densidade esofagiana da parede dada em g/cm^3 . Para $g = 980 \text{ cm/s}^2$ e com $P = 102,9 \text{ gf/cm}^2$ ($75,7 \text{ mmHg}$), tem-se que $\rho = 3,75 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$. Como a massa (m) é dada por:

$$m = \rho \cdot V \tag{Equação (2)}$$

Tem-se, de (2), que $m = 0,65 \text{ g}$ para esôfago sem câncer. Em uma análise inicial do grafo de ligações para os elementos de dois terminais, a causalidade determina como o elemento generalizado pode armazenar energia e interagir produzindo as relações dinâmicas em um sistema. Apenas uma forma de causalidade foi identificada: a integral. Dado o grafo de ligações, a obtenção das equações do sistema foi feita com base em um procedimento sistemático: i) numeração das ligações e identificação das junções; ii) seleção das variáveis de estado (fluxo acumulado para capacitores generalizados e esforço acumulado para indutores generalizados); iii) definição do vetor de estados x e vetor de entrada u ; iv) aplicação das relações constitutivas de cada elemento (R, C, Sf); v) aplicação das condições de compatibilidade e continuidade para cada tipo de junção e, através dessas equações, obtenção dos elementos do vetor de estados, x ; vi) através de algebrismos entre as relações constitutivas dos elementos e critérios de cada junção, obtenção das equações de estado. A representação do sistema $x \in \mathcal{R}^1$, mantida a representação usando os elementos típicos do BG (C, R, Sf), é apresentada na Equação (3):

$$\dot{x}_1 = \left(Sf - \frac{1}{kn} x_1 + r \cdot q_{out} \right) \cdot \frac{1}{Rn} \tag{Equação (3)}$$

Onde k_n e R_n são os valores da Tabela 1. A Figura 2 apresenta a equação simulada para dois casos.

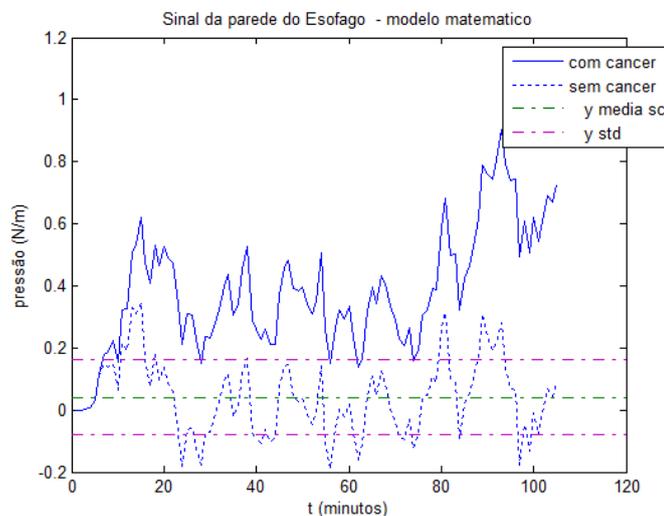


Figura 2: Gráfico que simula a equação que descreve a relação do nódulo cancerígeno com a alteração de pressão da parede do esôfago – o que reflete alteração de temperatura (aumento).

CONCLUSÃO

O objetivo central desta pesquisa foi o entendimento do surgimento do câncer de esôfago correlacionado com a variação e temperatura e de pressão das paredes do mesmo. Nessa proposta inicial os autores pretendem desenvolver um dispositivo que auxilie o diagnóstico preciso de células iniciais cancerígenas. Essa proposta é expressa por um sistema físico com micro sensores e por meio de uma expressão matemática poder analisar e observar a dinâmica dessas células no estágio inicial. Apesar de obtermos um resultado numérico esse precisa ser validado com dados experimentais após um conjunto de coletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS S. G. S., GHISOLFI, E. S., LUZ, L. P., BARLEM, G. G., VIDAL, R. M., WOLF, F. H., MAGNO, V. A., BREYER, H. P., DIETZ, J., GRÜBER, A. C., KRUEL, C. D. P., PROLLA, J. C. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. *Arquivos de Gastroenterologia*, 37(1), p. 25-30, 2000.
2. ANDASARI, V., CHAPLAIN, M. Intracellular modelling of cell – matrix adhesion during cancer cell invasion. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 7, p. 29–48, 2012.
3. ITO, E., OZAWA, S., KIJIMA, H., KAZUNO, A., NISHI, T., CHINO, O., SHIMADA, H., TANAKA, M., INOUE, S., INOKUCHI, S., MAKUUCHI, H. New invasive patterns as a prognostic factor for superficial esophageal cancer. *Journal of Gastroenterology*, 47, p. 1279–1289, 2012.
4. GHADIRIAN P. Thermal irritation and esophageal cancer in northern Iran. *Cancer*, 60, p. 1909-14, 1987.
5. WOLF, K., TELINDERT, M., KRAUSE, M., ALEXANDER, S., TERIET, J., WILLIS, A. L., HOFFMAN, R. M., FIGDOR, C. G., WEISS, S. J., FRIEDL, P. Physical limits of cell migration: control by ECM space and nuclear deformation and tuning by proteolysis and traction force. *The Journal of Cell Biology*, 201, p. 1069–1084, 2013.
6. ROSA, S. S. R. F., ALTOÉ, M. L. Bond Graph modeling of the human esophagus and analysis considering the interference in the fullness of an individual by reducing mechanical esophageal flow. *Revista Brasileira Engenharia Biomédica*, vol.29, no.3, p.286-297, 2013.
7. MRUÉ F. “Reparo de lesões parciais do esôfago cervical utilizando biomembrana de látex natural com polilisina. Monografia do exame de qualificação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, p. 33-35, 2000.
8. PROLLA J. C., DIETZ J., DA COSTA L. A. Diferenças geográficas namortalidade por câncer de esôfago no Rio Grande do Sul. *Revistada Associação Médica Brasileira*, 39, p. 217-220, 1993.

9. MELO, G., C. Metaplasia intestinal: esôfago de Barrett. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 2(3), p.177-82, 2012.
10. VOLKWEIS, B. S., GURSKI, R. R. Esôfago de Barrett: aspectos fisiopatológicos e moleculares da seqüência metaplasia displasia - adenocarcinoma. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões Colégio Brasileiro de Cirurgões*, 35(2), p.114-123, 2008.
11. FERREIRA J.,O., OLIVEIRA H., C., B.,e MARTINEZ M., R. Aplicação de uma metodologia computacional inteligente no diagnóstico de lesões cancerígenas. *Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde*, v. 1, n. 2 p.04-09, 2011.
12. PIA D., DUMITRU T., ALF G., MARK A. J. C., Mathematical modelling of cancer invasion: Implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns, *Journal of Theoretical Biology*, Volume 361, p. 41-60, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.07.010>.
13. MONTEIRO, N. M. L., ARAÚJO, D. F. D., BASSETI SOARES, E., VIEIRA, J. P. F. B., SANTOS, M. R. M. D., JUNIOR, P. P. L. O. Câncer de esôfago: perfil das manifestações clínicas, histologia, localização e comportamento metastático em pacientes submetidos a tratamento oncológico em um centro de referência em Minas Gerais. *Revista brasileira de cancerologia*, 55(1), p. 27-32, 2009.
14. PREZIOSI, L.; TOSIN, A., “Multiphase modelling of tumour growth and extra cellular matrix interaction: mathematical tools and applications”, *J. Math. Biol.* 58, 625 (2009).
15. ROSA, S. S. R. F. Desenvolvimento de um sistema de controle de fluxo esofágiano para tratamento da obesidade. Edgard Blücher, 2009.
16. MRUÉ, F. . Neo formação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina. Aplicabilidade em neoformação esofágica e da parede abdominal. Estudo experimental em cães. Tese Doutorado Universidade de São Paulo, 2000.
17. TOKLU, E. A new mathematical model of peristaltic flow on esophageal bolus transport. *Scientific Research and Essays*, v. 6, n. 31, p. 6606–6614, 2011.
18. TRAWITZKI, L. V. V.; DANTAS, R. O.; MELLO-FILHO, F. Masticatory muscle function three years after surgical correction of class iii dentofacial deformity. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 39, p. 853–856, 2010.