

COMPLICAÇÕES ORAIS DA QUIMIOTERAPIA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA: O PAPEL DA ODONTOLOGIA PREVENTIVA

*Oral complications of chemotherapy in pediatric oncology:
The role of preventive odontology*

VIVIANE CRISTINA PRECIOSO¹ ANA ROSA F. ESTEVES¹ ADRIANA MATOS SOUZA¹
LUCIANO LAURIA DIB²

A quimioterapia antineoplásica é uma das armas terapêuticas mais utilizadas na Oncologia Pediátrica apresentando, atualmente, resultados muito satisfatórios. No entanto, apresentam também efeitos secundários importantes, alguns imediatos e outros que se manifestam após alguns anos. Um dos principais efeitos colaterais imediatos é a mucosite oral transquimioterápica, que provoca dor intensa, febre e possibilita o aparecimento de infecções secundárias, algumas vezes interrompendo temporariamente o tratamento.

Diversos estudos mostram que as condições dentárias e de higiene bucal estão intimamente relacionadas à ocorrência e gravidade da mucosite oral. No presente estudo, avaliamos a situação odontológica de 61 crianças em tratamento no Hospital A. C. Camargo (Departamento de Pediatria), com atenção especial às condições dentárias e o índice de higiene oral, além da ocorrência de mucosite em ciclos de tratamento prévios.

Essas crianças foram orientadas sobre noções de higiene oral e cuidados anti-sépticos durante a quimioterapia sendo, a seguir, reavaliadas quanto à ocorrência de novos episódios de mucosite.

Os resultados demonstraram que 72,2% das crianças apresentavam cáries dentárias durante a quimioterapia e que 75% dos pacientes apresentavam índice de higiene oral precário.

A avaliação após a motivação odontológica mostrou acentuada melhora do índice de higiene oral, repercutindo em uma redução significativa da ocorrência de novos episódios de mucosite oral.

Unitermos: Quimioterapia em crianças - efeitos orais.
Odontologia preventiva - efeitos orais da quimioterapia.

Keywords: Drug effects - drug therapy. Drug therapy - oral effects. Prevention in children - oral effects.
Drug therapy in children - oral effects
Odontology prevention - oral effects in drug therapy.

Introdução

Um ser humano é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um ser biopsicossocial e assim deve ser considerado pela odontologia (3). Dessa forma, o conceito de "prevenção de cáries e de doenças periodontais" aumenta a sua magnitude, uma vez que a higidez das condições bucais, além de representar melhores qualidades locais, representará também uma qualidade global de vida muito superior. Neste sentido, um dos campos mais carentes e receptivos à atuação odontológica é a Oncologia.

A multidisciplinaridade do tratamento oncológico é a sua principal força para obtenção de resultados terapêuticos satisfatórios, sendo que a odontologia apresenta participação em diferentes aspectos, principalmente relacionados à cirurgia de cabeça e pescoço, radioterapia, quimioterapia e pediatria.

Aproximadamente, uma criança em cada 600 pode desenvolver câncer durante a infância (15). As neoplasias que

1 - Alunas de Odontologia - UNIP e Estagiárias do Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo, Fundação Antonio Prudente.

2 - Professor Adjunto, Disciplina de Diagnóstico Bucal - UNIP e Diretor do Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo, Fundação Antonio Prudente.

Endereço para correspondência: Dr. Luciano Lauria Dib - Depto de Estomatologia - R. Prof. Antonio Prudente, 109 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

atingem crianças são diferentes das que ocorrem em adultos, sendo as mais freqüentes: leucemias (30%), tumores do sistema nervoso central (15%), tumores de ossos e partes moles (14%), linfomas (10%), tumores renais (6%) e neuroblastoma (7%) (15).

No tratamento oncológico infantil, uma das principais armas utilizadas é a quimioterapia, quer isoladamente ou associada à cirurgia e radioterapia. A função principal da quimioterapia é a destruição das células malignas. A maioria desses agentes citotóxicos exerce seu efeito preferencialmente sobre as células em mitose. Infelizmente, além das células neoplásicas que sofrem divisão rápida, certas células normais (incluindo células da mucosa bucal e gastro-intestinal, medula óssea e pele) também apresentam grau de atividade mitótica semelhante, e são especialmente propensas a manifestar os efeitos secundários dos agentes anti-neoplásicos (13).

Dentre os efeitos sistêmicos, têm-se a leucopenia, anemia e plaquetopenia e, conseqüentemente, imunodepressão. Esta aumenta a possibilidade dos pacientes adquirirem infecções agudas, secundárias e oportunistas, sendo a boca uma possível porta de entrada para estas infecções, levando à piora do estado geral dos pacientes, às vezes prejudicando o tratamento adequado.

Como efeitos locais imediatos têm-se:

1) Mucosite: uma inflamação causada pelo efeito quimioterápico sobre células da mucosa bucal que possuem um alto "turnover". Estas células se descamam, ocorre exposição do córion subjacente, causando intensa sintomatologia dolorosa, além de dificuldade de fala e alimentação, não havendo tempo para a devida reparação das células;

2) Dentre as infecções oportunistas que acometem a cavidade oral têm-se as de natureza fúngica (exemplo: candidose) e viral (exemplo: herpes simples) podendo causar estados febris;

3) Sangramentos gengivais espontâneos ou por escovação traumática, em decorrência da plaquetopenia, tanto que muitos oncologistas recomendam às crianças que suspendam a escovação durante fases de plaquetopenia severa.

Má nutrição, higiene oral inadequada, dentes em mau estado, infecções crônicas e gengivite potencializam o risco de mucosite além de possibilitarem o aparecimento de infecções dentais agudas, que podem levar até a septicemia nesta fase, devido à imunodepressão.

Como efeitos locais tardios têm-se, principalmente, distúrbios na odontogênese, representados por hipoplasia de esmalte, alargamento da câmara pulpar, afilamento de raízes, anodontia, retardo na odontogênese, entre outros (8).

Diante do exposto, o conceito de prevenção de placa bacteriana com finalidade de evitar cáries e doença perio-

dontal, que já é fundamental do ponto de vista de saúde geral, torna-se ainda mais importante nestas crianças porque talvez represente a chance de uma boa resposta ao tratamento quimioterápico, o que pode salvar suas vidas.

O objetivo deste trabalho é avaliar a condição dentária e de higiene das crianças portadoras de câncer em tratamento quimioterápico, analisando o papel da placa bacteriana na ocorrência de mucosite transquimioterápica e o efeito que técnicas de ensino e motivação de higiene oral causam à ocorrência de mucosite.

Material e métodos

Seleção dos pacientes

No período de março a julho de 1993 foram avaliadas 61 crianças, de ambos os sexos, internadas em tratamento quimioterápico no Hospital A. C. Camargo (Departamento de Pediatria), portadoras de neoplasias malignas de diversas origens.

Os pacientes foram examinados, avaliando-se principalmente o estado odontológico geral e o índice de higiene oral. Além desta avaliação, foram colhidos dados pessoais e referentes à neoplasia, tipo de tratamento e principais condições orais prévias à data de avaliação.

Avaliação do estado de higiene oral

O índice de higiene oral utilizado foi o Índice Simplificado de *Greene de Vermillion* (3).

Este índice tem por objetivo expressar, quantitativamente, a limpeza bucal, baseada em critério claramente definido, simples e objetivo.

O índice de placa não foi zerado, ou seja, não foi realizada profilaxia prévia.

Foi utilizada fucsina como corante. As crianças, em uma primeira avaliação, foram submetidas a ensino de higiene oral adequado à idade e ao estado geral, ou seja, às crianças menores e as com dificuldades diversas, tais como imobilização do braço com o qual realiza a escovação, foi ensinada a técnica de escovação de Fones, e para as crianças maiores (acima de oito anos, aproximadamente) foi ensinada a técnica de escovação de *Stilman* (9).

Foi também analisada a ocorrência de episódios de mucosite prévia ao contato com o cirurgião-dentista.

Métodos de motivação de higiene oral

- Entrega de folhetos informativos aos pacientes, pais ou responsáveis pelo paciente;

- Demonstração da técnica apropriada de escovação em manequim odontológico;
- Demonstração da técnica apropriada de escovação na boca do paciente;
- Realização da técnica de escovação pelo paciente sob supervisão e orientação complementares;
- Entrega de escova e creme dental para cada criança;
- Orientação aos pais ou responsáveis sobre a dieta alimentar;
- Orientação sobre o uso de cotonetes, gaze e bochechos com soluções anti-sépticas na remoção da placa bacteriana para os pacientes que, em determinado período, devido à plaquetopenia, não podiam realizar uma escovação mais efetiva;
- Orientação do uso de bochechos com clorexidina (solução alcoólica a 0,12%) no tratamento preventivo da mucosite;
- Entrega de desenhos educativos para as crianças colorirem;
- Orientação das enfermeiras, voluntárias e professoras do Departamento de Pediatria do Hospital, da importância da higiene oral e do aconselhamento dietético em função das possíveis complicações do tratamento oncológico que podem ocorrer no paciente pediátrico.

Reavaliação do estado odontológico

As crianças passaram a ser reavaliadas quanto ao índice de higiene oral, mantendo intervalo de acordo com seu próprio tratamento oncológico e necessidade de novas internações.

Foi reavaliado também se houve episódios de mucosite ou outras complicações pós-orientação de higiene oral.

Análise estatística

Os dados obtidos referentes ao índice de higiene oral pré e pós-motivação odontológica, bem como a ocorrência de mucosite transquimioterápica, foram avaliados realizando-se a tabulação cruzada das frequências.

Resultados

Foram avaliadas 61 crianças, sendo 24 (39,3%) do sexo feminino e 37 (60,6%) do sexo masculino, com idade variando de 2 a 17 anos, tendo como média de idade 9,2 anos.

As doenças encontradas por ordem de frequência foram: leucemia linfóide aguda (24,6%), linfoma não-Hodgkin (16,4%) e tumores sólidos (59%).

Quanto à avaliação da condição dentária das crianças observou-se que 27,8% dos casos apresentavam boa condi-

Tabela 1 - Índice de higiene oral (I.H.O.), pré e pós-motivação odontológica em crianças, distribuído por faixa etária

Faixa etária (anos)	Índice higiene oral	Pré-motivação odontológica (%)	Pós-motivação odontológica (%)
2 - 6	0 - 1	15,8	27,3
	1 - 2	63,2	63,7
	2 - 3	21,0	9,0
7 - 12	0 - 1	4,2	18,7
	1 - 2	58,3	68,7
	2 - 3	37,5	12,5
13 - 17	0 - 1	11,1	23,0
	1 - 2	50,0	69,2
	2 - 3	38,9	7,7

ção (nenhuma cárie), 64% regular condição (de 1 a 4 cáries) e 8,2% em condição ruim (mais de 4 cáries).

A tabela 1 apresenta o índice de higiene oral, pré e pós-motivação odontológica, distribuído por faixa etária.

A análise da tabela 1 permite observar que houve acentuada melhora do índice de higiene oral após motivação, com aumento dos índices de 0 - 1 e 1 - 2 e redução da faixa de 2 - 3.

Realizada a tabulação cruzada dos resultados obtidos no primeiro e segundo exames, foram encontrados os seguintes resultados:

Quanto ao índice de higiene oral, em 62,5% dos casos reavaliados houve melhora, em 15% manteve-se inalterado e em 22,5% houve piora.

Quando analisadas por faixa etária, constatou-se que nas faixas menores (de 0 a 12 anos) 55,6% melhoraram, enquanto que 29,6% pioraram. Já na faixa etária de 13 a 17 anos, notou-se melhora em 76,9% dos casos e piora em 7,7%.

Ocorrência de episódios de mucosite no transquimioterápico

Dos 61 casos avaliados, 33 (54,0%) apresentavam história de um ou mais episódios de mucosite durante a quimioterapia antes da primeira avaliação odontológica. Após essa consulta e orientação, apenas 15 (24,5%) pacientes referiram episódios de mucosite, sendo que a informação subjetiva foi de que estes episódios foram de menor intensidade e tempo de duração.

Outro fato a ser destacado é que 18 (54,5%) pacientes dentre aqueles 33 que tinham história de mucosite passaram por novos ciclos de quimioterapia sem desenvolver novos episódios desta complicação.

Discussão

Especificamente, no caso das neoplasias malignas que acometem as crianças, altos índices de cura são obtidos pelos grandes centros de tratamento (2). No entanto, permanece o estigma em função de o tratamento ser, algumas vezes, tão agressivo quanto o próprio tumor. Nos últimos anos, muito enfoque tem-se dado às pesquisas na tentativa de minimizar a toxicidade do tratamento, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (4,6).

A quimioterapia antineoplásica é uma forma de tratamento muito empregada nas leucemias e outras neoplasias freqüentes da infância, causando uma série de complicações locais e sistêmicas de muita importância e que são da área de competência e atuação do cirurgião-dentista.

A imunodepressão advinda do uso de drogas quimioterápicas, facilita o aparecimento de infecções na cavidade oral, além de predispor à exacerbação de quadros infecciosos crônicos dentais e bucais, que podem complicar sobremaneira a evolução do caso (5).

Diversos autores têm demonstrado que o preparo bucal prévio à quimioterapia, reduz o índice de complicações. Este preparo bucal consiste em adequação do meio, em profilaxia de placa bacteriana, tratamento emergencial de dentes cariados e remoção de focos infecciosos, repercutindo no nível de inflamação gengival e infecção local (10).

Uma das complicações transquimioterápicas mais graves é a mucosite, que é uma severa inflamação da mucosa oral, infectada secundariamente por bactérias, fungos e vírus, e que produz dor intensa, dificuldades na fala e alimentação. Estudos anteriores revelam que o uso de anti-sépticos locais apropriados reduz a contaminação, reduzindo assim o nível da mucosite (6, 10).

Os nossos objetivos ao realizarmos este estudo eram, primeiramente, o de retratar a situação bucal atual das crianças em nosso meio durante o tratamento oncológico e, também, avaliar o impacto de medidas motivacionais e de instrução preventiva na redução das complicações orais.

A análise dos resultados permite caracterizar que 72,2% das crianças apresentavam 1 ou mais cáries ativas durante o tratamento quimioterápico, o que resulta em um risco evidente de complicações como dor, dificuldade na alimentação e, principalmente, abscessos agudos em função da imunodepressão.

Quando analisamos este aspecto de dor dental durante a

quimioterapia, não podemos deixar de lembrar que a criança estará sofrendo ainda dos outros efeitos adversos das drogas como, por exemplo, náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, entre outros, que só contribuirão para que este período seja muito sofrido e gerador de ansiedade à criança. Bastaria uma avaliação odontológica prévia e selamento de dentes cariados para que esses efeitos pudessem ser minimizados.

A análise do índice de higiene oral é ainda mais reveladora, porque apenas 9,8% das crianças apresentavam-se em boas condições, sendo que praticamente a maioria absoluta nunca tinha sido corretamente orientada sobre a forma de proceder a higiene oral, nem antes nem depois do diagnóstico de câncer.

Este fato é muito importante pois, como já foi mencionado, a presença de placa bacteriana aumenta a severidade da mucosite, além de predispor à inflamação gengival, que pode causar sangramentos espontâneos em função da acentuada plaquetopenia. É recomendado em muitos centros oncológicos que os médicos orientem as crianças a não escovarem os dentes para evitar sangramentos nestas fases mais agudas de plaquetopenia. No entanto, esta não escovação só contribuirá para maior presença de placa bacteriana e, conseqüentemente, sangramento gengival.

A solução portanto, não é suspender a escovação, e sim orientar como procedê-la adequadamente e, principalmente, reduzir o índice de placa previamente à quimioterapia. Esta orientação adequada consiste em instruir sobre bochechos anti-sépticos, uso de escovas macias, técnica correta ou, em casos extremos, limpeza com cotonete ou gaze.

A questão dos pais é outro assunto muito delicado, pois devem ter participação efetiva em todo o tratamento oncológico, o que causa um desgaste muito grande que, associado ao profundo estresse emocional a que estão submetidos, muitas vezes faz com que negligenciem em certas coisas que consideram menos importantes. Cabe à equipe de tratamento fazê-los ver da real necessidade de cuidados orais.

Algumas crianças, muitas vezes, passam dias ou semanas internadas, sendo a rígida disciplina terapêutica e a tendência ao tédio, elementos que aumentam a dispersão delas. Dessa forma, foram também distribuídos desenhos com temas odontológicos para que colorissem, com a finalidade de instruir brincando.

O acompanhamento psicológico e pedagógico das crianças deve ser feito de forma sistemática, a fim de que possam aceitar todas as fases de tratamento. A participação multidisciplinar é uma necessidade, integrando-se médicos, enfermagem, psicólogos, nutricionistas, dentistas, voluntários e família.

Toda a equipe deve estar preparada e padronizada quanto às condutas, sendo que no que se refere à dieta, a orienta-

ção odontológica é muito importante, alertando-se quanto a hábitos alimentares mais cariogênicos e que possam repercutir em maiores complicações orais e dentais.

Decorridos em média um mês da primeira orientação, as crianças foram reexaminadas, sendo que a análise dos resultados permitiu observar que ocorreu uma melhora do índice de higiene oral em 64,1% dos pacientes, sendo que nas faixas etárias maiores (de 13 a 17 anos) esta melhora foi de 77%. Nas faixas etárias menores a melhora foi de 57,7%, o que revela que quanto menor a idade do paciente, mais rigoroso deve ser o esquema de motivação e controle de placa.

Esta melhora do índice de higiene oral repercutiu no índice de mucosite, quando pudemos observar na avaliação de controle de mucosite uma notável melhora, sendo que apenas 24,5% dos pacientes apresentaram recidiva de mucosite após as orientações de higiene oral, sendo que relataram que os episódios foram bem menos severos do que anteriormente. Ainda, 54,5% dos casos com história de mucosite não apresentaram novos episódios nos ciclos de quimioterapia realizados após as orientações.

Acreditamos que se for estabelecido um controle de higiene oral mais freqüente e intenso, bem como medidas profiláticas de placa bacteriana pré-quimioterapia, este índice de mucosite pode cair ainda mais, contribuindo para uma maior tolerância no tratamento antineoplásico. Observou-se também, uma acentuada redução do nível de complicações decorrentes de sangramentos gengivais oriundas de gengivite marginal.

O ideal, sem dúvida, seria de que o índice de higiene oral fosse melhorado em todas as crianças, porém muitos fatores estão por trás disso, como por exemplo: piora do estado geral de saúde, piora do estado emocional e psicológico, impossibilidade temporária de higienização devido a cirurgias ou imobilizações, face Cushingóide, sendo esta representada por um inchaço da face decido ao corticosteróide presente no quimioterápico que causa retenção de líquidos. A face Cushingóide dificulta a introdução da escova na cavidade oral, dificultando principalmente a escovação dos dentes posteriores.

Outro fato observado é que, quanto maior o intervalo entre a primeira e a segunda avaliação, menor o índice de melhora de higiene oral, o que significa que o acompanhamento tem que ser realmente próximo e freqüente. Além disso, devemos ressaltar que não foi realizado nenhum procedimento profissional de redução de placa bacteriana inicialmente, cabendo a melhora do índice de higiene oral somente à evolução da técnica de escovação.

A redução da incidência de mucosite oral representa uma notável melhora na aceitação da quimioterapia pelas crianças, repercutindo em uma significativa redução do nível de estresse físico e emocional e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida.

O programa de atendimento odontológico deveria ser feito antes e durante o tratamento oncológico e deveria conter as seguintes fases:

- 1) Avaliação do estado odontológico e índice de higiene oral no momento da admissão da criança para o tratamento;
- 2) Tratamento emergencial dos problemas bucodentais (eliminação de focos infecciosos: exodontias, endodontias, selamento em massa das cavidades feito em baixa rotação e obturando com base sedativa "OZE" ou ionômetro de vidro);
- 3) Rigorosa profilaxia dental antes de iniciar-se a quimioterapia;
- 4) Imediata orientação das crianças e responsáveis sobre técnicas e necessidade de higiene oral, bem como de eventuais complicações transquimioterápicas;
- 5) Orientação dietética;
- 6) Reavaliações freqüentes e tratamento odontológico adequado para cada fase, se necessário;
- 7) Aplicações tópicas de flúor realizadas pelo profissional, tomando as devidas precauções, pois o flúor pode causar mais náuseas ainda nestas crianças e, nos casos onde há quadro de mucosite, estas aplicações devem ser adiadas, pois o flúor aumentaria o desconforto;
- 8) Acompanhamento após terminado o tratamento oncológico, a fim de se identificar ou prevenir os efeitos tardios da quimioterapia.

Summary

Antineoplastic chemotherapy is one the most employed methods of treatment of pediatric tumors. The current results are quite satisfactory, but there is a lot of secondary effects, some occurring immediately, and other after a gap of many years. One of the main side effects is oral mucositis, which causes pain, fever, secondary infection, and sometimes it is necessary to interrupt the treatment. Many authors have demonstrated that the dental state and oral hygiene are closely related to the occurrence and severity of oral mucositis.

In the present study, was evaluated of 61 children who underwent oncologic treatment at A. C. Camargo Hospital, with special attention to the dental status, oral hygiene and occurrence of previous episodes of oral mucositis.

These children were instructed and motivated for dental care during chemotherapy, and the adequate treatment of initial mucositis.

The results revealed that 72,2% of children showed dental caries during chemotherapy, and 75% poorly oral hygiene. The evaluation after odontological motivation showed great increase in oral hygiene and a significant reduction in the occurrence of new episodes of oral mucositis.

Referências bibliográficas

- 1 - BOCCA, M. et al. - Stomatomucosite da chemio e radioterapia nel trattamento delle e molinopatie maligne. *Minerva Stomatol*, 39:301-6, 1990.
- 2 - CAMARGO, B & BIANCHI, A. - Avanços em oncologia na última década e perspectivas futuras em tumores sólidos pediátricos. *Acta Oncol Bras*, 13:28-35, 1993.
- 3 - CHAVES, M. M. - Problemas. In: *Odontologia social*. 2 ed. Rio de Janeiro, Labor, 1977, p. 62-4.
- 4 - CHILDER, N. K. et al. - Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 75:41-7, 1993.
- 5 - CLINE, M. J. & HASKELL, C. M. - Factors affecting the usefulness of drugs: Immunosuppression. In: *Cancer chemotherapy*. 3 ed. Philadelphia, W B Saunders, 1980, p. 21-23.
- 6 - FERRETT, G. A. et al. - Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy induced stomatitis: a randomized double blind trial *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69:331-8, 1990.
- 7 - FRANCO, E. L. et al. - Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol*, 46:37-46, 1993.
- 8 - JAFFE, N. et al. - Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics*, 73:816-23, 1984.
- 9 - LASCALA, N. T. & MOUSSALI, N. H. - Higienização bucal. In: *Compêndio terapêutico periodontal*. 2 ed. São Paulo, Artes Médicas, 1994, p. 240-69.
- 10 - McGAW, W. T. & BELCH, A. - Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 60:275-80, 1985.
- 11 - MILLER, R. W. - Aetiology and epidemiology. In: VOOTE, P. A. et al. - *Cancer in children*. 2 ed. Berlin, Springer-Verlag, 1986. p. 3-7.
- 12 - RAMOS Jr, R. - Tumores na infância. In: *Oncologia clínica*. 2 ed., São Paulo, Sarvier, 1984, p. 281-96.
- 13 - SHAFER, W. G.; HINE, M. K. & LEVY, B. M. - Lesões físicas e químicas da cavidade bucal. In: *Tratado de patologia bucal*. 4 ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1985, p.486-548.
- 14 - SONIS, S. T. - Oral complications of cancer therapy. In: De VITA Jr. V. T.; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S. A. *Cancer: principles and practice of oncology*. 3 ed. Philadelphia, J B Lippintt, 1989, p. 2144-52.
- 15 - VOÛTE, P. A. - Câncer na infância. In: HOSSFELD, D. K. & SHERMAN, C. D. - *Manual de oncologia clínica*. São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. 1991, p. 383-4.