

## ***Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica***

***Anna Clara Fontes Vieira***<sup>1</sup>

***Fernanda Ferreira Lopes***<sup>2</sup>

### ***Resumo***

Os efeitos colaterais da radioterapia e da quimioterapia têm impacto determinante na qualidade de vida do paciente. Entre as complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica, a mucosite destaca-se como o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região de cabeça e pescoço. Apesar do enorme arsenal disponível, a terapêutica no tratamento da mucosite tem se mostrado com características de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando complicações outras, como desidratação, caquexia e infecções. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a mucosite oral, com o intuito divulgar informações sobre os aspectos clínicos e terapêuticos dos tratamentos de que a odontologia dispõe no manejo dos pacientes, durante e após a terapia antineoplásica.

***Palavras-chave:*** radioterapia, quimioterapia - efeitos adversos, doenças da boca - mucosite oral.

### ***INTRODUÇÃO***

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou, para o ano de 2006, a ocorrência de 472.050 casos novos de câncer, 234.570 para o sexo masculino e 237.480 para sexo feminino. Na cavidade oral, são estimados 13.470 novos casos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2005).

Como principais e mais eficazes métodos de tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, a quimioterapia e a imunoterapia têm importância como terapias adjuvantes. Embora seja incontestável a sua eficácia no tratamento do câncer, de acordo com Almeida e colaboradores (2004), seus efeitos colaterais têm impacto determinante na qualidade de vida do paciente. A radioterapia, como tratamento para pacientes vítimas de tumores malignos de cabeça e pescoço, exibe complicações orais importantes,

que incluem a mucosite, a xerostomia, as cáries, a perda do paladar, as infecções secundárias, osteorradionecrose e trismo.

Entre as complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica, a mucosite destaca-se como o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região de cabeça e pescoço (INGRACI DE LUCIA et al., 2004). A severidade e a duração da mucosite estão diretamente ligadas ao nível de doença dental pré-existente, ao esquema de tratamento, aos medicamentos utilizados (no caso de quimioterapia) e à ocorrência de infecções associadas, como no caso de pacientes com herpes recorrente (MARTINS et al., 2002).

Segundo Labbate e colaboradores (2003), a associação da radioterapia com quimioterápicos produz um efeito sinérgico, potencia-

<sup>1</sup> Acadêmica. Curso de Graduação em Odontologia – UFMA. São Luís – MA

<sup>2</sup> Professora Mestre em Clínica Odontológica. Doutoranda em Patologia Oral. São Luís – MA

### ***Correspondência para / Correspondence to:***

Anna Clara Fontes Vieira

Via 03, Quadra E, Casa 27, Pq. LaRavardieri - Altos do Calhau

65076-820 São Luís – Maranhão - Brasil

Tel: (98) 3236-9428.

***E-mail:*** clarafv@yahoo.com.br

lizando a severidade das alterações inflamatórias da mucosa oral. Além das complicações próprias da mucosite citadas anteriormente, ela pode estar associada a outras alterações decorrentes da terapia oncológica, como xerostomia e a alteração do paladar, contribuindo ainda mais para a debilidade do paciente (INGRACI DE LUCIA et al., 2004).

De acordo com Cardoso e colaboradores (2005), a odontologia desempenha um papel fundamental nas diferentes fases terapêuticas contra o câncer. Atua-se na fase que antecede a cirurgia, em que uma avaliação prévia poderá reduzir, de forma efetiva, complicações oriundas de processos infecciosos ou inflamatórios crônicos da cavidade oral, assim como na prevenção das seqüelas que ocorrem durante e após o tratamento por radioterapia.

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a mucosite oral, com o intuito divulgar informações sobre os aspectos clínicos e terapêuticos dos tratamentos de que a odontologia dispõe no manejo dos pacientes durante e após a terapia antineoplásica, e, assim, fornecer subsídios para contribuir na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

## **MUCOSITE ORAL**

O termo mucosite oral surgiu em 1980 para descrever a inflamação da mucosa da boca induzida pela quimioterapia e radioterapia (INGRACI DE LUCIA et al., 2004).

Devido à alta taxa de renovação celular e à baixa radio resistência, as células da mucosa da cavidade oral, faringe e laringe respondem precocemente aos efeitos tóxicos da radiação a que estão expostas. Durante a radioterapia, os primeiros sintomas são observados na terceira ou quarta semana, quando as doses atingem 200 cGy. Na quimioterapia, seu aparecimento geralmente ocorre entre 5-10 dias e depende do tipo de fármaco administrado. Dentre as drogas que causam a mucosite, destacamos uma maior ocorrência com o tratamento realizado com metotrexato, fluoracil, doxorubicina, dactinomicina, bleomicina e, quando se faz uso

de associações, com fluxoridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina, que tendem a potencializar a ocorrência da mucosite. Vale ressaltar que tanto a mucosite por quimioterapia quanto a induzida por radioterapia desaparecem lentamente, 2 ou 3 semanas após o término do tratamento (INGRACI DE LUCIA et al., 2004; ALMEIDA et al., 2004; MARTINS et al., 2002; NEVILLE et al., 2004).

A mucosite oral associada à quimioterapia envolve comumente as superfícies não ceratinizadas (isto é, a mucosa jugal, a superfície ventro-lateral da língua, o palato mole, o assoalho da boca), enquanto que o tratamento radioterápico primeiramente afeta a superfície mucosa voltada para o interior dos focos de radiação direta (NEVILLE et al., 2004).

Histologicamente, observa-se a redução da espessura do epitélio, a queratinização, a descamação superficial e as alterações vasculares, com o aumento da permeabilidade e a congestão dos vasos sanguíneos. Os casos de mucosite oral relacionados à radiação ou à quimioterapia são semelhantes em suas apresentações clínicas. A primeira manifestação é o desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada, pela falta de escamação suficiente de queratina. Isso logo é seguido pela perda dessa camada, com reposição pela mucosa atrófica, que é edematosa, eritomatosa e friável. Subseqüentemente, áreas de ulceração desenvolvem-se com a formação de uma membrana superficial fibrino-purulenta amarelada e removível. As áreas centrais das úlceras podem se apresentar necrosadas, podendo ou não apresentar sangramento. Dor, queimação e desconforto são significativos e podem ficar mais acentuados durante a alimentação e pelos procedimentos de higiene oral (INGRACI DE LUCIA et al., 2004; MARTINS et al., 2002; NEVILLE et al., 2004).

Com a progressão do tratamento oncológico, o quadro da mucosite pode ser mais severo, dependendo das doses e da resposta individual do paciente. A exposição do tecido conjuntivo predispõe a colonização por fungos do tipo *Cândidas albicas* que pode causar aumento da sintomatologia, sendo necessário um diagnóstico apropriado e a intervenção antifúngica

considerada (ALMEIDA et al., 2004; CHIAPPELLI, 2005).

Segundo Cardoso e colaboradores (2005), o nível e a duração da mucosite, em pacientes tratados com radioterapia, estão relacionados com a dose acumulada, a intensidade, o volume da mucosa, o hábito de fumar, o consumo de álcool e outros fatores predisponentes, como a xerostomia e a infecção.

A mucosite é um processo biológico complexo, que ocorre em quatro fases independentes e conseqüentes de uma série de ações medidas por citocinas. Entretanto, os componentes imunes precisos envolvidos na etiologia da mucosite ainda não estão claros (MARTINS et al., 2002; CHIAPPELLI, 2005). Clinicamente, evidencia-se uma sintomatologia complexa, que inclui, em sua evolução, outras complicações, como a xerostomia, a disgeusia, a disfagia, a odinofagia e quadros de infecções oportunistas (HOSPITAL SANTA ROSA, [2003?] ).

Nos casos de mucosite severa, quando o paciente apresenta odinofagia e também disfagia, pode haver um inadequado estado nutricional, levando a uma queda do seu estado geral, podendo haver a necessidade de sondas nasogástricas, hospitalização e, nos casos mais graves, interrupção temporária ou definitiva da radioterapia (INGRACI DE LUCIA et al., 2004).

Sob esse ponto de vista, os efeitos agudos da mucosite na cavidade oral causados pela radioterapia e quimioterapia devem ser abordados pelo cirurgião-dentista, que é o profissional com maior possibilidade de avaliar e tratar essas complicações, assim como aplicar medidas preventivas de acompanhamento da saúde bucal do paciente radiado na área da cabeça e do pescoço, sendo extremamente importante a integração do dentista com a equipe de oncologia no cuidado do paciente em todos os estágios da doença (MARTINS et al., 2002; ALMEIDA et al., 2004).

Segundo Bonan e colaboradores (2005), as terapias para o tratamento da mucosite oral incluem abordagens profiláticas, como conscientização para a melhoria da higiene oral, e evitar a utilização de alimentos picantes e tabaco. Também recomendam o uso de camomila,

betametazona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina E, lozenges, tobramicina, lasers de baixa energia e crioterapia, entre outros, como recursos terapêuticos.

### **ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA A MUCOSITE ORAL**

A terapêutica no tratamento da mucosite tem se mostrado com características de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando complicações outras, como desidratação, caquexia e infecções. São preconizadas dietas não irritativas e produtos de higiene oral, anti-sépticos bucais, anestésicos tópicos e analgésicos opióides (CARDOSO, et al., 2005; CHIAPPELLI, 2005).

No presente artigo, abordaremos as seguintes terapêuticas para o manejo da mucosite oral: cuidados orais básicos, laser de baixa intensidade, analgésicos, antiinflamatórios, preparações tópicas e prevenção da mucosite oral.

#### ***Cuidados orais básicos***

Segundo Rubenstein e colaboradores (2004), é aceitável que os cuidados orais básicos tenham importância na manutenção da saúde, da integridade e da função da mucosa. A finalidade dos cuidados orais básicos é reduzir a influência da flora bacteriana oral, os sintomas de dor e o sangramento relacionados à terapia anti-câncer e prevenir infecções nos tecidos moles, as quais podem promover seqüelas sistêmicas. Em adição, a manutenção de uma higiene oral reduz o risco de complicações dentais, incluindo cáries e gengivite.

De acordo com Cardoso e colaboradores (2005), a aplicação de medidas preventivas de adequação bucal antes do início do tratamento e a manutenção dessas medidas durante o período de vigência da radioterapia podem levar ao aparecimento de uma mucosite branda.

Ingraci de Lucia e colaboradores (2004) recomendam que o paciente passe por um minucioso exame loco-regional, quando é feita a análise da presença de cárie, doença periodontal, problemas endodônticos e focos de infecção, para que sejam tratados antes do início da terapia. É

necessário também que esses pacientes recebam orientações quanto à importância de se evitarem hábitos de tabagismo e etilismo, o consumo de alimentos ácidos e condimentados e também o uso de colutórios alcoólicos, que podem causar dor, ardência e desconforto oral.

O paciente deve escovar os dentes com cuidado, usar escova ultramacia (se a escova agredir usar cotonetes) e creme dental fluoretado, passar o fio dental após as refeições e evitar cortar as gengivas para evitar mais portas de entrada (GUIMARÃES JR., 2005).

### **Laser de baixa intensidade (Soft Laser)**

O laser é um dispositivo composto por substâncias denominadas meio ativo (gás, sólido e líquido), que, quando estimuladas por uma fonte de energia, geram luz. Assim, define-se a luz laser como ondas eletromagnéticas não ionizantes com características especiais. Os lasers de baixa intensidade de energia (LILT – *Low Intensity Level Treatment*), ou *soft lasers*, causam efeitos especiais como bioestimulação, analgesia, além de efeitos antiinflamatórios e antiedematosos. A radiação deve ser absorvida para produzir uma mudança física ou química que resulte em uma resposta biológica. Após a resposta biológica ser observada, deve-se determinar a dose de radiação em um dado comprimento de onda e o número de tratamentos necessários para produzir o melhor efeito terapêutico. Os lasers de hélio-neônio (HeNe) e o de diodo de arseneto de gálio-alumínio são indicados como agentes terapêuticos adjacentes a tratamentos convencionais, ou associados aos lasers de alta potência (CATÃO, 2004).

Segundo Martins (2005), a laserterapia, através de suas propriedades de controle da dor e estímulo do processo de cicatrização, atua como principal ferramenta no manejo da mucosite oral, promovendo excelente conforto e qualidade de vida. São aplicações diárias, em número médio de 3 a 5 sessões (uma vez ao dia), realizadas em clínicas, consultório, leito hospitalar ou até mesmo em domicílio, durante em torno de 5 a 10 minutos. Pode ser aplicada de forma terapêutica, diretamente sobre as lesões, ou preventiva, minimizando o seu aparecimento. O ciclo evolutivo das lesões, que

podem durar até 45 dias, limitar-se-á a 3 ou 5 dias de sintomas, em média.

De acordo com Sandoval e colaboradores (2003), a terapia profilática com laser parece ser mais efetiva do que curativa, mas há bons resultados que mostram o alcance do alívio da dor com a aplicação de laser. A aplicação de laser de baixa intensidade é uma técnica não invasiva, que parece promover a redução da severidade da mucosite e, por essa razão, os pacientes apresentam grande aceitação dessa terapia, até mesmo os mais jovens.

### **Analgésicos, antiinflamatórios e preparações tópicas**

O feito paliativo da mucosite oral e da dor aguda é um importante componente do tratamento do paciente. Abordagens incluem o uso de analgésicos sistêmicos e outros agentes individuais, misturas paliativas, anestésicos ou analgésicos tópicos e agentes protetores (RUBENSTEIN et al., 2004)

O Quadro 1 lista o esquema terapêutico para o manejo da mucosite oral recomendado por Guimarães Jr. (2005) baseado no emprego de analgésicos, antiinflamatórios, além de bochechos e preparações tópicas.

Medicamentos	Uso
<b>Analgésicos</b>	
Codeína + paracetamol (por exemplo Tylex)	um comprimido a cada quatro horas
Tramador (por exemplo Tramal e Sylador)	dose máxima – 400mg (8 capsulas/dia)
Morfina (sulfato) (por exemplo Dimorf)	um comprimido de 10 mg ou de 30mg a cada quatro horas
<b>Antiinflamatório</b>	
Prednisona	40 mg/dia durante uma semana
<b>Bochechos e preparações tópicas</b>	
1 parte de água oxigenada a 10% em 6 partes de água morna + 1 pitada de sal	alternativa para a clorexidina que deve ser evitada pois pode piorar a mucosite e a disgeusia
Solução de NaCl e NaHCO <sub>3</sub>	½ colher de chá de cada, cada duas horas
Chá de camomila	quatro a seis vezes ao dia
Cloridrato de difenidamina (Benadryl)	1 colher de chá em ½ copo de água morna (alternar com outros bochechos)
Dexametasona (Decadron elixir)	cerca de 5ml três a quatro vezes ao dia

### **Quadro 1- Tratamento recomendado para a mucosite oral \***

Nota: \* Adaptado de Guimarães Jr. (2005)

Antunes e colaboradores (2004) preconizam bochechos com soro fisiológico a 0,9% quatro vezes ao dia, também bochechos com hidróxido de alumínio e magnésio com 1 colher de sopa a partir do início da radioterapia. Quando a mucosite está associada à dor esses autores recomendam a administração de cetoprofeno, um comprimido de 150mg (ou 20mg, gotas) duas vezes ao dia (ou 50 gotas de 6/6 h ou de 8/8h), ou cloridrato de lidocaína, 100mg, 1 colher de sopa, quando necessário.

### ***Prevenção da Mucosite***

#### **· Benzidamina**

Segundo Rubenstein e colaboradores (2004), o uso da benzidamina tem sido recomendado para a prevenção da mucosite oral induzida pela radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O hidrocloreto de benzidamina é um agente com efeitos antiinflamatórios, não esteróide, que é aplicado topicamente. Apresenta ainda efeitos analgésicos, anestésicos e antimicrobianos, potencialidade que faz com que a exata classificação dessa droga seja difícil.

O esquema terapêutico para a mucosite oral com o hidrocloreto de benzidamina (Flogoral colutório) são bochechos com 2 colheres de sopa em ½ copo de água morna (GUIMARÃES JR, 2005)

#### **· Amifostina**

De acordo com Bonan e colaboradores (2005), a utilização da amifostina tem sido indicada por seu potencial citoprotetor. Alguns estudos recentes têm demonstrado a eficácia da amifostina intravenosa (200mg/m<sup>2</sup>/d) em reduzir a toxicidade tecidual pela quimioterapia, xerostomia e na prevenção da mucosite em modelos animais irradiados.

Segundo Souza e colaboradores (2000), a amifostina possui o potencial de proteger diversos órgãos e tecidos contra a toxicidade da radioterapia e (ou) da quimioterapia. O princípio da ação desse fármaco está nas diferenças fisiológicas entre as células normais e tumorais, que interferem no transporte seletivo do fármaco para dentro delas. Assim sendo, os altos níveis de fosfatase alcalina de membrana, além do

melhor e mais elevado pH dos tecidos normais, facilitam sua penetração ativa nas células normais e promovem a ação protetora através de dois mecanismos principais: “varredor” de radicais livres de oxigênio citoplasmáticos e reparador do DNA nuclear. Quando injetada, depende da ação enzimática de membrana para formar seu primeiro metabólito ativo. Ela é defosforilada nos tecidos por ação da fosfatase alcalina de membrana, formando um **thiol livre** (WR-1065), que neutraliza produtos reativos dos organoplatinos e agentes alquilantes. Esse metabólito previne a formação de conjugados de DNA com quimioterápico e tem a capacidade de reverter os conjugados que eventualmente tenham sido formados.

A amifostina pode, ainda, reduzir a lesão mutagênica, sugerindo ser capaz de reduzir o impacto carcinogênico de médio e longo prazo da terapia do câncer. Entretanto, importantes efeitos colaterais são relatados com o seu uso, tais como: náuseas, vômitos e hipotensão. Um outro efeito colateral bastante importante é a transitória hipocalcemia, devido à inibição da liberação de hormônio da paratireóide. A variação da dose, que deve ser utilizada antes da irradiação diária, foi estabelecida entre 200 a 340mg/m<sup>2</sup>/dia, administrada em infusão de 5 a 7 minutos, 15 a 30 minutos antes da radiação. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e devem receber antieméticos antes do seu uso e mantidos em decúbito dorsal em posição supina (SOUZA et al., 2000).

## ***CONCLUSÕES***

A mucosite oral é uma complicação da terapia antineoplásica que acarreta sérios problemas ao paciente oncológico, comprometendo sua qualidade de vida. Embora a terapêutica no tratamento da mucosite tenha se mostrado com características de suporte e paliativa, não há consenso sobre o tratamento mais indicado. A incorporação do cirurgião-dentista na equipe de oncologia é extremamente importante para o cuidado do paciente em todas as etapas da terapia. Juntamente com o médico, o cirurgião-dentista deve elaborar um protocolo de abor-



dagem que inclua a prevenção, o tratamento e o monitoramento da mucosite oral, com intuito de evitar essa complicação durante e após a

radio e a quimioterapia, contribuindo, assim, para que não haja comprometimento na qualidade de vida do paciente.

## ***Oral mucositis adverse effect of cancer therapy***

### ***Abstract***

***The collateral effects of radiotherapy and chemotherapy have determinant impact in patient's quality of life. Among oral complications resulting of cancer therapy, mucositis stands out as an acute effect of high frequency and the major doselimiting factor for head and neck radiotherapy. Despite the enormous available arsenal, the treatment of mucositis has shown supportive and palliative characteristics, with relief of symptoms and other complications such as dehydration, cachexia and infections. The purpose of this article is to make a literature review about the treatments that odontology uses in the management of oral mucositis with the aim of contributing for better life quality of patients during and after cancer therapy.***

***Keywords: Radiotherapy, drug therapy - adverse effects, mouth diseases - oral mucositis***

### ***REFERÊNCIAS***

- ALMEIDA, F.C.S. de .et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. ***R. Bras. Patol. Oral***, Natal, v.3, n.2, p.62-69, abr./jun. 2004.
- ANTUNES, R.C.P. et al. Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia. ***Prat. Hosp.***, São Paulo, v.6, n.33, maio/jun. 2004.
- BONAN, P.R.F. et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. ***R. Bras. Cancerol.***, Rio de Janeiro, v.51, n.3, p.235-242, 2005.
- CARDOSO, M.de F.A. et al. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. ***Radiol. Bras.***, v.38, n.2, p.107-115, mar./abr. 2005.
- CATÃO, M.H.C.V. ***Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia***. 2004. Disponível em: <<http://www.patologiaoral.com.br/texto81.asp>>. Acesso em: 15 abr. 2006.
- CHIAPPELLI, F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. ***Evid. Based Complement Alternat. Med.***, Oxford, v.2, n.4, p.489-494, Dec. 2005.
- GUIMARÃES Jr, J. Tratamento das manifestações estomatológicas antes, no decorrer e depois de quimio e radioterapia. In: MARCUCCI, G. ***Fundamentos de odontologia: estomatologia***. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.205-212.
- HOSPITAL SANTA ROSA. Núcleo de Terapia Especializada em Cancerologia. ***Cuidados odontológicos ao paciente portador de tumores de cabeça e pescoço***. Cuiabá, [2003?] Disponível em: <<http://www.nutechsr.com.br/noticias/oncologia.asp>>. Acesso em: 25 abr. 2006.
- INGRACI DE LUCIA, M.B. et al. Protocolo de abordagem terapêutica para mucosite radioinduzida. ***R. Bras. Patol. Oral***, Natal, v.3, n.4, p.208-210, out./dez. 2004.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. ***Incidência de câncer no Brasil***. estimativa 2006. Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <<http://>

/www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2006.

LABBATE, R. et al. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, Porto Alegre, v.69, n.3, maio/jun. 2003.

MARTINS, A.de C.M. et al. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum**, Maringá, v.24, n.3, p.663-670, 2002.

MARTINS, G. A laserterapia no tratamento oncológico. **Newsletter Clinionco**, Porto Alegre, v.2, n.8, 2005. Disponível em:

<[http://www.clinionco.com.br/informativo/informativo\\_setembro\\_03.asp](http://www.clinionco.com.br/informativo/informativo_setembro_03.asp)>. Acesso em : 23 abr. 2006.

NEVILLE, B.W et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

RUBENSTEIN, E. B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**; New York, v.100, n.9, p.2026-2046, May 2004.

SANDOVAL, R.L. et al. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A. C. Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v.11, n.4, p.337-341, Oct./Dec. 2003.

SOUZA, A.C. et al. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. **R. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v.22, n.2, maio/ago. 2000.

Recebido em / **Received**: 26/06/06  
Aceito em / **Accepted**: 31/10/06