

EURICO LEÃO DE BARROS CORRÊA NETO

OSTEORRADIONECCROSE

**Monografia apresentada à
Faculdade de Odontologia de
Piracicaba, Universidade Estadual
de Campinas, como parte dos
requisitos para obtenção do título
de Especialista em Odontologia,
área de Radiologia.**

**Piracicaba
2001**



1290004697

TCE/UNICAMP
C817o
FOP

EURICO LEÃO DE BARROS CORRÊA NETO

OSTEORRADIONECCROSE

**Monografia apresentada à
Faculdade de Odontologia de
Piracicaba, Universidade Estadual
de Campinas, como parte dos
requisitos para obtenção do título
de especialista em Odontologia,
área de Radiologia.**

**Orientador: Prof. Dr. Agenor
Montebelo Filho.**

042

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

**Piracicaba
2001**

N.º Classif. _____
 N.º autor C817o
 V. _____
 Tombo m. 42

Auto - FORTALECAMP
 E/UNICAMP

 Ex.
 o 4697

 C D
16D-134/2010

 R\$ 11,00

12/04/2010

 no 767512

Ficha Catalográfica

C817o	<p>Corrêa Neto, Eurico Leão de Barros. Osteorradionecrose. / Eurico Leão de Barros Corrêa Neto. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2001. 34f.</p> <p>Orientador : Prof. Dr. Agenor Montebelo Filho. Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>I. Radiologia. 2. Odontologia. 3. Tumores. 4. Radioterapia. 5. Cabeça. 6. Pescoço. I. Montebelo Filho, Agenor. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
 Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Agradecimentos

A Deus por ter me dado o bem mais precioso que é a vida.

À Kyara pela compreensão e amor durante esta caminhada.

Aos professores Agenor, Frab, Francisco, Solange e Vizioli, pela dedicação e amizade ao longo do curso.

Aos colegas do curso de especialização pelo companheirismo ao longo deste ano de convívio.

Ao Waldeck pela paciência e atenção dedicadas a mim sempre que solicitado.

A todos os amigos que estiveram comigo durante este período sempre com uma palavra fraterna, meu agradecimento.

“Creio que Deus quer nos dar, cada vez que nos encontramos numa situação difícil, a força da resistência de que temos necessidade.”

Dietrich Bonhoeffer

Sumário

Resumo	6
Abstract	8
1. Introdução	10
2. Desenvolvimento	14
2.1 Diagnóstico	19
2.2 Tratamento	20
2.3 Profilaxia	23
3. Conclusão	26
Referências Bibliográficas	29

RESUMO

Resumo

A osteorradionecrose é caracterizada como uma complicação em consequência do tratamento radioterápico a que pacientes portadores de tumores malignos de cabeça e pescoço podem sofrer. Ocorre mais na mandíbula e freqüentemente encontra-se associada a lesões na pele, na mucosa e nos músculos. O presente trabalho realiza uma revisão dirigida a esta patologia desde a sua etiologia até os meios conhecidos de prevenção e tratamento.

Abstract

Abstract

The osteoradionecrosis is characterized as a complication suffered by patients with neck and head malign tumors treated with radiotherapy. It frequently happens in the mandible associated with skin and muscles lesions. The present work intends to analyse better this pathology including its etiology, the prevention methods and the treatments known nowadays.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

Atualmente, no tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, a radioterapia é um dos principais métodos de escolha. No entanto, todo e qualquer procedimento sistêmico realizado contra os tumores malignos causa alterações em células normais adjacentes. Quanto mais forte o tratamento maior a possibilidade de complicações posteriores.

Devido aos avanços da medicina, os pacientes submetidos a tratamento radioterápico ou quimioterápico, mesmo os portadores de efeitos colaterais agudos ou crônicos têm alcançado uma sobrevida maior. Isto tem acarretado um aumento na demanda de tais pacientes que procuram tratamento odontológico tornando essencial que o Cirurgião Dentista tenha conhecimento de tais efeitos, assim como suas relações com os tratamentos dentários.

Dentre os efeitos colaterais da radioterapia encontram-se a mucosite, a perda da elasticidade da pele do pescoço, a xerostomia, a fibrose da articulação temporomandibular (NEVILLE *et al.*, 1995) e a osteorradionecrose.. A gravidade destes efeitos depende da quantidade de radiação e dos tecidos irradiados. A osteorradionecrose apresenta-se como

uma complicação severa podendo levar a óbito por debilidade ou hemorragia.

Dentre os ossos humanos, a mandíbula é a que sofre maior risco de desencadear um processo de osteorradionecrose devido, a sua densa estrutura óssea e seu limitado suprimento sanguíneo. A maxila, diferente da mandíbula, possui irrigação maior.

HARRIS (1992) e BORK *et al.* (1996) documentaram pela primeira vez um caso de osteorradionecrose de mandíbula. Atualmente é descrita como sendo o osso irradiado sofrendo uma hipovascularização, hipocelularização, e hipóxia tecidual tornando-o incapaz de promover uma cicatrização de qualidade.

Os aspectos radiográficos da osteorradionecrose consistem na presença de imagens osteolíticas (radiolúcidas) entremeadas com regiões radiopacas, com formação de seqüestro ósseo. Clinicamente apresenta-se semelhante ao quadro de uma osteomielite.

Alguns autores como HUTCHISON *et al.* (1990) e MAXIMIWI *et al.* (1991) descreveram a osteorradionecrose como uma osteomielite causada por excesso de radiação, (acima de 6500 mGy) originada por uma contaminação do osso alveolar que causa diminuição do suprimento

sangüíneo e alteração na capacidade osteoblástica devido a uma endocardite obliterante.

2. DESENVOLVIMENTO

2. Desenvolvimento

Na radioterapia, a dose e o tipo de radiação dependem do local, da tolerância do paciente, do volume, do número de doses ou número de fracionamento e principalmente da resposta do tumor. É importante salientar que as células dos tumores possuem maior radioresistência do que as células normais porque encontram-se em hipóxia, ou seja, não possuem moléculas de oxigênio para que haja a formação de radicais livres (WEICHSELBAUM *et al.* 1984).

A dose de radiação deve ser muito bem administrada, pois há uma tênue diferença entre a dose que provoca o controle das células cancerígenas e a que ocasiona complicações.

A utilização da radioterapia em um tumor maligno pode afetar vários tecidos no organismo humano. Sendo assim, os tecidos bucais podem ser direta ou indiretamente afetados. O revestimento epitelial da cavidade bucal, demonstra radiosensibilidade apresentando um eritema inicial seguido de posterior descamação (MIRANTE, 1993; BRUNTON, 1994; CARLSON, 1994; STOFKA, 1994) no período de 3 a 4 semanas. Nesta região origina-se uma pseudomembrana de restos de células epiteliais, fibrina e leucócitos. Esta membrana pode apresentar edema

indicando dose excessiva de radiação, e isso funciona como um referencial para os radioterapeutas na busca de uma dose que produza um efeito letal ideal. Sabe-se porém, que um maior fracionamento do tratamento evita a mucosite membranosa.

A descamação do epitélio que ocorre na cavidade bucal é devido a supressão da atividade mitótica das células. Há então um aumento do número de células queratinizadas e uma diminuição das células esfoliadas (ZEGARELLI *et al.* 1972.).

Depois da administração da dose de radiação, ocorrem alterações tais como vacuolação, degeneração das células endoteliais, edema, fibrose e principalmente vasoconstrição capilar. A fibrose pode apresentar-se mais ou menos severa dependendo da dose de radiação e da possível ocorrência de infecção ou traumatismo. Segundo MAURUNICK (1989), MCKENZIE (1993) e MACGREGOR *et al.* (1995) estas mudanças iniciam-se de 4 a 6 semanas após a radioterapia, finalizando com o estreitamento do lúmen e engrossamento da parede dos vasos. O conjunto destas alterações levam a uma isquemia progressiva do tecido irradiado, fator predisponente ao desenvolvimento da osteorradionecrose.

As glândulas salivares são diretamente afetadas durante o tratamento e isso ocasiona diminuição na produção de saliva. Sua secreção

torna-se mais espessa e em menor quantidade. O paciente relata sensação de boca seca e dificuldade para deglutir. Este quadro pode permanecer por um longo período de tempo.

Segundo LANGLAIS *et al.* (1995), o tratamento radioterápico pode causar também alterações nos dentes como formação imperfeita de esmalte e dentina, lesão no ligamento periodontal ocasionando reabsorção óssea e mobilidade dental, obliteração dos vasos da polpa e atraso no desenvolvimento dentário.

Os elementos dentários podem ser afetados pela radiação de modo direto devido a supressão da atividade odontoblástica, ou indireto devido a supressão e aumento da viscosidade da secreção salivar pelas glândulas salivares tal qual citado por ZEGARELLI *et al.* (1972). A diminuição do fluxo salivar promove

ruptura do esmalte principalmente na região cervical ocasionando o surgimento de cáries rampantes.

É importante salientar que a presença de uma lesão vascular pode dar origem a uma endoarterite progressiva. O caráter avascular destes tecidos predispõe a infecções e a necrose, e necessita de um máximo cuidado em qualquer tipo de intervenção dentária posterior.

A osteorradionecrose foi relatada pela primeira vez em 1922, mas somente tornou-se freqüente após os anos 50 quando o tratamento dos tumores de cabeça e pescoço passou a utilizar a radioterapia com procedimento terapêutico. Pode atingir diversos ossos do corpo, como a pélvis, a cabeça do fêmur, o esterno e a escápula. O maior risco encontra-se nos 12 primeiros meses após a radioterapia, embora possa ocorrer muitos anos após a mesma.

Vários fatores induzem a osteorradionecrose, sendo a higiene bucal um dos principais. O tabaco e o álcool também apresentam uma contribuição significativa. Os dentes cariados proporcionam vias para a infecção dos tecidos já parcialmente desvitalizados pelas doses maciças de radiação, não diminuindo com o tempo. A necrose pode começar muitos anos após o tratamento de forma brusca devido a traumatismos e infecções aparentemente pequenos.

O surgimento da osteorradionecrose está relacionada também a vários aspectos técnicos da radioterapia. Hoje, utilizam-se aparelhos de alta voltagem como o telecobalto, os aceleradores lineares, o betatron e outros geradores de alta energia. Quando utilizam-se equipamentos de voltagem normal, da ordem de 200 a 250 kVp, a absorção por parte do osso é muitas vezes maior do que dos tecidos moles.

O prolongamento da radioterapia por um período de 5 a 7 semanas originará complicações mais brandas do que um tratamento de 2 a 3 semanas ou menos. A radioterapia fracionada favorece a reepitelialização da mucosa normal e a dose terapêutica aumenta gradualmente conforme aumenta o tempo e o número de doses fracionadas, proporcionalmente à dose total.

2.1 Diagnóstico

O primeiro sintoma de lesão por irradiação dos maxilares pode se apresentar como uma dor intensa e uma grande e localizada sensibilidade ao calor e ao frio. Clinicamente, observa-se a presença de uma região delimitada de osso desnudo de cobertura epitelial principalmente na região de fundo de sulco alveolar. O aspecto do periósteo é geralmente acinzentado e coberto por detritos necróticos e restos de alimentos de difícil remoção.

Nesta fase, as radiografias de mandíbula não revelam nenhuma alteração significativa. A palpação não demonstra a presença de nódulos e irregularidades. As vezes a biópsia mostra apenas uma área de inflamação apesar da presença do tumor, devido a dificuldade de obtenção de uma amostra na região correta (KRUGER, 1984).

Quando definitivamente instalada a necrose, observam-se áreas de reabsorção óssea, apresentando um aspecto misto de osteoporose e esclerose. A patologia promove uma destruição irregular do tecido ósseo originando um seqüestro desvitalizado. Estas regiões são frágeis e passíveis de fraturas patológicas (FUJITA *et al.* 1996).

Segundo HUTCHISON *et al.* (1990), existem algumas formas auxiliares para se investigar e mapear, no osso, a extensão da lesão. Esse mapeamento pode ser feito com materiais radioativos (Radionúcleos de Tec-Metileno Fosfonato 99) ou com um espectroscópio de luz infravermelha, cujas técnicas foram desenvolvidas devido a incapacidade de se definir com precisão a extensão total de osso e tecidos moles danificados pela radiação. Este é um dos principais problemas no tratamento dos pacientes com osteorradionecrose.

2.2 Tratamento

Nos estágios precoces da osteorradionecrose está indicado um tratamento conservador, pois muitas lesões podem curar-se espontaneamente. Pode ser necessário um tratamento sintomático para aliviar o desconforto, como a prescrição de um anestésico local tópico para facilitar a ingestão de alimentos.

Existem várias formas de tratamento, entre as quais a terapia com ultra-som, irrigações com soluções anti-sépticas, antibióticoterapia, oxigenoterapia hiperbárica e cirurgia.

Sabe-se que a radiação causa uma redução do fluxo salivar que pode durar de uma semana a 3 anos após a terapia, aumentando o risco e a incidência de mucosite, ocasionando a formação de um ciclo que leva a processos cariosos e lesões bucais. Esses efeitos somáticos (mucosites, infecções oportunistas, trismo e osteorradionecrose) surgem em poucas semanas e podem persistir para o resto da vida. Como tratamento preconiza-se o uso de saliva artificial e tratamento endodôntico para os dentes que necessitarem. A extração, caso recomendada, deve ser realizada 5 anos após terminado o tratamento e em conjunto com oxigenoterapia hiperbárica (BARKER & BARKER, 1990)

Considerando-se que a osteorradionecrose é causada por uma alteração hipovascular, hipocelular e uma hipóxia tecidual, torna-se evidente que o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica produz um benefício devido à liberação de uma tensão de oxigênio de 1500 a 2200mmHg de 90 a 120 minutos por dia a nas artérias. Isto funciona como um estímulo para os macrófagos e fibroblastos, o colágeno é sintetizado e polimerizado e ocorre assim uma neovascularização da superfície da ferida.

Este tratamento é indicado também para pacientes portadores de necrose óssea. (EPSTEIN, 1996).

De acordo com MOUNSEY *et al.* (1993), esta técnica promove uma neovascularização, neocelularização e outras condições de esclerose no osso irradiado.

GALLER *et al.* (1992) preconizou como tratamento, o aplainamento de raízes remanescentes com irrigações subgingivais de degluconato de clorexidina associadas com oxigenoterapia hiperbárica quando possível.

O tratamento com estimulação eletromagnética, ultra-som, é composto pela emissão de ondas eletromagnéticas que variam de acordo com a sua duração. Uma onda de longa duração provoca estenose miovascular, agregação eritrocitária e um dano às organelas e a membrana celular. Este dano é evitado com o uso da onda do ultra-som pulsando efetivamente e intensivamente por aplicação de movimentos contínuos acima da pele da cabeça.

Para a aplicação do ultra-som é necessária a remoção das raízes retidas e dentes infectados com técnicas cirúrgicas convencionais. O ultra-som é aplicado em uma intensidade de $1\text{W}/\text{cm}^2$, e uma frequência de 3 mhz com um pulso de onda de 1:4, aplicado de 10 a 15 minutos sobre a

mandíbula isquêmica por 40 dias inicialmente e se necessário aplica-se por mais 20 dias. Caso a cicatrização seja considerada lenta e persistir a exposição óssea, a área deverá ser tratada cirurgicamente.

A infecção deve ser tratada com 400mg de metronidazol 2 vezes ao dia ou 500mg de cefalexina de 8 em 8 horas para pacientes alérgicos ao metronidazol até que o processo infeccioso tenha sido completamente eliminado.

2.3 Profilaxia

Todo e qualquer paciente que for submetido a um tratamento com radioterapia da cabeça e do pescoço, necessita antes de uma avaliação odontológica completa e criteriosa incluindo exame clínico e radiográfico. É recomendada a extração de todo elemento dentário que apresente comprometimento periodontal ou endodôntico.

Existe atualmente uma diversidade de opiniões a respeito das extrações dentárias antes da realização do tratamento radioterápico. Alguns autores acreditam que um cuidado adequado dos dentes pode e deve ser realizado após uma radiação intensa. Outros preconizam que seria melhor a

realização da extração profilática de todos os dentes, para desta forma minimizar os efeitos da radiação.

Nesta questão, o mais importante parece ser a orientação dada ao paciente sobre higiene bucal, radiação e possíveis cáries. A simples indicação da não colaboração adequada do paciente neste sentido serve de guia na seleção de um tratamento mais radical.

As cáries induzidas por radiação têm sido reduzidas quando da administração de flúor tópico aos pacientes. Deve ser aplicado em moldeiras individuais na forma de gel acidulado. Caso o paciente apresente mucosite, é recomendado o uso de flúor neutro, porém, comprovadamente sua efetividade não é a mesma. Este tratamento pode ser mantido indefinidamente a não ser quando o paciente apresentar xerostomia, neste caso suspende-se o mesmo.

Quando uma extração dentária ou outra intervenção cirúrgica se faz necessária após a radioterapia, deve-se ter em mente a necessidade de promover o menor trauma possível ao paciente. Esta intervenção somente pode ser realizada 6 meses após o tratamento. Entretanto, TOMMASI (1988), ALVARES & TAVANO (1998) e FREITAS *et al.* (1998) propõem como norma geral a necessidade de se esperar 5 anos, nos pacientes que receberam mais de 30 Gy de radiação localizada. Paralelamente deve-se

administrar uma dose adequada de um antibiótico de amplo espectro 24 horas antes e até no mínimo 48 horas depois (LUCKS & SONIS,1984).

Quando indispensável, o tratamento endodôntico pode ser realizado seguindo os mesmos cuidados com a antibioticoterapia. Já a pulpotomia, assim como as cirurgias periodontais, não são indicadas devido ao risco de infecção. As intervenções no campo da dentística podem ser realizadas desde que acompanhadas de antibioticoterapia. Pode-se então afirmar que qualquer intervenção deverá ser realizada com cobertura antibiótica e com o menor trauma possível.

3. CONCLUSÃO

3. Conclusão

Dentre as complicações sofridas pelos pacientes com tumores de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, a osteorradionecrose é uma das mais sérias. Pode ocorrer a qualquer tempo após o tratamento, acomete principalmente a mandíbula e caracteriza-se por uma hipovascularização e uma hipocelularidade.

Sendo assim, podemos concluir que a melhor maneira de se lidar com a osteorradionecrose é através de um acompanhamento preventivo médico e odontológico do paciente irradiado, assim como uma correta orientação e de higiene bucal.

Quando o processo já se encontra instalado, o tratamento que oferece melhor resultado é a Oxigenoterapia Hiperbárica, porém, ela se torna praticamente inviável devido ao seu alto custo. O uso do ultra-som juntamente com uma medicação sistêmica se torna meio controverso devido a obliteração existente nos vasos, o que dificulta a circulação sanguínea e conseqüentemente a ação do medicamento.

O papel do Cirurgião-Dentista no sucesso da prevenção e do tratamento da osteorradionecrose é de fundamental importância, pois somente um acompanhamento pré radioterápico e uma preservação

criteriosa por parte do profissional será capaz de manter condições de higiene bucal adequada.

A prescrição de saliva artificial deve ser avaliada caso a caso, diminuindo com isso a incidência de xerostomia e de possíveis infecções, condição essencial para o êxito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

1. ALVARES, L.C; TAVANO, O. **Curso de radiologia em odontologia.** 4.ed. São Paulo: Santos, 1998.
2. BARKER, B.F.; BARKER, G.J. Oral complications and management of radiation therapy of the head and neck. **Northwest Dent**, Minnesota, v.69, n.5, p.19-23, Sept./Oct. 1990.
3. BORK, K. *et al.* **Diseases of the oral mucosa and the lips.** Philadelphia: Saunders, 1996.
4. BRUNTON, R.W. Prevention of osteoradionecrosis: a case report. **Northwest Dent.**, Minnesota, v. 73, n.5, p.21, Sept/Oct. 1994.
5. CARLSON, E. R. The radiobiology, treatment and prevention of osteoradionecrosis of the mandible. **Recent Results Cancer Res.**, New York, v.134, p.191-9, 1994.
6. EPSTEIN, J. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Saint Louis, v.81, n.3, p.265-6, Mar. 1996.
7. FREITAS, A.; ROSA, J.E.; SOUZA, I.F. **Radiologia Odontológica.** 4.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998.
8. FUJITA, M. *et al.* An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the tongue. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, New York, v.34, n.2, p.333-9, Jan. 1996.

9. GALLER, C. *et al.* The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. **J Periodontol**, Chicago, v.63, n.4, p.310-6, Apr. 1992.
10. HARRIS, M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburg, v.30, n.5, p.313-8, Oct. 1992.
11. HUTCHISON, I.L. *et al.* The investigation of osteoradionecrosis of the mandible by ^{99m}Tc-methylene diphosphonate radionuclide bone scans. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburg, v.28, n.3, p.143-9, June 1990.
12. HUTCHISON, I.L. *et al.* The investigation of osteoradionecrosis of the mandible by near infrared spectroscopy. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburg, v.28, n.3, p. 150-4, June 1990.
13. KRUGER, G.O. **Cirurgia bucal e maxilofacial**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1984. p.28, 217, 459.
14. LANGLAIS, R.P.; LANGLAND, O.E.; NORTJÉ, C.J. **Diagnostic imaging of the jaws**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995.
15. LUCKS, D.; SONIS, S.T. Dental management for cancer patients receiving head and neck radiation. In: SHKLAR, G. **Oral cancer: the diagnosis, therapy management and rehabilitation of the oral cancer patient**. Philadelphia: Saunders, 1984.

16. MAURUNICK, M.T.; LEVEQUE, F. Osteoradionecrosis related to mastication and parafunction. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 68, p.582-5, Nov. 1989.
17. MAXIMIW, W.G. *et al.* Prostration dental extractions without hyperbaric oxygen. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, Saint Louis, v.72, n.3, p.270-4, Sept. 1991.
18. MCGREGOR, A.D.; MCDONALD, D.G. Post irradiation changes in the blood vessels of the adult mandible. **Brit. J. of Oral Maxillofac. Surg.** V. 33, p.15-8, June 1995.
19. McKENZIE, M.R. *et al.* Hyperbaric oxygen and postradiation osteoradionecrosis of the mandible. **Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.**, v.29B, n.3, p.201-7, July 1993.
20. MIRANTE, J.P. *et al.* Resistance to osteoradionecrosis in neovascularized bone. **Laryngoscope**, v.103, n.10, p.1168-73, Oct. 1993.
21. MOUNSEY, R.A. *et al.* Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. **Laryngoscope**, v.103, p. 605-9, June 1993.
22. NEVILLE, B.W. *et al.* **Oral & maxillofacial pathology.** Philadelphia: Saunders, 1995.

23. STOFKA, S.; LIANG, T.S. The use of hyperbaric oxygen therapy before dental treatment in postirradiated patients. **Compendium**, v.15, n.2, p. 200, 202, 204-7, Feb. 1994.
24. TOMMASI, A. F. **Diagnóstico em patologia bucal**. 2ed. São Paulo, Artes Médicas, 1988. p.418-9.
25. WEICHSENBAUM, R.R.; SHERMAN D.; ERVIN, T.J. Basic principle of radiotherapy In: SHKLAR, G. **Oral cancer: the diagnosis, therapy management and rehabilitation of the oral cancer patient**. Philadelphia: Saunders, 1984. p.119-26.
26. ZEGARELLI, E.V.; KUTSCHER, A.H.; HYMAN, G.A. **Diagnóstico em patologia oral**. Barcelona: Salvat, 1972.