



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE - MESTRADO

**A MUCOSITE ORAL GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS:  
UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Lecidamia Cristina Leite Damascena

**João Pessoa-PB  
2017**

**LECIDAMIA CRISTINA LEITE DAMASCENA**

**A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS:  
UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Trabalho de dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde – Nível Mestrado do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como requisito regulamentar para obtenção do título de Mestre.

**Linha de pesquisa:** Modelos em Saúde

**Orientadores:**

Ana Maria Gondim Valença

Luiz Medeiros de Araújo Lima Filho

Catálogo na Publicação  
Seção de Catalogação e Classificação

D155m

Damascena, Leticia Cristina Leite.

A mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos: um estudo com análise de sobrevivência / Leticia Cristina Leite Damascena. - João Pessoa, 2017.

96 f. : il.

Orientadora: Ana Maria Gondim Valença.

Coorientador: Luiz Medeiros de Araújo Lima Filho  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

1. Mucosite oral - Ocorrências. 2. Mucosite oral - Crianças com câncer. 3. Câncer infantil. I. Título.

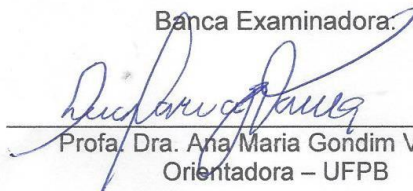
UFPB/BC

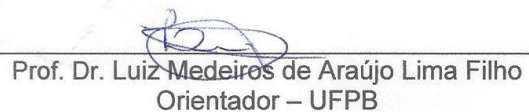
**LECIDAMIA CRISTINA LEITE DAMASCENA**

**A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS: UM  
ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

João Pessoa, 11 de dezembro de 2017

Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Ana Maria Gondim Valença  
Orientadora – UFPB

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Medeiros de Araújo Lima Filho  
Orientador – UFPB

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Tarciana Liberal Pereira de Araújo  
Membro interno – UFPB

\_\_\_\_\_  
Dra. Isabella Lima Arrais Ribeiro  
Membro externo – UFPB

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Simone Alves Souza  
Membro Externo – UFPB

Aos meus pais e a minha irmã por todo amor, dedicação e por me apoiarem nas minhas decisões e me ensinarem que o conhecimento é o melhor caminho a seguir.

À minha orientadora, a Professora Ana Maria, o meu reconhecimento pela oportunidade de conhecer o universo fascinante da odontopediatria e realizar este trabalho ao lado de alguém que transborda sabedoria.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que, na sua infinita misericórdia, me permitiu chegar até aqui.

A minha família, que nunca mediu esforços para ajudar-me na busca dos meus sonhos.

Aos meus amigos que sempre estiveram por perto e acompanharam todas as lutas e dificuldades para chegar até este momento.

Aos meus orientadores, Professora Ana Maria e Luiz, pela paciência, incentivo e por todo o aprendizado.

Ao grupo de pesquisa NEO, que abriu as portas para mim e me fez enxergar outras possibilidades além da enfermagem (Larycia, Ane, Eugênia, Nayara, Johnys, Leopoldina, Bianca).

Ao grupo de pesquisa do Hospital Laureano (Raphael, Isabela, Eduarda, Paula, Simone, Eliane), que compartilhou comigo vários momentos de alegria e dificuldade no acompanhamento dos pacientes.

Ao amigo que o mestrado me deu, Nyellisson, que dividiu comigo tantos momentos de difíceis e sempre tinha um sorriso largo e uma palavra de incentivo.

Aos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, que são verdadeiros exemplos de força, coragem e fé.

## RESUMO

A mucosite oral grave é um evento adverso comumente apresentado por crianças realizando tratamento oncológico. O objetivo deste trabalho é investigar a ocorrência de mucosite oral grave e os fatores associados em pacientes pediátricos com tumores hematológicos e sólidos, submetidos a tratamento oncológico, assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB por meio da análise de sobrevivência. Tratou-se de um estudo longitudinal, descritivo, observacional, indutivo, a fim de explicar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos submetidos ao tratamento oncológico. O estudo foi realizado no Hospital Napoleão Laureano, localizado na cidade de João Pessoa/PB, na ala pediátrica, no período de 2013 a 2017, tendo como população alvo os pacientes pediátricos, de 0-19 anos, submetidos a regime de tratamento oncológico, atendidos no setor de pediatria do referido hospital, contando com uma amostra de 142 participantes. Os dados foram coletados a partir de um formulário com informações referentes aos aspectos sociodemográficos, relacionados à condição de saúde do paciente e o OAG modificado (Oral Assessment Guide). Foi realizada a análise descritiva e inferencial utilizando a técnica da análise de sobrevida, com aplicação do método de Kaplan-Meier e do modelo semiparamétrico de Cox. Os resultados apresentam que o tempo mediano para aparecimento da mucosite oral grave em pacientes com tumores hematológicos e sólidos foi de 35,3 e 77,1 dias, respectivamente. O modelo de Cox revelou que as alterações no número de leucócitos, de plaquetas e a administração do quimioterápico da classe de produtos naturais são fatores de risco para o aparecimento da mucosite oral em pacientes com tumores hematológicos e, para os pacientes com tumores sólidos, as variáveis sexo feminino, não pardos, ocorrência de metástase, alterações dos níveis de creatinina, combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia e a administração de quimioterápicos do grupo miscelânea foram relacionadas a ocorrência dessa condição. Conclui-se que o tempo de aparecimento da mucosite oral grave variou para os dois grupos e os para os pacientes com tumores hematológicos as alterações sanguíneas e o quimioterápico foram considerados fatores de risco para sua ocorrência; já para os pacientes com tumores sólidos as características próprias do indivíduo, relacionadas ao tratamento e à doença apareceram como condição de risco para a ocorrência da mucosite oral grave.

**Palavras-chave:** mucosite oral, câncer, criança, análise de sobrevivência.

## ABSTRACT

Severe oral mucositis is an adverse event commonly presented by children undergoing oncologic treatment. The objective of this study was to investigate the occurrence of severe oral mucositis and the associated factors in pediatric patients with hematological tumors and solid tumors submitted to oncological treatment, attended at a reference hospital in the city of João Pessoa / PB by means of survival analysis. This was a longitudinal, descriptive, observational, inductive study in order to explain the time of onset of severe oral mucositis in pediatric patients submitted to cancer treatment. The study was carried out at the Hospital Napoleão Laureano, located in the city of João Pessoa / PB, in the pediatric ward, from 2013 to 2017, with a target population of 0-19 years old pediatric patients submitted to an oncological treatment regimen, attended in the pediatrics sector of said hospital, with a sample of 142 participants. The data were collected from a form with information regarding the sociodemographic aspects related to the patient's health condition and the modified OAG (Oral Assessment Guide). A descriptive and inferential analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the semi-parametric Cox model. The results show that the median time to onset of severe oral mucositis in patients with haematological and solid tumors was 35.3 and 77.1 days, respectively. The Cox model revealed that changes in the number of leukocytes, platelets and chemotherapy of the natural product class are risk factors for the appearance of oral mucositis in patients with haematological tumors and, for patients with solid tumors, non-pardos, presence of metastasis, changes in creatinine levels, combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy, and the administration of chemotherapeutic agents of the miscellaneous group were related to the occurrence of this condition. It is concluded that the time of onset of severe oral mucositis varied for both groups and those for patients with hematologic tumors, blood changes and chemotherapy were considered risk factors for its occurrence; for patients with solid tumors, the individual's own characteristics related to treatment and disease appeared as a risk condition for the occurrence of severe oral mucositis.

**Key words:** oral mucositis, cancer, child, survival analysis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Fisiopatologia da mucosite oral.....	29
<b>Figura 2 -</b>	Paciente avaliada em todos os sítios da cavidade oral, não apresentando mucosite.....	33
<b>Figura 3 -</b>	Paciente avaliado em todos os sítios da cavidade oral, apresentando mucosa labial avermelhada, caracterizando mucosite oral moderada.....	33
<b>Figura 4 -</b>	Paciente avaliado em todos os sítios da cavidade oral, apresentando ulcerações nos lábios, caracterizando mucosite oral grave.....	34
<b>Figura 5 -</b>	Curva de Kaplan-Meier para pacientes com tumores hematológicos.....	54
<b>Figura 6 -</b>	Curva de Kaplan-Meier para pacientes com tumores sólidos.....	54
<b>Figura 7 -</b>	Kaplan-Meier estratificados para a variável Classe 4 – Miscelânea em pacientes com tumores hematológicos.....	56
<b>Figura 8 -</b>	Kaplan-Meier estratificados para as variáveis Cor da Pele (1),Metástase (2), Tratamento (3), Classe 2- Antimetabólitos (4) em pacientes com tumores sólidos.....	57
<b>Figura 9 -</b>	Kaplan-Meier estratificados para as variáveis Classe 4 – Miscelânea (5), Transplante de Medula Óssea - TMO (6), Plaquetas (7), Creatinina (8) em pacientes com tumores sólidos...	58
<b>Figura 10-</b>	Análise dos resíduos Martingale e Deviance para o modelo final ajustado dos pacientes com tumores hematológicos.....	60
<b>Figura 11-</b>	Resíduos padronizados de Schoenfeld para as covariáveis do modelo final ajustado para o grupo de pacientes com tumores hematológicos.....	61
<b>Figura12 -</b>	Resíduos Martingal e Deviance para o banco de pacientes com tumores sólidos.....	67
<b>Figura13-</b>	Resíduos padronizados de Schoenfeld para o banco de pacientes com tumores sólidos.....	68

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Distribuição, em frequências percentuais e absolutas, dos aspectos sociodemográficos dos pacientes pediátricos oncológicos em tratamento antineoplásico no hospital de referência, João Pessoa, 2013-2017.....	50
<b>Tabela 2-</b>	Distribuição, em frequências percentuais e absolutas, dos aspectos clínicos dos pacientes pediátricos oncológicos em tratamento antineoplásico no hospital de referência, João Pessoa, 2013-2017.....	50
<b>Tabela 3 -</b>	Teste logrank para os pacientes com tumores hematológicos e tumores sólidos do hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	56
<b>Tabela 4 -</b>	Estimativas obtidas para o modelo de Cox inicial para pacientes com tumores hematológicos no hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	59
<b>Tabela 5 -</b>	Estimativas obtidas no modelo de Cox final para pacientes com tumores hematológicos no hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	60
<b>Tabela 6 -</b>	Teste de proporcionalidade para o modelo de Cox para paciente com tumores hematológicos ajustados.....	62
<b>Tabela 7 -</b>	Risco Relativo (RR) para o modelo final de pacientes com tumores hematológicos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	63
<b>Tabela 8 -</b>	Estimativas obtidas no modelo de Cox inicial para pacientes com tumores sólidos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	65
<b>Tabela 9 -</b>	Estimativas obtidas no modelo Cox final para pacientes com tumores sólidos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	66
<b>Tabela10 -</b>	Teste de proporcionalidade dos riscos para o modelo de Cox para pacientes com tumores sólidos ajustado.....	68
<b>Tabela11-</b>	Risco Relativo (RR) para o modelo final de pacientes com tumores sólidos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017.....	69

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b>	OAG modificado.....	32
<b>Quadro 2-</b>	Variáveis de interesse para o estudo, com suas respectivas classificações e códigos utilizados para a tabulação e análise estatística.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>GBTLI</b>	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>GBCTTOI</b>	Grupo Brasileiro Cooperativo para o Tratamento de Tumores Ósseos na Infância
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OAG</b>	<i>Oral Assessment Guide</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>RR</b>	Risco Relativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
2.1	<b>Geral</b> .....	18
2.2	<b>Específicos</b> .....	18
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
3.1	<b>CÂNCER INFANTIL</b> .....	19
3.1.1	<b>Tumores hematológicos</b> .....	19
3.1.2	<b>Tumores sólidos</b> .....	22
3.2	<b>COMPLICAÇÕES DA TERAPIA ONCOLÓGICA</b> .....	26
3.2.1	<b>Mucosite oral grave</b> .....	28
3.3	<b>ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA</b> .....	34
3.4.1	<b>Estimador de Kaplan-Meier</b> .....	36
3.4.2	<b>Modelos Paramétricos</b> .....	37
3.4.3	<b>Modelo Semiparamétrico de Cox</b> .....	40
<b>4</b>	<b>CAMINHO METODOLÓGICO</b> .....	43
4.1	<b>CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA</b> .....	43
4.2	<b>LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO</b> .....	43
4.3	<b>POPULAÇÃO E AMOSTRA</b> .....	43
4.4	<b>INSTRUMENTOS E METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS</b> .....	44
4.5	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS</b> .....	46
4.6	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	49
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	74
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75
	<b>Apêndice A – Formulário de Pesquisa</b>	86
	<b>Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	88
	<b>Apêndice C – TERMO DE ASSENTIMENTO</b>	90
	<b>Apêndice D – Produção científica durante o mestrado</b>	92
	<b>Anexo 1 - Parecer do CEP</b>	94

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer afeta milhares de pessoas em diversas idades, sendo referido como uma das principais causas de morte nos países em desenvolvimento. A estimativa de casos para o biênio 2016-2017, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de 600 mil casos novos no Brasil, configurando-se como a segunda causa de morte em adultos, ficando atrás apenas no que diz respeito às doenças cardiovasculares (BRASIL, 2016). É considerada uma enfermidade rara em crianças e adolescentes, representando, nesse grupo, de 2 a 3% de todas as neoplasias, estimando-se um caso de câncer para cada 600 indivíduos na faixa etária de 0 a 19 anos. Em João Pessoa/PB, a incidência é de 3,1% com relação a todos os tumores, num total de 5.724 casos em crianças de 0-19 anos registrados entre 2004 e 2008 (BRASIL, 2016). Entretanto, apesar de ser uma enfermidade não muito frequente, no Brasil, o câncer infantil tem alta taxa de morbimortalidade, atingindo o primeiro lugar no ranking de mortalidade por doenças em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos (BRASIL, 2016).

Os tumores que predominam no grupo infantojuvenil são os hematológicos, como leucemias e linfomas, e aqueles do sistema nervoso central (DUARTE; ZANINI; NEDEL, 2012). As leucemias são responsáveis por cerca de 30% das neoplasias em enfermos menores de 14 anos, consideradas as doenças malignas com maior ocorrência neste grupo (PINTO et al., 2014a). Ainda ocorrem nessa população os sarcomas (osteossarcoma, rabdomiossarcoma, entre outros) e tumores de células germinativas.

O tratamento para o câncer apresenta diversas modalidades: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de células hematopoiéticas, sendo estas terapias utilizadas de forma isolada ou combinada. A conduta terapêutica mais comum é o uso das drogas quimioterápicas que atuam nas diversas fases do metabolismo celular (RUBIRA et al., 2012). Os medicamentos geralmente associados à presença de efeitos adversos são o Metotrexate, Cisplatina, Doxorubicina, Daunorubicina e Bleomicina (CENTURION et al., 2012; DE MORAIS et al., 2014). O efeito tóxico do tratamento antineoplásico realizado atinge não só as células cancerígenas, mas também as células saudáveis, provocando efeitos colaterais que comprometem tecidos sadios.

As complicações em virtude da terapêutica oncológica afetam diversos sistemas do organismo. A quimioterapia comumente ocasiona a queda do número de leucócitos, aumentando o risco de infecções (YAVUZ; BAL YILMAZ, 2015; YE et al., 2013a). Um estudo com 71 pacientes identificou a presença na cavidade oral de fungos, bactérias e vírus nocivos à saúde bucal durante o tratamento antineoplásico (DE MENDONÇA et al., 2012). Outras complicações, como náuseas, vômitos, falta de apetite, constipação, também foram verificadas (PALMIERI et al., 2013).

As alterações bucais são comuns durante o tratamento contra o câncer. Podem ocorrer xerostomia, periodontite, gengivite, candidíase e mucosite oral (DE MORAIS et al., 2014; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016a). A cavidade oral é particularmente sensível devido ao fato de o revestimento da mucosa ser constituído por células em intensa atividade mitótica (PEREIRAI, 2014). Dentre as manifestações bucais, destaca-se a mucosite oral como uma das mais incidentes, especialmente em crianças e adolescentes (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013; QUTOB et al., 2013; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016).

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa, que provoca dor, ulceração e sangramento (YE et al., 2013c). A sua manifestação pode acontecer em diversos graus. A maioria dos estudos relacionados à mensuração da intensidade da mucosite oral faz uso, principalmente, da classificação indicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que a categoriza em três estágios: leve, moderada e grave (OROVIOGOICOCHEA et al., 2015).

A incidência da mucosite oral grave tem sido relacionada aos regimes quimioterápicos, intensidade e período de administração da dose (MURSHID; AZIZALRAHMAN; ALJOHAR, 2017), como também ao estágio de tratamento. Uma revisão sistemática revelou que as manifestações orais, dentre elas, a mucosite, são mais frequentes na fase de indução do tratamento (DE MORAIS et al., 2014).

Além disso, outros fatores estão associados à severidade da mucosite oral, como o nível de higiene bucal, tabagismo, etilismo e idade (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013), além de outras condições intrínsecas ao paciente. Citocinas inflamatórias foram encontradas em pacientes que apresentaram maior risco de mucosite oral (YE et al., 2013a), apontando a etiologia multifatorial deste evento.

Dependendo da gravidade da lesão, a mucosite oral pode se tornar uma condição incapacitante para o paciente, dificultando a nutrição, exigindo o uso de

analgésicos potentes, prolongando o período de hospitalização, aumentando os custos do tratamento e, principalmente, afetando negativamente a sua qualidade de vida (VITALE et al., 2014; YAVUZ; BAL YILMAZ, 2015). Ademais, pode interromper parcialmente ou definitivamente o tratamento oncológico (QUTOB et al., 2013), comprometendo o regime quimioterápico, proporcionando maior risco de proliferação das células cancerígenas e prejudicando o controle da doença.

Crianças e adolescentes são mais propensos a desenvolvê-la. Quanto mais jovem for o paciente, maior é a chance de ocorrer a mucosite oral grave quimioinduzida. Aproximadamente 40% dos indivíduos em tratamento quimioterápico sofrem de efeitos colaterais na região bucal, e este percentual aumenta para mais de 90% na faixa etária abaixo dos 12 anos (PINTO et al., 2014a).

A presença de mucosite oral grave pode ser um fator determinante para a não continuidade do tratamento antineoplásico, visto que, nos casos severos, faz-se necessária a interrupção total ou parcial do esquema terapêutico, prejudicando o paciente, uma vez que, do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam crescimento rápido e são mais invasivos (BRASIL, 2008). Neste sentido, o conhecimento sobre o tempo entre o início do tratamento oncológico e o aparecimento da mucosite oral grave é relevante à medida que pode esclarecer como esse agravo interfere no prognóstico desses pacientes.

Além disso, identificar o período de aparecimento da mucosite oral grave possibilita oferecer melhor condução do tratamento, uma vez que a equipe terá noção do período mais propenso para a ocorrência dessa condição, podendo, dessa forma, intervir e até prevenir a presença da lesão, promovendo efetividade na conduta terapêutica e qualidade de vida para o paciente.

A análise de sobrevivência é uma técnica estatística que utiliza como variável dependente o tempo decorrido até a ocorrência de um determinado evento. Ela verifica os efeitos dos fatores de risco no tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de um grupo durante o seguimento e a probabilidade de sobrevivência em diversos momentos no período de observação (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; DO ROSÁRIO LATORRE, 2002). Na área da saúde, pode ser aplicada de diversas formas, como por exemplo, no acompanhamento de pacientes idosos na UTI (BONFADA et al., 2017), na duração do aleitamento materno (OLIVEIRA et al.,

2017) e no acompanhamento de diversas doenças, como o câncer (AYALA; LAURENTI, 2012).

Diante disso, a proposta do presente estudo foi verificar, mediante a técnica de análise de sobrevivência, quais variáveis influenciam no tempo até a ocorrência da mucosite oral grave em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Investigar, por meio da análise de sobrevivência, a ocorrência de mucosite oral grave e os fatores associados em pacientes pediátricos, submetidos a tratamento oncológico em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- ❖ Identificar a existência de associação entre as variáveis independentes (aspectos sociodemográficos e relacionados à doença) e a variável dependente (tempo de ocorrência de mucosite oral grave) em pacientes pediátricos com tumores hematológicos e sólidos submetidos a tratamento oncológico;
- ❖ Estimar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico e suas diferenças entre os tumores hematológicos e sólidos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 CÂNCER INFANTIL

O câncer infantil é uma designação para um conjunto de enfermidades que se caracterizam pelo crescimento desordenado de células. É um processo genético e diferente do câncer em adultos por apresentar aspectos específicos quanto à localização, à origem histológica e ao comportamento clínico. O tumor maligno na criança tem um tempo de latência menor, cresce mais rapidamente e é considerado muito invasivo, entretanto, tem boa resposta à quimioterapia (BRASIL, 2008).

A literatura relata que existe uma predominância da doença maligna infantil no sexo masculino (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002; DE MORAIS et al., 2014; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016a). A idade também é um fator que está relacionado com o tipo de tumor. As primeiras informações apresentadas pelos registros de câncer de base populacional apontam que determinadas neoplasias são mais incidentes em algumas faixas etárias, como os linfomas, com maiores taxas entre os 5 e 9 anos, e a leucemia linfática aguda com menor incidência entre 1 e 4 anos (BRASIL, 2008).

A diversidade do câncer infantil varia segundo histologia, localidade inicial do tumor, etnia, sexo e idade (BRASIL, 2008). Para melhor apresentação dos diversos tipos de neoplasias em crianças e adolescentes, optou-se por descrevê-las, distinguindo-as em dois grupos: tumores hematológicos e tumores sólidos.

##### 3.1.1 Tumores hematológicos

###### 3.1.1.1 *Leucemia, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas*

A leucemia é uma neoplasia da medula óssea que provoca a proliferação desordenada de células hematopoiéticas com problemas de diferenciação, regulação e apoptose. Embora as bases moleculares da etiologia sejam desconhecidas, alguns fatores, como radiações ionizantes, exposição ao benzeno associados aos aspectos imunológicos podem sinalizar a gênese da leucemia (VALÉRA et al., 2015b). Pode estar associada, em alguns casos, com síndromes genéticas hereditárias, como a Síndrome de Down (AZHER; SHIGGAON, 2013).

Apresenta uma categorização de acordo com a Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI) em: Leucemia linfóide; Leucemia não linfocítica aguda, Leucemia mieloide crônica, outras Leucemias especificadas e Leucemias não especificadas (BRASIL,2008).

Entre as doenças malignas, a leucemia é a doença de maior ocorrência na infância (PINTO et al., 2014a), e, dentre os subtipos, destaca-se a leucemia linfoblástica aguda, representando os casos de leucemia em crianças, concentrando-se na faixa etária entre os 2 e 5 anos (VALÉRA et al., 2015b).

A sintomatologia da leucemia parece estar associada à citopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia), com relatos de cansaço, dispneia, pirexia, emagrecimento e sangramentos. Podem ocorrer também infiltrações em órgãos, como aumento de fígado e baço (hepatoesplenomegalia), alterações no sistema linfático e dor óssea, sendo considerado raro o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e testicular (VALÉRA et al., 2015b). Entretanto, um trabalho realizado na região Sul do Brasil relatou que, quanto ao diagnóstico, dos pacientes que apresentaram a doença extramedular, a maioria teve maior acometimento no SNC (LIMA et al., 2016).

O tratamento para a leucemia varia de acordo com a sua subclassificação, e, geralmente, a conduta de escolha é a utilização de drogas quimioterápicas, podendo ser incluída a radioterapia ou ainda o transplante de medula óssea (AZHER; SHIGGAON, 2013). Atualmente, existem diversos protocolos clínicos nacionais e internacionais que são utilizados. Para a leucemia linfocítica aguda, o protocolo preconizado segue as orientações do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI), uma combinação de quimioterápicos utilizados em diversas etapas do tratamento, obtendo taxas satisfatórias de remissões (CAZE; BUENO; SANTOS, 2010).

O número de óbitos para leucemia, em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, no Brasil, no período de 1980 a 2010, foi de 30.029 (SILVA; ZANDONADE; ZOUAIN-FIGUEIREDO, 2014). Nos casos de leucemia linfoblástica aguda, a sobrevida pode aumentar significativamente nas crianças maiores de 1 ano, contudo, naquelas abaixo dessa idade, a sobrevida pode reduzir expressivamente (IBAGY et al., 2013).

As doenças mieloproliferativas compreendem as neoplasias mieloides. Estão incluídas neste conjunto as doenças crônicas mieloproliferativas, síndrome

mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas. A intensa atividade da medula, peculiar a este grupo, pode evoluir para leucemia (NOGUEIRA ZERBINI et al., 2011). Geralmente, são raras na infância, constituindo de 3 a 9% dos casos (HASLE, 1994).

A síndrome mielodisplásica é definida como desordens clonais da célula precursora hematopoiética, apresentando citopenia, displasia, processo hematopoiético ineficiente, apoptose exacerbada, podendo evoluir para Leucemia mieloide aguda (NOGUEIRA ZERBINI et al., 2011). Sua maior incidência é em adultos, mas pode ser observada em qualquer idade (COBO RODRÍGUEZ et al., 2004).

Devido ao avanço nos protocolos clínicos, o progresso terapêutico vem acontecendo nos últimos anos. O aprofundado conhecimento sobre biologia molecular, proporcionando melhor condução na escolha do quimioterápico, a terapêutica de suporte, a experiência clínica da instituição e a utilização de protocolos padrão foram alguns dos fatores que contribuíram para este quadro (BRASIL, 2008).

### *3.1.1.2 Linfomas e Neoplasias reticuloendoteliais*

Esse grupo divide-se nas seguintes categorias: Linfoma de Hodgkin, ou também conhecido como Doença de Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin, Linfoma de Burkitt, Miscelâneas de neoplasias linfo-reticulares e Linfomas não especificados (BRASIL, 2008). São a terceira causa de câncer em países desenvolvidos, incidindo em 7 a 18% dos casos em crianças, e, nos países em desenvolvimento, estão em segundo lugar (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

No Brasil, alguns estudos confirmam esse quadro, ficando para a leucemia a primeira posição (ZOUAIN-FIGUEIREDO et al., 2013; PINTO et al., 2014a; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016a). Uma revisão sistemática destacou ainda que, dentre os linfomas, a doença Não-Hodgkin é a mais frequente na infância (PINTO et al., 2014a).

A quimioterapia e a radioterapia, geralmente, consistem nas abordagens terapêuticas para os linfomas. Para os Linfomas tipo Hodgkin e Não-Hodgkin, são aplicados protocolos com várias medicações administradas de forma simultânea, a fim de que a enfermidade não recidive e que a dose limite das drogas utilizadas não

seja ultrapassada. O paciente pediátrico com linfoma responde bem aos quimioterápicos em virtude da rapidez de crescimento do tumor, possuindo bom prognóstico (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

A taxa de mortalidade para este grupo parece ser baixa. Para crianças diagnosticadas precocemente com Linfoma de Hodgkin, a chance de cura corresponde a 90% (INCA, 2015). Um estudo realizado em um hospital de referência na região Sudeste do Brasil aponta que as maiores taxas de sobrevivência ocorreram em pacientes com Linfoma de Hodgkin e nefroblastoma (ZOUAIN-FIGUEIREDO et al., 2013).

O Linfomas tipo Hodgkin e Não-Hodgkin afetam o sistema linfático e se diferenciam de acordo com a célula maligna predominante. A doença de Hodgkin tem como principal achado a célula Reed-Sternberg, uma célula tumoral enorme, de origem linfoide imatura, e o Linfoma Não-Hodgkin caracteriza-se pelo envolvimento dos linfócitos B com poucos casos relacionados aos linfócitos T (apenas 5%). Apresentam a linfadenopatia como sintomatologia comum (BRUNNER; SUDDART, 2009).

O Linfoma de Burkitt é um tipo de Linfoma Não-Hodgkin mais agressivo, que acomete as células B (ZAGO, 2004), frequentemente apresentando envolvimento de área extranodais, como a medula óssea e o sistema nervoso central (ARBOINE CIPHAS; ARBOINE CIPHAS, 2017). Tem predominância em crianças, ocorrendo em 30 a 50% dos casos (ZAGO,2004). Foi estudado pela primeira vez por Dennis Burkitt, em 1958, e classificado em três tipos: endêmico (associado, maioria dos casos, ao vírus Epstein Barr), esporádico e associado à imunodeficiência. A localização anatômica está relacionada à sintomatologia (CIPHAS, 2017).

### **3.1.2 Tumores Sólidos**

#### *3.1.2.1 Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC)*

Fazem parte desse grupo os Ependimoma, Astrocitoma, Tumores neuroectodérmicos primitivos, outros gliomas, outras neoplasias intracranianas e intraespinais especificadas e não especificadas (BRASIL, 2008).

Boa parte das neoplasias do SNC tem origem no cérebro, nervos cranianos e meninges. Os gliomas são as neoplasias mais frequentes, correspondendo a cerca

de 40% a 60% de todos os cânceres primários do SNC, sendo mais comum na faixa adulta (BRASIL, 2016). Na faixa etária pediátrica, representa, aproximadamente, 8% a 15%, sendo considerado o tumor sólido mais comum (BRASIL, 2008), com maior incidência em indivíduos menores de 15 anos, com predominância na idade de 10 anos (BRASIL, 2016b).

Houve um aumento da incidência dos tumores do SNC ao longo dos anos, mas não se sabe ao certo se ocorreu crescimento do número de casos ou se os avanços na tecnologia diagnóstica são responsáveis pelos valores observados (BRASIL, 2016b). Alguns pesquisadores demonstram que, apesar de essa evolução refletir sobre a taxa de incidência, existem evidências de que há outras causas associadas, como a provável introdução de carcinogênicos (BRASIL, 2008).

A conduta terapêutica oferece três possibilidades: a remoção cirúrgica da lesão, considerada a mais relevante; a administração de quimioterápicos ordenados em diversos protocolos (com intuito de atingir níveis satisfatórios de medicações no parênquima cerebral, ultrapassando a barreira hematoencefálica) e a radioterapia, que deve ser utilizada com cautela ou adiada em crianças abaixo dos 5 anos, porque, nesse grupo, pode causar danos neurológicos graves em decorrência do processo de mielinização incompleto (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Nos últimos anos, as taxas de sobrevida tiveram uma discreta melhora se comparadas às outras neoplasias, com estimativa de 42%, em virtude da dificuldade de diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2016b). Em um estudo realizado avaliando 200 pacientes com tumores no SNC, estimou-se a sobrevivência média de 7 meses (MAGALHÃES et al., 2016). No Rio de Janeiro, foram analisados prontuários de 1980 a 2009, registrando 775 óbitos em crianças e adolescentes, o que representou cerca de 23% da totalidade de óbitos por câncer em indivíduos menores de 20 anos neste período (GASPARINI; MONTEIRO; KOIFMAN, 2013).

### *3.1.2.2 Tumores do Sistema Nervoso Simpático*

Dentre as neoplasias pediátricas do sistema nervoso simpático, destaca-se o neuroblastoma, por ser o câncer mais comum nos primeiros anos de vida, expressando um comportamento obscuro, prejudicando a elucidação das causas para a sua origem (TORTAJADA et al, 2005). No Brasil, o neuroblastoma

corresponde a 4,3% do total dos cânceres na infância e na adolescência, sendo considerado o mais frequente tumor sólido extracraniano (BRASIL, 2016b).

A cura para o neuroblastoma não ocorreu da mesma forma como para os demais tumores. Dos pacientes diagnosticados, 50% apresentaram doença avançada e taxa de sobrevivência de aproximadamente 40%. O progresso referente ao neuroblastoma relaciona-se ao reconhecimento deste como uma enfermidade heterogênea, no que diz respeito aos seus aspectos biológicos, genéticos e morfológicos (BRASIL, 2008).

### *3.1.2.3 Retinoblastoma*

O retinoblastoma é um tumor intraocular maligno, com acometimento relacionado à hereditariedade ou não. Apresentou maior incidência na última década, possivelmente pela transmissão da carga genética pelos sobreviventes. Em nível mundial, representa de 2% a 4% das doenças malignas em pacientes infantis, no grupo de 0 a 14 anos (BRASIL, 2016b). Crianças menores de 5 anos geralmente são as mais acometidas. A incidência para meninos e meninas não parece variar, como também não apresenta diferença relevante para raça e etnia (WARD et al., 2014a).

Os sintomas frequentemente são a pupila branca (leucocoria), dor nos olhos ou vermelhidão e problemas de visão. O tratamento oferece variações de acordo com a extensão da doença no olho e se a doença avançou para além da região ocular. A taxa de sobrevivência aumentou de 92%, entre 1975 e 1979, para 99% entre 2003 e 2009 (WARD et al., 2014a).

### *3.1.2.4 Tumores Renais*

Enquadram-se nessa categoria: Tumor de Wilms, tumor rabdoide e sarcoma de células claras; carcinoma renal; tumores renais malignos não especificados. No mundo, corresponde a cerca de 7% de todos os cânceres em crianças e, no Brasil, são 4,5%. O tumor com maior ocorrência na infância é o de Wilms ou nefroblastoma, com 95% dos casos referentes a esse grupo (BRASIL, 2016b).

Geralmente, no nefroblastoma, uma massa assintomática palpável é descoberta pelos pais ou médico, acontecendo mais raramente hemorragia e

abdômen agudo em decorrência de ruptura do tumor. O tratamento cirúrgico almeja um procedimento seguro, removendo o rim sem complicações e registrando todos os achados. A quimioterapia e a radioterapia também podem ser realizadas (IRTAN; EHRlich; PRITCHARD-JONES, 2016).

A sobrevida vem melhorando nos últimos anos. Numa amostra de 508 pacientes de um hospital de referência em Vitória no Espírito Santo, 83% apresentaram melhor taxa de sobrevivência (ZOUAIN-FIGUEIREDO et al., 2013).

### *3.1.2.5 Tumores hepáticos*

Os tumores hepáticos recebem a seguinte categorização: hepatoblastoma, hepatocarcinoma e tumores hepáticos malignos não classificados (BRASIL, 2008). São raros em crianças, correspondendo a 1,1% da taxa de incidência de doença maligna em indivíduos de 0 a 19 anos, sendo mais frequente o hepatoblastoma.

A literatura relata que houve um aumento no número de casos nas últimas décadas e que este fato pode estar relacionado à melhora da sobrevida de recém-nascidos de baixo peso, pois este é considerado um fator de risco para o aparecimento de hepatoblastoma (BRASIL, 2016b).

### *3.1.2.6 Tumores ósseos malignos*

Enquadram-se nesse grupo: Osteossarcoma, Condrossarcoma, Sarcoma de Ewing, outros tumores ósseos malignos específicos e tumores ósseos malignos não específicos. São responsáveis por 5% das neoplasias presentes na infância e adolescência, e o mais comum dentre eles é o osteossarcoma (BRASIL, 2016b). A incidência do osteossarcoma progride com a idade, sendo mais comum em meninos, e indivíduos negros e hispânicos (WARD et al., 2014a).

O progresso terapêutico para os pacientes com osteossarcoma aconteceu quando foram introduzidos regimes quimioterápicos associados à cirurgia (BRASIL, 2008). Em São Paulo, a Santa Casa é um dos hospitais de referência no tratamento de tumores ósseos e faz parte do Grupo Brasileiro Cooperativo para o Tratamento de Tumores Ósseos na Infância (GBCTTOI), que prioriza a administração da quimioterapia anterior à cirurgia. Em um segmento realizado com crianças e adolescentes tratados nessa instituição, observou-se que a quimioterapia

neoadjuvante teve um papel importante, permitindo ressecções menos extensas, e 31% apresentaram boa resposta com o uso das drogas quimioterápicas, com graus de necrose III e IV (CASTRO; RIBEIRO; BRUNIERA, 2008).

A mortalidade relacionada ao osteossarcoma vem diminuindo ao longo dos anos. A sobrevivência entre 1975 e 1979 era de 45%; em 2003 até 2009, aumentou para 71% (WARD et al., 2014a). A metástase ao diagnóstico, o grau de necrose e os níveis de DHL são fatores prognósticos para a doença em pacientes pediátricos (BRASIL, 2008).

### 3.1.2.7 *Sarcomas de partes moles*

Os tumores incluídos nesse grupo são: Rabdiossarcoma e sarcoma embrionário; Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas; Sarcoma de Kaposi; outros sarcomas de partes moles especificados e Sarcomas de partes moles não especificados. Eles representam de 4% a 8% de todas as neoplasias em crianças, sendo os rabdiossarcomas os mais comuns nesse grupo (BRASIL, 2016b).

O rabdiossarcoma tem como sintomatologia dor e/ou massa ou inchaço no local do tumor. Geralmente, a conduta terapêutica é a quimioterapia sistêmica, cirurgia e/ou radioterapia para controle da doença. A taxa de sobrevida em crianças e adolescentes teve melhora, de 49% entre 1975-1979 e 64% entre 2003 a 2009, entretanto, persiste entre as menores taxas comparadas a outros tipos (WARD et al., 2014a).

## 3.2 COMPLICAÇÕES DA TERAPIA ONCOLÓGICA

As modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. O progresso tecnológico nesse campo proporcionou melhora na sobrevivência dos pacientes oncológicos (COURA et al., 2016). O avanço da terapia antineoplásica constitui-se na principal estratégia no combate ao câncer em crianças e adolescentes, devido ao fato de ser complicado realizar a prevenção e o diagnóstico precoce, diante de inúmeros fatores, como a precariedade do serviço público de saúde, dificuldades no acesso ao serviço,

inespecificidade de sinais e sintomas da neoplasia infantil, dentre outros (BRASIL, 2008).

Apesar dos benefícios que o tratamento antineoplásico trouxe para a sobrevivência dos pacientes pediátricos, este pode provocar diversos efeitos adversos ao organismo. A cirurgia oncológica geralmente é o melhor recurso para tumores sólidos. Mas, em um estudo realizado com 58 pacientes que fizeram procedimento cirúrgico, 2 foram a óbito, e 12 apresentaram complicações (SANTOS et al., 2005).

A radioterapia é um dos tipos efetivos de tratamento utilizados, de forma isolada ou combinada, para o combate de diversos tumores, mas pode repercutir negativamente no organismo do paciente em curto e em longo prazo. Identificou-se que, em longo prazo, ela provoca hipotireoidismo, deficiência do hormônio do crescimento, obesidade, diabetes mellitus, infertilidade, perda auditiva, alteração na função de diversos órgãos, como pulmão, coração, rim e bexiga, e ainda o desenvolvimento de outras neoplasias (COURA et al., 2016).

Outros efeitos foram observados na radiação de cabeça e pescoço, que podem ser reversíveis ou irreversíveis, agudos e crônicos, de acordo com a fonte, o campo e as doses da radiação, afetando especialmente a mucosa, as glândulas salivares, as estruturas de suporte e os dentes (SANTOS et al., 2010).

A quimioterapia é um dos recursos terapêuticos empregados com maior frequência. A utilização de esquemas quimioterápicos pode atuar de forma auxiliar, neoadjuvante e isoladamente com abrangência sistêmica ou regional, de acordo com a finalidade e o tipo de tumor (VASCONCELOS; MELO; MEDEIROS, 2002). A quimioterapia age matando células com alta atividade mitótica, não diferenciando células normais das cancerígenas (BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016a). Esta ação pode provocar diversos danos ao organismo (DE MORAIS et al., 2014; VALÉRA et al., 2015b; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016a; SCHEIN et al., 2016). Em um estudo, foram observados como efeitos colaterais ao tratamento quimioterápico: náuseas, vômitos, diarreia, distensão e dor abdominal, perda de apetite e refluxo (SCHEIN et al., 2016).

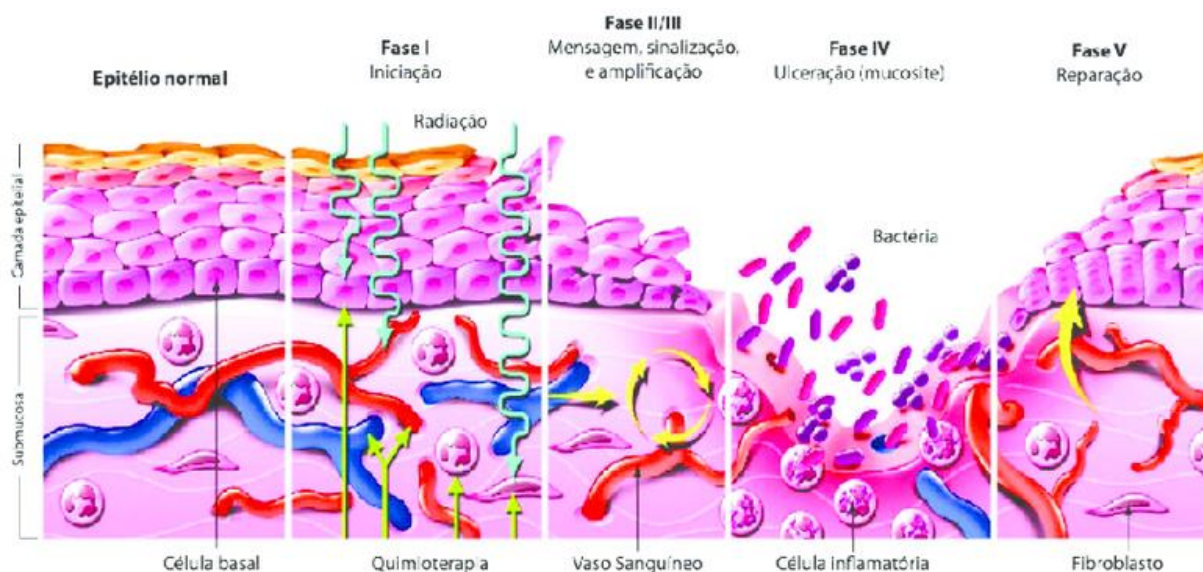
Dentre as complicações advindas da terapia antineoplásica, as manifestações orais são frequentes. Xerostoma, candidíase, periodontite, gengivite e mucosite oral foram algumas das reações adversas apresentadas por pacientes em tratamento oncológico, sendo a mucosite oral a mais comum (DE MORAIS et al., 2014; PINTO et al., 2014a).

A mucosite oral grave é o estágio severo da mucosite oral que repercute negativamente para todo o organismo, provocando mudanças na dieta, alimentação parenteral, dependência, perda de peso, entre outros (VILLA; SONIS, 2015b). O conhecimento a respeito da evolução dessa condição será abordado com mais detalhe a seguir.

### 3.3 MUCOSITE ORAL GRAVE

A cavidade oral é coberta por uma membrana mucosa, que é o revestimento úmido do trato gastrointestinal, vias aéreas e demais estomas que se comunicam com o meio externo. Essa camada é formada pelo epitélio pavimentoso estratificado, com ou sem queratina, que reveste o tecido conjuntivo. Interferências na manutenção da espessura da mucosa provocam inflamação, atrofia e ulceração localizada ou difusa, resultando na mucosite oral (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013).

A mucosite oral grave é um evento provocado pelo tratamento oncológico, mas que tem origem multifatorial, envolvendo não só o epitélio, como também as células e os tecidos da submucosa (CINAUSERO et al., 2017a). Uma sequência de cinco fases foi elaborada para descrever a etiopatogenia da mucosite oral grave: iniciação, regulação/ ativação, amplificação do sinal, ulceração e cura. O processo biológico que deu origem à mucosite está relacionado ao estresse oxidativo e à geração de radicais livres, provocando danos diretos a tecidos e vasos sanguíneos. A ativação de fatores, como o fator nuclear kappa B, gera a alta produção local de citocinas pró-inflamatórias, dentre eles, interleucina IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF). A amplificação e a aceleração do processo resultam dos mecanismos de feedback positivo, ocasionando a ulceração (VILLA; SONIS, 2015b). As etapas são ilustradas na figura 1.

**Figura1** - Fisiopatologia da mucosite oral

Adaptado de: Sonis ST. *A Biological Approach to Mucositis*. J Support Oncol 2004;2:31-36.

**Fonte:** SONIS et al, 2004.

Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia provocam a mucosite oral grave. As vias que levam ao seu aparecimento são as mesmas na quimioterapia, radioterapia ou a combinação de ambas. Contudo, as etapas dos desafios biológicos são diferentes. Enquanto os pacientes tratados com drogas quimioterápicas recebem doses sistêmicas de forma aguda, os pacientes em uso de radiação são submetidos a sessões fracionadas que, mesmo em pequenas quantidades, originam uma cascata de eventos biológicos (VILLA; SONIS, 2015b).

Dependendo da modalidade terapêutica utilizada, a mucosite oral grave pode ter predomínio em áreas diversas. Quando associada aos fármacos citostáticos, envolve, frequentemente, as superfícies não queratinizadas da mucosa jugal, ventrolateral da língua, palato mole e assoalho da boca. A dose radioativa acomete, especialmente, as superfícies alvo da radiação (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013).

A quimioterapia age de duas formas no desencadeamento da mucosite oral grave: a estomatotoxicidade direta, resultado da ação direta da droga sobre os tecidos bucais, ocasionando mucosite, xerostomia e neurotoxicidade, e a estomatotoxicidade indireta, provocada pela alteração de outros tecidos, como a medula óssea, produzindo a neutropenia, trombocitopenia, sangramento bucal e susceptibilidade a infecções (PINTO et al., 2014a).

Em relação aos efeitos sobre a mucosite oral ocasionados pela radioterapia, a radiação provoca dano celular dentro de segundos após exposição. A ulceração é percebida de 2 a 3 semanas de tratamento e torna-se contígua e dolorosa em doses cumulativas de radiação de 30-40 Gy, persistindo por até 6 semanas depois da conclusão da radioterapia. A taxa de ocorrência aumenta quando a dose acumulada é superior a 2 Gy. A incidência atinge os 100% em pacientes com neoplasia de boca e orofaringe (CINAUSERO et al., 2017a).

O desenvolvimento da mucosite oral grave é dependente de uma série de fatores associados ao tratamento e ao paciente. Aspectos como o tipo de tratamento, dose, cronograma, campo de radiação e uso concomitante de quimioterápicos e radioterapia influenciam na prevalência e gravidade da mucosite (MENDONÇA et al., 2015a). Os riscos relacionados à condição do paciente incluem idade precoce, precária higiene bucal, focos de infecção oral, deficiência na função salivar, tabagismo e/ou etilismo (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013; OROVIOGOICOECHEA et al., 2015). A raça, o sexo e o tipo sanguíneo também foram fatores de risco para o aparecimento da mucosite oral em crianças realizando tratamento quimioterápico (RIBEIRO, 2015). As variadas formas com que se manifesta esta complicação, mesmo quando os pacientes são submetidos à terapia oncológica similar, sugerem a interferência do componente genético (ARAÚJO, 2012).

A mucosite oral grave pode acometer a mucosa oral, laringe, faringe, esôfago e todo o aparelho digestivo (LALLA et al., 2014). Na boca, a sintomatologia é caracterizada por ulceração da mucosa, sangramento e dor intensa, que podem exigir a administração de opioides e nutrição parenteral (YE et al., 2013c). No trato gastrointestinal, apresenta dor, náuseas, vômitos e diarreia (LALLA et al., 2014).

Em alguns casos, a mucosite oral grave pode provocar outras complicações para o paciente em tratamento. A solução de continuidade da barreira mucosa associada à neutropenia podem ocasionar bacteremia e septicemia, devido ao deslocamento de bactérias gastrointestinais (VITALE et al., 2014; YAVUZ; BAL YILMAZ, 2015). Associadas a esse risco, a inflamação e a ulceração são dolorosas, dificultando a alimentação, o ato de engolir, falar ou realizar medidas de higiene bucal, o que pode, por sua vez, resultar em desnutrição e desidratação, interferência nos ciclos de tratamento, podendo ser adiados até que o paciente esteja em condições de comer e beber (QUTOB et al., 2013; NAIDU et al., 2004).

Maior incidência de mucosite oral grave foi observada em pacientes jovens, o que ocorre devido à rápida mitose das células epiteliais (NAIDU et al., 2004; CHENG et al., 2011a). Entretanto, a resolução da condição também ocorre de forma acelerada, em virtude da alta taxa proliferativa celular (QUTOB et al., 2013). Um estudo revelou a presença alta de mucosite oral (41%) em uma amostra de 149 crianças e adolescentes realizando terapia oncológica (CHENG et al., 2012).

A mucosite oral grave repercute negativamente na qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Além das dificuldades para cuidado pessoal, o período de hospitalização é prolongado, os custos hospitalares são maiores, e outras medicações são administradas para o controle da dor (YAVUZ; BAL YILMAZ, 2015). Distúrbios do sono e maiores níveis de angústia psicológica também foram experimentados por pacientes com mucosite oral grave (CHENG et al., 2012). Outro estudo revelou que a dor provocada pela mucosite oral grave está associada a prejuízos na qualidade de vida de pacientes pediátricos em tratamento oncológico (CARNEIRO et al., 2017).

A mucosite oral grave pode ser identificada no início do tratamento antineoplásico. Existem alguns instrumentos que auxiliam no monitoramento desta comorbidade. Um deles foi um instrumento elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que avalia o grau de mucosite, medindo a capacidade do paciente para comer e beber. A escala de pontuação vai de 0 a 4 pontos, de modo que o 0 corresponde a não ter mucosite; o grau 1 equivale a dor e eritema; o grau 2, a eritema, úlceras, mas com capacidade de ingerir dieta sólida; o grau 3, úlceras, eritema externo, aceitando dieta líquida e, por último, o grau 4, com úlceras que impedem a alimentação, sendo necessária alimentação por sonda (OROVIOGOICOCHEA et al., 2015).

O *Oral Assessment Guide* (OAG) é um outro instrumento proposto inicialmente por Eilers, Berger e Peterson (1988) e modificado posteriormente por Cheng, Chang e Yuen (2004), sendo denominado por OAG modificado. É considerado de fácil aplicação, contendo 8 itens, com uma escala de 1 a 3, na qual o 1 representa a normalidade, 2 designa alteração leves e moderadas, e 3, a severidade da mucosite oral. Foi utilizado pelos autores em crianças realizando tratamento oncológico com quimioterápicos. Existem ainda outras classificações, como a NCI-CTC proposta pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1999) para a mucosite oral, entretanto, é

abordado o OAG modificado e apresentado no Quadro 1, por se tratar da classificação que será aplicada neste estudo. As figuras 2, 3 e 4 mostram a mucosa oral sadia, com mucosite oral leve a moderada e mucosite oral grave, respectivamente.

**Quadro 1 - OAG modificado**

<b>Escore</b>			
<b>Item</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Voz</b>	Normal	Rouca	Dificuldade de falar/dor
<b>Engolir</b>	Normal	Dor ao engolir	Incapacidade de engolir
<b>Lábios</b>	Macio/Dolorido/Úmido	Seco/rachado	Ulcerado/Sangrante
<b>Língua</b>	Rósea/Úmida	Com ou sem papilas Aparência brilhante Com ou sem vermelhidão	Empolada/Rachada
<b>Saliva</b>	Aguada	Espessa/viscosa	Ausente
<b>Mucosa Jugal/Palato</b>	Rósea/Úmida	Avermelhada/esbranquiçada Sem ulceração	Ulceração com ou sem sangramento
<b>Mucosa labial</b>	Rósea/Úmida	Avermelhada/esbranquiçada Sem ulceração	Ulceração com ou sem sangramento
<b>Gengiva</b>	Rosa/Pontilhada/Firme	Edemaciada com ou sem vermelhidão	Sangramento espontâneo ou sangramento à compressão

Fonte: CHENG, CHANG E YUEN, 2004.

O OAG é realizado por meio de um exame oral, por alguém treinado, no qual é avaliada a cavidade oral do paciente, utilizando um foco de luz e luvas de procedimento e inspecionando toda a cavidade oral nos pontos citados no instrumento.

**Figura 2** - Paciente avaliada em todos os sítios da cavidade oral, não apresentando mucosite



**Fonte:** Hospital Napoleão Laureano, 2017.

**Figura3** - Paciente avaliado em todos os sítios da cavidade oral, apresentando mucosa labial avermelhada, caracterizando mucosite oral moderada



**Fonte:** Hospital Napoleão Laureano, 2017.

**Figura 4** - Paciente avaliado em todos os sítios da cavidade oral, apresentando ulcerações nos lábios, caracterizando mucosite oral grave



**Fonte:** Hospital Napoleão Laureano, 2017.

### 3.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

A análise de sobrevivência vem ganhando repercussão ao longo dos anos, considerada uma das áreas estatísticas que apresentou maior crescimento nas últimas décadas. Isso se deve ao aprimoramento das técnicas estatísticas associado ao avanço da tecnologia com utilização de computadores cada vez mais rápidos. Uma prova disso é o número cada vez maior de aplicações desta técnica no campo da saúde (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Vários estudos na área da saúde vêm utilizando a análise de sobrevivência, desde estudos sobre a duração de aleitamento materno, sobrevida de pacientes internados na UTI, óbito em receptores de transplante renal, entre outros (ANDRADE et al., 2017; BONFADA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017).

Na análise de sobrevivência, o tempo é o objeto de interesse, interpretado como o tempo até a ocorrência de um evento (CARVALHO, 2011). Esse tempo é referido como tempo de falha, que pode ser, por exemplo, o período até o óbito, ou a cura de determinada doença, ou até a recidiva (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

A censura é uma das principais características dos dados de sobrevivência, e é definida como a observação parcial da resposta. Isto é, o paciente não foi

acompanhado até a ocorrência do evento de interesse. A análise de sobrevivência possibilita incorporar os dados censurados, ao contrário de outras técnicas estatísticas que necessitariam de todos os tempos de falha (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Considerando  $T$  como o tempo de sobrevivência, uma variável aleatória, não negativa, que representa o intervalo de um determinado evento de um indivíduo de uma população homogênea. Tem-se a função densidade de probabilidade  $f(t)$  a seguir:

$$f(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{\Pr(t \leq T < t + \epsilon)}{\epsilon} \quad (1)$$

Na qual o  $\epsilon$  é denominado incremento de tempo infinitamente pequeno (CARVALHO, 2011).

A função de sobrevivência  $S(t)$  é a probabilidade de o tempo de sobrevivência ser superior a um tempo especificado  $t$  (BASTOS; ROCHA, 2006). É utilizada a fórmula:

$$S(t) = \Pr(T > t). \quad (2)$$

A função de risco  $\lambda(t)$  (*hazard function*), conhecida também por taxa de falha, refere-se ao risco instantâneo de um evento ocorrer no instante  $t$  e  $t + \epsilon$ , sabendo que o evento não ocorreu até o instante  $t$ . É obtida pela equação:

$$\lambda(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\Pr[(t \leq T < t + \epsilon) | T \geq t]}{\epsilon}. \quad (3)$$

A função de risco acumulada  $\Lambda(t)$  mensura o risco de ocorrência de determinado evento até o tempo  $t$ . Equivale ao somatório de todos os riscos de todos os tempos até o instante  $t$ . É considerada uma função monótona, não decrescente e expressa matematicamente por:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du. \quad (4)$$

A utilização de técnicas de análise de sobrevivência envolve ferramentas não paramétricas, como o estimador de Kaplan-Meier, técnicas paramétricas utilizando modelos de regressão seguindo diferentes distribuições e semiparamétricas, como o modelo de Cox, com detalhes a seguir.

### 3.4.1 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador Kaplan-Meier, proposto por Kaplan e Meier (1958), estima a função de sobrevivência, apropriando-se de definições de independência dos eventos e probabilidade condicional. Considerando todos os intervalos associados às falhas distintas, ou seja, os limites dos intervalos são os tempos de falha da amostra (COLOSIMO; GIOLO, 2006), a função de sobrevivência pode ser estimada por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right). \quad (5)$$

Na qual  $d_j$  é o número de falhas em  $t_j$  e  $n_j$  corresponde ao número de indivíduos sob risco em  $t_j$ , ou seja, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a  $t_j$ . As propriedades mais importantes do estimador de Kaplan-Meier é que ele é não viciado para amostras grandes, fracamente consistente, converge assintoticamente para um processo gaussiano e é o estimador de máxima verossimilhança de  $S(t)$  (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Vários fatores podem influenciar de forma diferenciada o tempo de sobrevivência, como por exemplo o sexo, características genéticas, idade, dentre outros agentes. A estratificação é uma estratégia que o estimador de Kaplan-Meier utiliza para comparar curvas de sobrevivência de populações diferentes. Consiste em dividir o conjunto total de observações em grupos distintos, segundo as covariáveis de interesse, e estimar as funções de sobrevivência para cada grupo (CARVALHO, 2011).

Alguns testes são utilizados para averiguar estatisticamente a diferença entre as curvas de sobrevivência. O teste de logrank é o mais utilizado para confirmar a hipótese de igualdade ou não das curvas, comparando a ocorrência dos eventos

observados em cada estrato com a que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os estratos. O teste de Peto é uma alteração do logrank que confere maior peso ao comportamento da sobrevivência no início do acompanhamento, isto é, às diferenças ou igualdades no início da curva (CARVALHO, 2011).

### 3.4.2 Modelos Paramétricos

A modelagem paramétrica assume que o tempo  $T$  até o evento de interesse segue uma distribuição conhecida de probabilidade, estimando os respectivos parâmetros por meio do método da máxima verossimilhança (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Ao considerar a possibilidade de adotar uma distribuição conhecida para o tempo  $T$ , as distribuições mais utilizadas por se adequarem a uma variedade de situações são: exponencial, Weibull e lognormal.

A distribuição exponencial é bastante utilizada por ser o modelo mais simples usado para descrever o tempo de falha. Apresenta um parâmetro único e tem como característica exclusiva uma função de taxa de falha constante (COLOSIMO; GIOLO, 2006). A função densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t) = \alpha \exp(-\alpha t), \alpha > 0 \quad (6)$$

A função de sobrevivência é dada por:

$$S(t) = \exp(-\alpha t) \quad (7)$$

A suposição de risco constante é pouco plausível em situações clínicas, exceto quando o tempo de acompanhamento é curto o suficiente para que o risco naquele período possa ser considerado constante (CARVALHO, 2011).

A distribuição Weibull é particularmente usada para modelar o tempo de sobrevida na área biomédica, pois permite a suposição de que o risco não varie linearmente com o tempo. É considerada uma generalização da distribuição exponencial e apresenta função de densidade de probabilidade:

$$f(t) = \gamma \alpha^\gamma t^{\gamma-1} \exp(-(at)^\gamma) \quad (8)$$

A função de sobrevivência é dada por:

$$S(t) = \exp(-(at)^\gamma) \quad (9)$$

A distribuição de Weibull possui dois parâmetros: o parâmetro de forma  $\gamma$  e o parâmetro de escala  $\alpha$ . (CARVALHO, 2011).

A distribuição lognormal é uma outra possibilidade e apresenta os parâmetros  $\mu$  e  $\sigma^2$ . É muito utilizada para estimar os tempos de vida de produtos e indivíduos. Essa distribuição assume que o logaritmo da variável tem uma distribuição normal e tem como função densidade de probabilidade:

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t\sigma}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\log(t)-\mu}{\sigma}\right)^2\right); t \geq 0 \quad (10)$$

E a respectiva função de sobrevivência é dada pela expressão:

$$S(t) = \Phi\left(\frac{-\log(t)+\mu}{\sigma}\right) \quad (11)$$

Existem ainda outras distribuições apropriadas para modelar o tempo de falha, como a gama-generalizada, log-logística, dentre outras, entretanto, para esse estudo, foram realizados os testes de adequacidade com as três distribuições (exponencial, Weibull e lognormal) e utilizada a que melhor se ajustou ao banco de dados.

Para a escolha da distribuição, são realizados dois procedimentos gráficos que diferenciam aquela que melhor se ajusta aos dados, comparando a função de sobrevivência estimada pelo modelo proposto com a função estimada pelo estimador Kaplan-Meier e o teste de hipóteses.

Para modelar o efeito das covariáveis sobre uma variável resposta, são aplicados modelos de regressão paramétricos baseados nas distribuições exponencial, Weibull e lognormal. Os modelos de regressão paramétricos apresentam como vantagem a capacidade de ser mais eficientes, entretanto, são

menos flexíveis do que os modelos semiparamétricos (COLOSIMO; GIOLO, 2006), que serão abordados mais adiante.

Escolhido o modelo que melhor se ajusta aos dados, a avaliação da adequação do modelo é parte essencial da análise dos dados. São propostos diversos resíduos para esta finalidade. Dentre eles, destacam-se os resíduos de Cox-Snell, o *martingal* e o *deviance*.

Os resíduos Cox-Snell (1958) e os padronizados são úteis para avaliar o ajuste global do modelo. Devem seguir uma distribuição exponencial e lognormal padrão respectivamente se o modelo for adequado. Contudo, este tipo de ferramenta não indica o tipo de violação do modelo quando o gráfico de resíduos não aparece de forma linear (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Os resíduos de *martingal* são usados para examinar a forma funcional (linear, quadrática, dentre outros) para determinada covariável em um modelo de regressão escolhido. Este resíduo é uma ligeira modificação dos resíduos de Cox-Snell e apresenta-se como uma estimativa do número de falhas em excesso observadas nos dados, mas não evidenciadas no modelo.

Os resíduos *deviance* consistem numa tentativa de fazer com que os resíduos *martingal* se tornem mais simétricos ao redor de zero, favorecendo a detecção de pontos atípicos. Se o modelo for adequado, esses resíduos apresentam um comportamento aleatório em torno de zero. Observa-se que estes resíduos têm a finalidade de ressaltar os modelos inapropriados, e não de identificar se determinado modelo é particularmente melhor que outro (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Além dos testes com os resíduos, pode ser realizada uma avaliação do ajuste do modelo, isto é, uma medida global que apresenta qual proporção da variabilidade total da resposta é explicada pelas covariáveis. Uma medida utilizada é o  $R^2$  que é interpretado como o poder explicativo das covariáveis no tempo de ocorrência do evento em estudo (CARVALHO, 2011).

O uso do coeficiente de determinação ou  $R^2$ , também conhecido como coeficiente de relação múltipla, é bem estabelecido na análise de regressão clássica. É definido como uma medida de sucesso de previsão das variáveis dependentes e independentes (NAGELKERKE, 1991).

Proposto por Cox e Snell (1989), a generalização do  $R^2$ , ou pseudo  $R^2$ , apresenta as seguintes propriedades: é consistente com o  $R$  clássico e com a máxima verossimilhança; é assintoticamente independente do tamanho da amostra

e possui uma interpretação referente à proporção da variação explicada (NAGELKERKE, 1991). Apresenta a seguinte equação:

$$R \quad R^2 = 1 - \exp \left[ -\frac{2}{n} \{l(\hat{\beta}) - l(0)\} \right] = 1 - \{L(0)/L(\hat{\beta})\}^{2/n} \quad (12)$$

Onde o  $l(\hat{\beta}) = \log L(\hat{\beta})$  e  $l(0) = \log L(0)$  indicam as probabilidades de log dos modelos ajustado e nulo, respectivamente (NAGELKERKE, 1991).

### 3.4.3 Modelo Semiparamétrico de Cox

Na estimação não paramétrica, a sobrevivência é estimada de forma independente para cada intervalo de tempo. Já nos modelos paramétricos, assume-se que o tempo  $T$  até o evento possui uma distribuição conhecida de probabilidade (exponencial, weibull ou lognormal) e são estimados os parâmetros correspondentes. Entretanto, essa modelagem paramétrica ainda é pouco aplicada em modelos de sobrevivência utilizados na saúde (CARVALHO, 2011).

Um modelo de estimação com dados de sobrevivência mais flexível foi proposto por D.R. Cox (1972). Ele permite a análise dos dados em que a resposta é o tempo até a ocorrência de determinado evento, ajustado por covariáveis. Vem sendo empregado com frequência em estudos clínicos devido à presença do componente não paramétrico que o torna muito flexível, sendo denominado de modelo semiparamétrico (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

O modelo de Cox é conhecido também como modelo de taxas de falhas proporcionais, porque a razão da taxa de falha de dois indivíduos é constante no tempo, ou seja, a razão da taxa de falha para cada pessoa permanece a mesma para todo o período de seguimento, não dependendo do tempo (COLOSIMO; GIOLO, 2006). A expressão geral para o modelo de regressão de Cox é:

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) g(x'\beta) \quad (13)$$

O componente não paramétrico representado por  $\lambda_0(t)$  é uma função não negativa no tempo. É geralmente designado como função da taxa de falha de base,

pois  $\lambda(t | x) = \lambda_0(t)$  quando  $x = 0$ . O elemento paramétrico representado por  $g(x'\beta)$  também é uma função não negativa, obtida pela equação:

$$g(x'\beta) = \exp(x'\beta) = \exp(\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p) \quad (14)$$

em que  $x$  é a variável;  $\exp(x'\beta)$  é a razão de taxa de falha;  $g(x'\beta)$  é uma função não-negativa, tal que  $g(0)=1$  e  $\beta$  é o vetor de parâmetros associados às covariáveis, garantindo que  $\lambda(t | x)$  seja sempre não negativa (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Observa-se que a constante  $\beta_0$  não aparece, pois ela é absorvida pelo componente não paramétrico no modelo.

Um método de estimação é necessário para que inferências sejam feitas sobre os parâmetros do modelo. A estimativa do vetor dos parâmetros  $\beta$  é realizada a partir de uma verossimilhança parcial, na qual se elimina a função de risco basal, levando em consideração apenas a informação dos participantes sob risco (CARVALHO, 2011).

O efeito das covariáveis no modelo de regressão de Cox, estimado pelos coeficientes  $\beta$ , é acelerar ou desacelerar a função de taxa de falha. Desse modo, considerando qualquer  $\beta x$ , quando a estimativa do  $\beta$  tem valor positivo, significa que a variável relacionada a ele ( $x$ ) possui um efeito de risco ou acelerador na taxa de falha. E, se o  $\beta$  tiver valor negativo, a variável tem efeito protetor ou desacelerador. Os coeficientes de regressão  $\beta$  são as quantidades de maior importância na modelagem estatística dos dados (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Apesar de ser um modelo flexível, ele não se ajusta a qualquer situação clínica e, como qualquer método estatístico, exige o uso de técnicas para avaliar a sua adequação. Os resíduos padronizados de Schoenfeld, resíduos Martingale e Deviance e o teste de proporcionalidade são algumas das técnicas utilizadas para verificar aspectos relacionados à adequação do ajuste do modelo e à suposição da taxa de falhas proporcionais (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Os resíduos padronizados de Schoenfeld verificam a suposição de proporcionalidade dos riscos. É um método gráfico que avalia a distribuição dos resíduos ao longo do tempo. Neste gráfico, uma linha horizontal aparece e, se não apresentar tendência ao longo do tempo, sugere que a suposição de riscos proporcionais não está sendo violada (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Os resíduos Martingale e Deviance identificam a presença de valores aberrantes (outliers), indivíduos que apresentaram o evento depois de um longo tempo ou aqueles em que o evento ocorreu rapidamente. Eles ainda indicam a forma funcional das covariáveis: se quadráticas, lineares ou triangulares (CARVALHO, 2011).

O teste de proporcionalidade das taxas de falha averigua a presença de correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo. A hipótese para este caso é de correlação igual a zero, assumindo-se que a distribuição do teste é uma qui-quadrado. Assim, se a hipótese nula não for rejeitada, não se pode rejeitar a premissa de proporcionalidade dos riscos (CARVALHO, 2011).

## 4 CAMINHO METODOLÓGICO

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo longitudinal, descritivo, observacional, indutivo, a fim de explicar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos submetidos ao tratamento oncológico. Foram realizadas abordagens indutivas, utilizando técnicas de observação direta das condições de saúde bucal no diagnóstico, antes do início do tratamento (*baseline*), e ao longo do processo terapêutico, avaliando a presença de mucosite oral grave.

### 4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Napoleão Laureano, localizado na cidade de João Pessoa – PB, na ala pediátrica, no período de 2013 a 2017.

O Hospital Napoleão Laureano é a referência para o tratamento em câncer no Estado da Paraíba. Constitui-se na unidade principal da Fundação Napoleão Laureano, uma entidade filantrópica a serviço da esfera pública federal, estadual e municipal.

Fundado em 24 de fevereiro de 1962, a instituição conta com Bloco Cirúrgico, Laboratório de Análises Clínicas, Laboratório de Anatomia Patológica, Serviço de Radiologia, Radioterapia, UTI para adultos e enfermaria adulta e pediátrica, além de uma equipe multidisciplinar com médicos, equipe de enfermagem, fisioterapeutas, odontólogos, nutricionistas, dentre outros.

O hospital atendeu em torno de 7352 casos de câncer no ano de 2015. No setor de pediatria, o ambulatório realiza aproximadamente 150 atendimentos por mês (PARAÍBA, 2015).

### 4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo tem como população alvo os pacientes pediátricos, de 0 a 19 anos, submetidos a regime de tratamento oncológico, atendidos no setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa – PB. Foi realizado o estudo, com uma amostra por conveniência de 142 pacientes atendidos no período de 2013 a 2017,

diagnosticados e tratados com alguma neoplasia e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Para a composição da amostra o paciente era abordado pela equipe de saúde bucal, questionado se era o primeiro diagnóstico de neoplasia, caso não fosse, estaria excluído. Àqueles que apresentassem o primeiro diagnóstico positivo para tumor maligno eram convidados a participar da pesquisa e eram acompanhados por 10 semanas.

Os critérios de inclusão e exclusão adotados no presente estudo são descritos a seguir:

Critérios de inclusão:

- Paciente com idade entre 0 a 19 anos;
- Primeiro diagnóstico de neoplasia;
- Pacientes internados no setor de pediatria em tratamento oncológico no Hospital Laureano;
- Não ter iniciado o tratamento oncológico;
- Possuir o consentimento dos pais ou responsáveis (menores de 12 anos);
- Maiores de 12 anos que consentiram em participar e assinaram o termo de assentimento.

Critérios de exclusão:

- Desistência;
- Transferência para outro hospital;
- Não colaborativo na realização do OAG.

#### 4.4 INSTRUMENTOS E METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um formulário com informações referentes aos aspectos sociodemográficos (Apêndices A e B), relacionados à condição de saúde do paciente e ao OAG (modificado).

Os dados foram coletados após o paciente ter recebido o diagnóstico, e as observações foram realizadas por 10 semanas consecutivas imediatamente após a

instituição de tratamento antineoplásico. O critério de escolha desse período foi baseado no tempo aproximado de dois meses e meio para o aparecimento de alterações na mucosa oral em decorrência da terapia oncológica instituída (CHENG et al., 2011a). Foi aplicada a avaliação da mucosite oral segundo o OAG (modificado), com pesquisadores calibrados (Kappa 0,727), como observado no quadro1.

Os dados coletados foram organizados a partir de uma planilha do Excel. As variáveis explicativas utilizadas no estudo estão descritas no quadro 2, com sua respectiva categorização.

**Quadro 2** - Variáveis de interesse para o estudo, com suas respectivas classificações e códigos utilizados para a tabulação e análise estatística

<b>Variáveis</b>	<b>Categorização</b>
<b>Dados epidemiológicos</b>	(variáveis independentes)
<b>Idade</b>	>6anos – 1 ≤6 anos – 0
<b>Sexo</b>	Masculino -1 Feminino – 2
<b>Cor da Pele</b>	Pardo – 1 Não pardo – 2
<b>Avaliação geral do paciente</b>	(variáveis independentes)
<b>Doença</b>	Linfoma de Hodgkin – 1 Linfoma de Não-Hodgkin – 2 Leucemia Linfóide Aguda – 3 Tumor de Wilms – 4 Osteossarcoma – 5 Melanoma – 6 Neuroblastoma – 7 Tumor de células germinativas – 8 Adenocarcinoma – 9 Rabdomiossarcoma embrionário – 10 Tumor de Tronco Cerebral – 11 Sarcoma de Ewing – 12 Leucemia Mielóide Aguda – 13 Linfoepitelioma – 14 Sarcoma Alveolar de Partes Moles – 15 Sarcoma Sinovial – 16

<b>Diagnóstico / data</b>	Dia do diagnóstico
<b>Tratamento</b>	Quimioterapia – 1 Quimioterapia e radioterapia – 2 Quimioterapia e cirurgia – 3 Quimioterapia, radioterapia e cirurgia – 4
<b>Classe de quimioterápico</b>	Classe 1 – Alquilantes: Sim-1 Não- 2 Classe 2 – Antimetabólitos: Sim-1 Não- 2 Classe 3 – Produtos Naturais: Sim-1 Não- 2 Classe 4 – Miscelânea: Sim-1 Não- 2
<b>Número de leucócitos</b>	Abaixo de 3400 – 0 Entre 3400 e 9500 – 1 Acima de 9500 – 2
<b>Contagem de plaquetas</b>	Abaixo de 150.000 – 0 Entre 150.000 e 450.000 – 1 Acima de 450.000 – 2
<b>Dosagem de creatinina</b>	Abaixo de 0,4 – 0 Entre 0,4 e 1,3 – 1 Acima de 1,3 – 2
<b>Avaliação da mucosite</b>	(variável dependente)
<b>Presença de mucosite</b>	Ausência – 0 Presença – 1
<b>Data de início da mucosite</b>	Contagem de dias entre o <i>baseline</i> e o aparecimento da mucosite

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados foram organizados em uma planilha do Excel, realizando-se, inicialmente, estatística descritiva, utilizando médias, frequências, desvio-padrão entre outras medidas para a apresentação de todas as variáveis.

Posteriormente, para análise inferencial dos dados (análise de sobrevivência), os dados foram divididos em dois cenários: um banco de tumores hematológicos e outro para tumores sólidos, a fim de avaliar a associação entre o tempo do diagnóstico e o evento (ocorrência de mucosite oral grave). Convencionou-se trabalhar dessa forma porque existe diferença entre a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes com tumores hematológicos e com tumores sólidos (MENDONÇA et al., 2015a).

O tempo de acompanhamento foi de 10 semanas a partir da data de diagnóstico (*baseline*), sendo feita a análise prospectiva, contada em dias completos, até a ocorrência do evento presença de mucosite oral grave, sendo este o tempo de falha. As censuras ocorridas foram por óbito, em 18 pacientes e, em 22 pacientes, por não apresentarem o evento de interesse até o tempo estudado.

Foram aplicadas técnicas não paramétricas, por meio do estimador Kaplan Meier e teste de hipóteses, modelos paramétricos e semi-paramétricos, visando encontrar um modelo adequado para explicar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos sujeitos a tratamento oncológico. Para o grupo de tumores hematológicos, inicialmente foi aplicado o modelo paramétrico, contudo, este não passou no teste de adequabilidade às distribuições exponencial, Weibull e lognormal, sendo, então, utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox, permanecendo aquelas variáveis com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Foram realizados os resíduos Martingal e Deviance, no intuito de verificar a adequação do modelo ajustado, os resíduos padronizados de Schoenfeld para verificar a proporcionalidade nas taxas de falha, teste de proporcionalidade do modelo ajustado e a apresentação do Risco Relativo (RR), levando em consideração intervalos com 95% de confiança. Para o banco de tumores sólidos, foram aplicados os modelos de regressão paramétrico com distribuição lognormal, que obteve melhor ajuste entre os avaliados (Weibull, lognormal e exponencial), e o semiparamétrico de Cox. Realizada a análise do ajuste do modelo, verificou-se que o modelo de Cox foi o que apresentou melhor ajuste, observando o nível de significância  $\alpha = 5\%$ . Para o modelo final dos pacientes com tumores sólidos, também foram elaborados os Riscos Relativos com suas respectivas interpretações.

O processamento e a análise do banco de dados foram realizados mediante o uso do software livre R, versão 3.2.4. Foram utilizados os pacotes survival e survreg para a elaboração da análise de sobrevivência.

#### 4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – CAAE 63746316.0.0000.5188 (ANEXO 1). O estudo foi realizado com base na Resolução

Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos.

Foram tomadas as devidas precauções na abordagem desse paciente, respeitando a sua condição de saúde.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 142 pacientes internados no setor de Pediatria do Hospital Napoleão Laureano, em tratamento oncológico. Os dados descritivos são apresentados nas tabelas 1 e 2. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (51,4%; n=73), com idade variando de 0 a 18 anos, sendo a média de 8,1 anos (desvio padrão=5,39) e mediana 6,0; e pardo foi a cor autorreferida mais prevalente (51,4%; n=73).

A maior incidência de tumores, nos participantes do estudo, foi do tipo hematológico, com 56,3% (n= 80), e, destes, grande parte apresentava Leucemia Linfóide Aguda (38,7%; n=55). Os tumores sólidos representaram 43,7% (n=62) das neoplasias, e, entre estes, o câncer de maior ocorrência foi o osteossarcoma, com 13,4% (n=19). Houve metástase em 9,9% (n=14) dos casos, e 12,7% (n=18) dos pacientes foram a óbito no período em que os dados estavam sendo coletados.

A modalidade terapêutica mais realizada foi a quimioterapia exclusiva (69,0%; n= 98). Com relação aos quimioterápicos utilizados, as drogas da classe dos agentes produtos naturais foram as mais administradas 58,5% (n=83) nos esquemas terapêuticos. O transplante de medula óssea foi realizado em 2,8% (n=4) dos pacientes, e 26,8 % (n=38) amputaram algum dos membros de forma parcial ou total.

De acordo com os parâmetros hematológicos, grande parte dos pacientes apresentou contagem de leucócitos entre os valores de 3.400 a 9.500 por mm<sup>3</sup> (48,6%; n=69); 52,8% (n=75) tiveram o número de plaquetas variando entre 150.000 a 450.000, e 81,7% (n=116) possuíam os valores de creatinina na faixa entre 0,4 e 1,3 mg/dl.

**Tabela 1** - Distribuição das frequências percentuais e absolutas dos aspectos sociodemográficos dos pacientes pediátricos oncológicos em tratamento antineoplásico no hospital de referência, João Pessoa, 2013-2017

Variável	Frequência percentual %	Frequência absoluta N
Sexo		
Masculino	51,4	73
Feminino	48,6	69
Cor da pele		
Parda	51,4	73
Branca	33,1	47
Negra	14,8	21
Indígena	0,7	1

**Tabela 2** - Distribuição das frequências percentuais e absolutas dos aspectos clínicos dos pacientes pediátricos oncológicos em tratamento antineoplásico no hospital de referência, João Pessoa, 2013-2017

Variável	Frequência percentual %	Frequência absoluta N
Tipo de tumor		
Hematológico	56,3	80
Sólido	43,7	62
Doença		
Leucemia Linfoide Aguda	38,7	55
Tumor de Willms	14,1	20
Osteossarcoma	13,4	19
Linfoma Não-Hodgkin	9,2	13
Leucemia Mieloide Aguda	6,3	09
Rabdomiossarcoma embrionários	4,2	06
Adenocarcinoma	2,8	04
Linfoma de Hodgkin	2,1	03
Neuroblastoma	2,1	03
Tumor de tronco cerebral	2,1	03
Tumor de bexiga	0,7	01
Tumor de coluna	0,7	01
Tumor de células germinativas	0,7	01
Melanoma	0,7	01
Linfoepitelioma	0,7	01
Sarcoma alveolar de partes moles	0,7	01
Sarcoma sinovial	0,7	01
Metástase		
Não	90,1	128
Sim	9,9	14

Óbito		
Não	86,6	123
Sim	13,4	19
Tratamento		
Quimioterapia	69,0	98
Quimioterapia + cirurgia	24,0	34
Quimioterapia + radioterapia	3,5	5
Quimioterapia + radioterapia + cirurgia	3,5	5
Classe 1 – Agentes alquilantes		
Não	83,1	118
Sim	16,9	24
Classe 2 – Antimetabólitos		
Não	55,6	79
Sim	44,4	63
Classe 3 – Produtos naturais		
Sim	58,5	83
Não	41,5	59
Classe 4 – Miscelânea		
Não	83,1	118
Sim	16,9	24
Transplante de medula óssea		
Não	97,2	138
Sim	2,8	4
Amputação de membro		
Não	73,2	104
Sim	26,8	38
Leucócitos		
Entre 3.400 e 9.500/mm <sup>3</sup>	48,6	69
Abaixo de 3.400/mm <sup>3</sup>	33,8	48
Acima de 9.500/mm <sup>3</sup>	17,6	25
Plaquetas		
Entre 150.000 e 450.000/mm <sup>3</sup>	52,8	75
Abaixo de 150.000/mm <sup>3</sup>	26,1	37
Acima de 450.000/mm <sup>3</sup>	21,1	30
Creatinina		
Entre 0,4 e 1,3 mg/dl	81,7	116
Abaixo de 0,4 mg/dl	17,6	25
Acima de 1,3 mg/dl	0,7	1

No que concerne ao sexo, no presente estudo, um maior número de casos de câncer foi observado no sexo masculino. A taxa de incidência do câncer infantil apresenta tendência de maior acometimento para o sexo masculino, tanto em alguns países da Europa como nos Estados Unidos (WARD et al., 2014b; SAYEED; BARNES; ALI, 2017). No Brasil, também existe um predomínio das neoplasias no

sexo masculino na faixa etária de 0 a 14 anos, exceto para as leucemias (BRASIL, 2016).

A idade de ocorrência do câncer pediátrico geralmente varia de acordo com o tipo de tumor. Alguns tumores hematológicos, como a leucemia, apresentam maior ocorrência em menores de 15 anos (PUUMALA et al., 2013; VALÉRA et al., 2015a), e, nos tumores sólidos, existe uma variação na idade, desde neonatos até adolescentes (WARD et al., 2014b; CHANDRASEKARAN, 2017). A idade média dos pacientes deste estudo (8,1 anos) se aproxima da de outra pesquisa realizadas com crianças com câncer (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012).

A cor de pele mais autorreferida pelos pacientes foi a parda. Esta ocorrência pode estar relacionada ao fato de o estado da Paraíba apresentar predominância de pardos em sua população, de acordo com o Censo Populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 2013). A maioria dos estudos faz referência à pele branca como a de maior ocorrência de doença maligna (KAATSCH, 2010; PINTO et al., 2014b; WARD et al., 2014b; SAYEED; BARNES; ALI, 2017; PUUMALA et al., 2013). Entretanto, um estudo realizado com crianças em um hospital de referência no estado do Espírito Santo relata que nos não brancos prevaleceram em quase todos os tipos de câncer (ZOUAIN-FIGUEIREDO et al., 2013).

Responsáveis por 47,2% do total de casos de neoplasias infantojuvenis, os tumores hematológicos têm maior incidência na infância. Dos subtipos, a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) destaca-se como a mais frequente na primeira infância (menores de 5 anos), registrando maior número entre 2 e 3 anos, especialmente em meninos (BRASIL, 2016), corroborando os achados deste trabalho. Dentre os tumores sólidos, o osteossarcoma foi o de maior ocorrência em jovens, aumentando sua ocorrência com o avançar da idade, com picos registrados entre 15 e 19 anos (MCTIERNAN et al., 2012; BRASIL, 2016; WARD et al., 2014b). Resultados semelhantes foram encontrados neste estudo.

A metástase e o óbito foram eventos pouco frequentes, o que pode ser explicado pelo avanço no tratamento, nos últimos anos, que vem melhorando a sobrevida dos pacientes e diminuindo a mortalidade. Elevadas doses de quimioterápicos associadas à terapia de suporte adequada (MCTIERNAN et al., 2012; VILLEGAS RUBIO et al., 2017), tratamento em centros especializados (FAIRLEY et al., 2017) e o uso de protocolos padronizados (JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ

et al., 2015) são alguns dos fatores que vêm contribuindo para diminuir o aparecimento de metástases e o número de mortes em pacientes oncológicos.

No presente estudo, a quimioterapia exclusiva se constituiu na modalidade terapêutica mais utilizada, e os quimioterápicos com maior administração foi o da classe de produtos naturais. De fato, concordando com a literatura, a quimioterapia antineoplásica é o tratamento de escolha para pacientes com doença maligna, sendo incorporada, de forma precoce, em múltiplos programas terapêuticos, associada à radioterapia, à cirurgia e aos agentes biológicos (ZAGO, 2004). Pacientes com doenças hematológicas geralmente são tratados com protocolos quimioterápicos (SONIS et al., 2004; MORAIS et al., 2014; BERGER VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2016b). Já os pacientes com tumores sólidos utilizam a quimioterapia associada à cirurgia e/ou à radioterapia, a depender do tipo de neoplasia (CASTRO; RIBEIRO; BRUNIERA, 2008; BRASIL, 2008). Agentes quimioterápicos da classe de produtos naturais, como a Doxorrubicina, são amplamente utilizados em regimes para osteossarcoma (MCTIERNAN et al., 2012). A Doxorrubicina foi um dos agentes comumente utilizados nos protocolos aplicados nos pacientes que compuseram a amostra desta pesquisa.

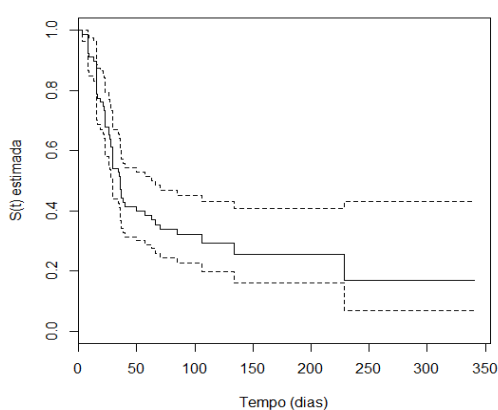
O transplante de medula óssea foi pouco realizado entre os pacientes oncopediátricos assistidos no Hospital Napoleão Laureano, sendo mencionado como uma boa opção terapêutica para os casos de leucemia aguda (MORANDO et al., 2010). No presente estudo, a amputação de membros foi um dos procedimentos executados para pacientes com tumores sólidos, corroborando achados da literatura que apontam ser essa conduta necessária em alguns casos de condrossarcoma, osteossarcoma e outras doenças (HAN et al., 2017; MOURA et al., 2017).

Com relação aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes apresentou resultados dentro da faixa de normalidade para leucócitos, plaquetas e creatinina, diferindo de outros estudos, cujos achados de neutropenia (diminuição do número de glóbulos brancos), anemia e alterações nos valores de creatinina são apresentados (JORDAN et al., 2017; YE et al., 2013a; DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013).

Na análise de sobrevivência, após o seguimento de 10 semanas, dos 142 pacientes da amostra, 66,2% (n=94) tiveram o evento de interesse (ocorrência da mucosite oral grave) em algum momento do tratamento. Os pacientes com tumores hematológicos apresentaram a ocorrência de mucosite oral grave, variando de 3 a

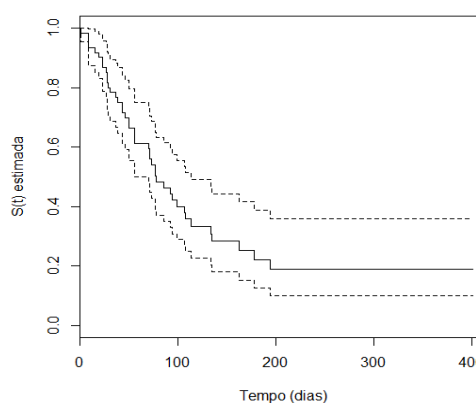
229 dias, com tempo mediano de 35,3 dias, que é o tempo em que 50% dos pacientes desenvolveram mucosite oral grave. E, para aqueles com tumores sólidos, a ocorrência da mucosite oral grave variou de 1 a 194 dias, e o tempo mediano foi de 77,1 dias. A seguir são ilustradas as curvas de Kaplan-Meier para os dois tipos de tumores.

**Figura 5** - Curva de Kaplan-Meier para pacientes com tumores hematológicos



**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 6** - Curva de Kaplan-Meier para pacientes com tumores sólidos



**Fonte:** dados da pesquisa.

O aparecimento da mucosite oral quimioinduzida pode ocorrer entre a segunda e terceira semana após o início do tratamento (VILLA; SONIS, 2015a), existindo uma variação para o tempo de aparecimento da mucosite oral relacionado ao tipo de tumor. Foram identificados tempos de ocorrência da mucosite oral diferentes em pacientes com leucemia aguda com valor médio de 6 semanas, 1 semana para linfoma e 3 semanas em tumores sólidos (YE et al., 2013b), diferindo dos achados deste estudo que apontaram um menor tempo para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes com tumores hematológicos do que com tumores sólidos. A divisão dos pacientes em tumores hematológicos e tumores sólidos pode ter influenciado no tempo de aparecimento da mucosite oral grave, uma vez que, no referido estudo, a leucemia e o linfoma, que são cânceres hematológicos, apresentaram um tempo maior, e o outro, bem menor, e colocá-los dentro de uma mesma categoria pode ter diminuído o valor do tempo de ocorrência da mucosite oral grave.

O tipo de tratamento também está relacionado ao tempo em que a mucosite oral grave se manifesta. Os pacientes submetidos a regime de condicionamento para transplante de medula óssea são acometidos 3 a 4 dias após infusão dos quimioterápicos. Já a radioterapia parece induzir o aparecimento tardio, levando à cronicidade da mucosite oral (AL-ANSARI et al., 2015). Geralmente, os transplantes de medula óssea são indicados no tratamento de câncer hematológico, e este procedimento foi realizado com alguns dos pacientes da amostra.

Os pacientes com neoplasias hematológicas são mais acometidos por complicações orais do que aqueles com outros tipos de câncer. Os resultados de um estudo mostraram indivíduos com leucemia aguda com maior risco de desenvolver mucosite oral, altas concentrações de citocinas pro e anti-inflamatórias e baixos níveis de pro-LL-37 no plasma (uma proteína que foi associada a um papel protetor na saúde bucal), sugerindo que estes elementos podem influenciar no aparecimento da mucosite oral nestes pacientes (YE et al., 2013b). Outro estudo realizado na Índia também apontou maior incidência de mucosite oral em pacientes com tumores hematológicos (GANDHI et al., 2017). A maioria dos pacientes com neoplasias hematológicas deste estudo também apresentaram mucosite oral grave.

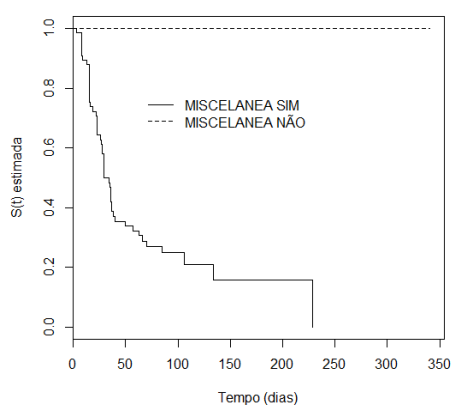
As doenças hematológicas malignas causam alterações no sistema imune, comprometendo diferentes locais do corpo. A cavidade oral está predisposta a diversas complicações, desde lesões a infecções em pacientes com câncer hematológico (LOPES; NUNES NOGUEIRA; LOPES, 2012; DA SILVA; CARNEIRO; DE ALMEIDA CRUZ, 2010). Aliado a isto, quase todos os quimioterápicos apresentam toxicidade para o tecido hematopoiético, provocando anemia, alterações na contagem de leucócitos e plaquetas (DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013; YE et al., 2013b; ALBANO LOPES; NUNES NOGUEIRA; ALBANO LOPES, 2012). Estes fatores podem contribuir para o rápido aparecimento da mucosite oral grave nos pacientes com tumores hematológicos deste estudo.

Os testes não paramétricos foram realizados com todas as variáveis, para ambos os grupos de pacientes (Figuras 7,8 e 9). Para identificar diferenças significativas na distribuição dos eventos observados em cada estrato, foi realizado o teste de logrank. Os resultados para os grupos de pacientes com tumores hematológicos e tumores sólidos são apresentados na tabela 3.

**Tabela 3** - Teste logrank para os pacientes com tumores hematológicos e tumores sólidos do Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

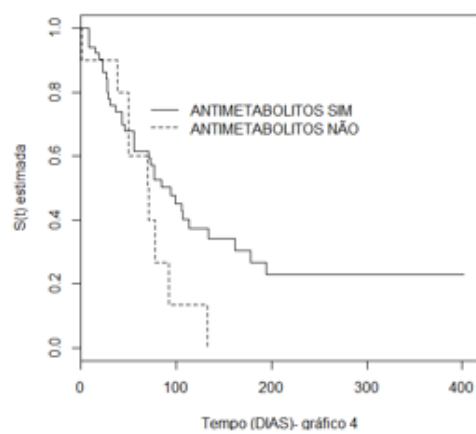
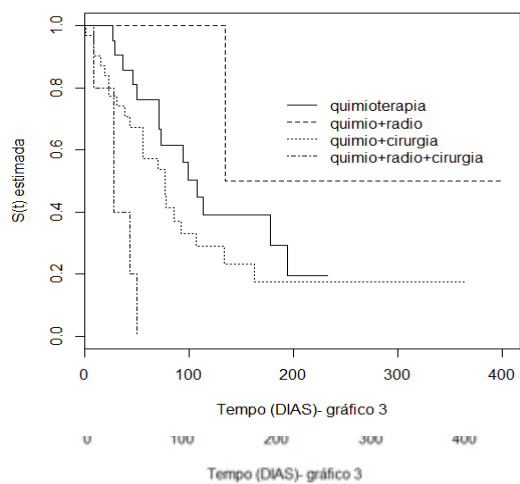
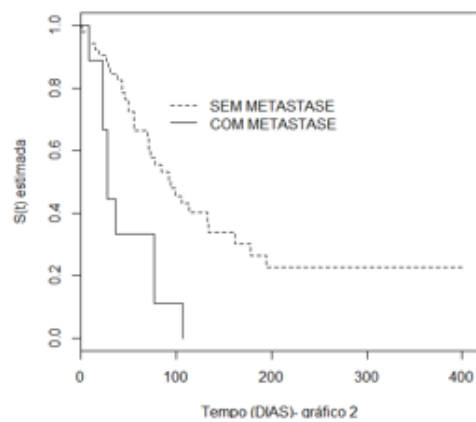
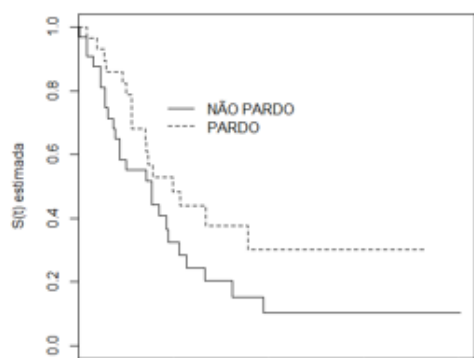
Variáveis	Tumores hematológicos (N=73)	Tumores sólidos (N=58)
	Logrank p-valor (0,10)*	Logrank p-valor (0,10)*
<b>Sexo</b>	0,807	0,200
<b>Idade</b>	0,800	0,140
<b>Cor da Pele</b>	0,341	0,088*
<b>Doença</b>	0,459	0,148
<b>Metástase</b>	0,297	0,001*
<b>Tratamento</b>	0,652	0,001*
<b>Classe 1 – Agentes alquilantes</b>	0,699	0,794
<b>Classe 2 – Antimetabólitos</b>	0,961	0,089*
<b>Classe 3 – Produtos naturais</b>	0,106	0,138
<b>Classe 4 – Miscelânea</b>	0,001*	0,062*
<b>Transplante de medula óssea</b>	0,603	0,001*
<b>Amputação de membro</b>	0,770	0,204
<b>Leucócitos</b>	0,426	0,131
<b>Plaquetas</b>	0,110	0,057*
<b>Creatinina</b>	0,495	0,052*

**Figura 7** - Kaplan-Meier estratificados para a variável Classe 4 – Miscelânea em pacientes com tumores hematológicos

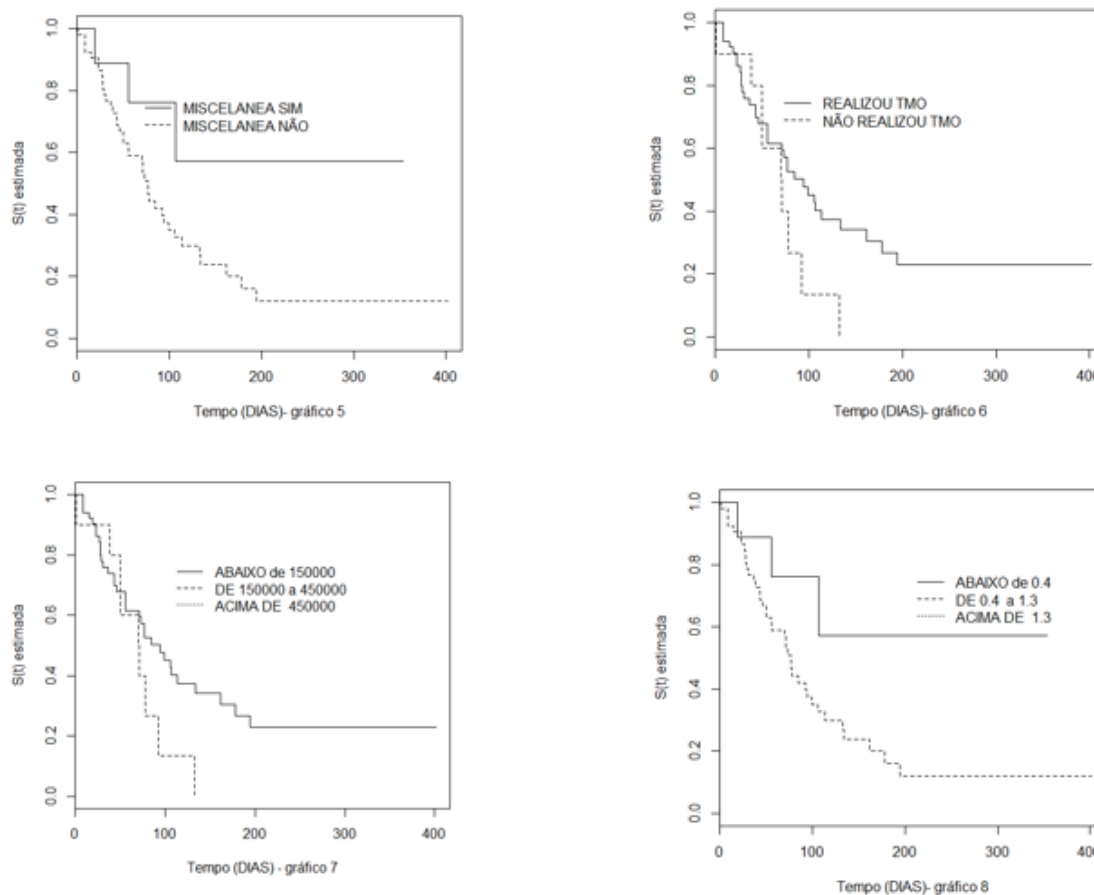


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 8** - Kaplan-Meier estratificados para as variáveis Cor da Pele(1), Metástase (2), Tratamento (3), Classe 2- Antimetabólitos (4) em pacientes com tumores sólidos



**Figura 9** - Kaplan-Meier estratificados para as variáveis Classe 4 – Miscelânea (5), Transplante de Medula Óssea - TMO (6), Plaquetas (7), Creatinina (8) em pacientes com tumores sólidos



**Fonte:** dados da pesquisa.

O teste de logrank, que comparou a distribuição da ocorrência de mucosite oral grave para cada variável, apresentou diferença estatística apenas para Classe 4 – Miscelânea (0,001), um dos tipos de quimioterápicos utilizados no tratamento oncológico em pacientes com tumores hematológicos. Para os pacientes com tumores sólidos, foram estatisticamente significantes as diferenças observadas nas variáveis: Cor de pele (0,088), Metástase (0,001), Tratamento (0,001), Classe 2 – Antimetabólitos (0,089), Classe 4 – Miscelânea (0,062), Transplante de medula óssea (0,001), Contagem de Plaquetas (0,057) e Creatinina (0,052).

Posteriormente, foi realizada a análise de sobrevivência, utilizando o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox para os pacientes com tumores hematológicos. No modelo inicial (tabela4), foram incluídas todas as variáveis, e, aplicando-se o procedimento “backward”, foram retiradas, uma a uma, aquelas

variáveis, considerando nível de significância de 5%, resultando em um modelo final, sendo ele apresentado na tabela 5.

**Tabela 4** - Estimativas obtidas para o modelo de Cox inicial para pacientes com tumores hematológicos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

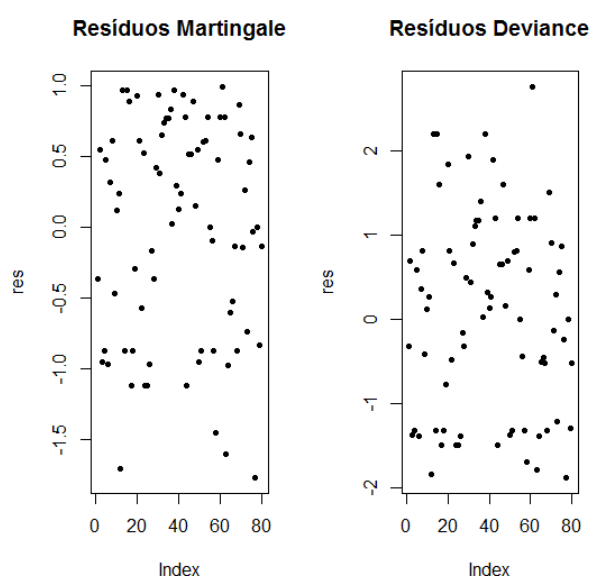
Variáveis	Coefficientes estimados	Erro-padrão	p-valor (0,05)
Sexo (2) – feminino	1,229e+00	3,793e-01	0,587
Idade (1) -	8,917e-01	3,585e-01	0,749
Doença (2) – LNH	1,122e-01	1,137e+00	0,054
Doença (3) - LLA	1,534e-01	1,148e+00	0,102
Doença (13) - LMA	2,406e-01	1,272e+00	0,263
Não fez amputação de membro (2)	6,476e-01	1,047e+00	0,678
Não realizou TMO (1)	5,334e-01	1,326e+00	0,635
Não foi a óbito (2)			
Leuco entre 3400 e 9500 (1)	6,651e-01	4,150e-01	0,326
Leuco acima de 9500 (2)	7,617e-01	8,053e-01	0,735
Plaquetas entre 15000 e 450000(1)	9,025e-01	4,158e-01	0,805
Plaquetas acima de 450000(2)	2,020e+00	5,765e-01	0,223
Classe 1 - Alquilantes	6,833e-01	4,713e-01	0,419
Classe 2 - Antimetabólitos	5,893e-01	5,824e-01	0,364
Classe 3 – Produtos Naturais	1,687e+00	4,814e-01	0,278
Classe 4 -Miscelânea	2,759e-09	3,280e+03	0,995
Tratamento (2) – quimio + radio	9,076e-02	1,449e+00	0,098
Tratamento (3) – quimio + cirurgia	2,789e-01	1,087e+00	0,240
Sem metástase (1)	3,978e-01	9,071e-01	0,309
Cor da pele	8,250e-01	3,434e-01	0,575
Creatinina entre 0,4 e 1,3 (1)	1,243e+00	4,466e-01	0,626
Creatinina acima de 1,3 (2)	3,194e-01	1,495e+00	0,445

**Tabela 5** - Estimativas obtidas no modelo de Cox final para pacientes com tumores hematológicos no hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

Variáveis	Categoria de risco	Coefficientes estimados	Erro-padrão	p-valor (0,05)
<b>Leucócitos</b>	1-valores acima de 9.500	-1,169	0,513	0,023
<b>Plaquetas</b>	2-valores acima de 450.000	0,772	0,357	0,031
<b>Classe 3</b>	Uso de quimioterápicos da classe produtos naturais	0,673	0,299	0,024

A tabela 5 detalha o modelo final para pacientes com tumores hematológicos, com suas variáveis significativas ( $\alpha=5\%$ ), para explicar a ocorrência de mucosite oral grave neste grupo. Após o ajuste do modelo final para o grupo de tumores hematológicos, foram realizadas as análises com os resíduos, a fim de verificar a adequação dos modelos. Nesse contexto, para o modelo de Cox nos pacientes com tumores hematológicos, foram utilizados os resíduos Martingale e Deviance, os resíduos padronizados de Schoenfeld e o teste de proporcionalidade para o modelo ajustado.

**Figura 10** - Análise dos resíduos Martingale e Deviance para o modelo final ajustado dos pacientes com tumores hematológicos

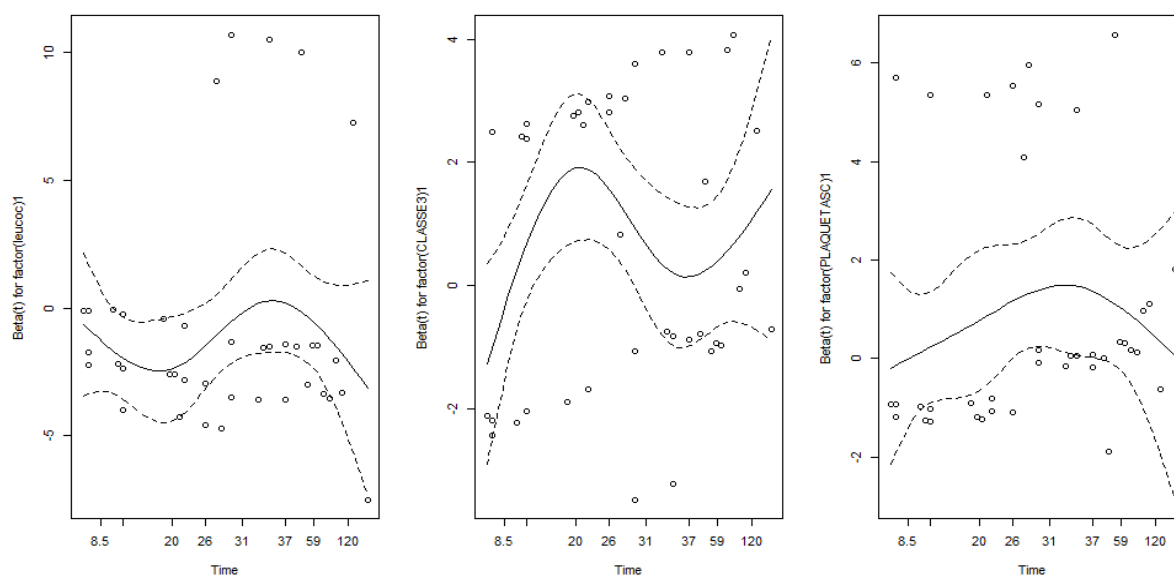


Fonte: dados da pesquisa.

Observa-se, nos gráficos dos resíduos na figura 10, que existe um comportamento aleatório de pontos em torno do zero, sugerindo indicativos favoráveis à adequação do modelo final ajustado aos dados desse estudo.

Outros resíduos também foram testados para averiguar se o modelo é adequado, como os resíduos padronizados de Schoenfeld, que verifica a suposição de riscos proporcionais. Os gráficos para esses resíduos possuem uma linha horizontal que, se aceita a suposição de proporcionalidade, deve apresentar tendência de inclinação zero. A figura 11 representa os resíduos gerados para cada covariável do modelo final ajustado para os grupos de pacientes com tumores hematológicos.

**Figura 11.** Resíduos padronizados de Schoenfeld para as covariáveis do modelo final ajustado para o grupo de pacientes com tumores hematológicos



**Fonte:** dados da pesquisa.

Observa-se que, para as variáveis leucócitos, classe 3 – produtos naturais e plaquetas, ocorreram variações ao longo do tempo, mas sem tendências fortes de violação da suposição da proporcionalidade.

O teste de proporcionalidade verifica a presença da correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo. Nesse caso, a hipótese nula é a de correlação igual a zero, com a premissa de proporcionalidade dos riscos. Foi realizado o teste para o grupo de tumores hematológicos, e os valores são descritos na Tabela 6

( $p \leq 0,05$ ). Observa-se que os valores obtidos no teste não rejeitam a hipótese nula de proporcionalidade dos riscos.

**Tabela 6** - Teste de proporcionalidade para o modelo ajustado de Cox para paciente com tumores hematológicos ajustados

<b>Tumores hematológicos</b>			
<b>Variável</b>	<b>Rho</b>	<b>chisq</b>	<b>P-valor</b>
<b>Leucócitos</b>	0,069	0,266	0,606
<b>Plaquetas</b>	0,136	0,930	0,335
<b>Classe 3 – produtos naturais</b>	0,096	0,552	0,458

Feita a análise dos resíduos, o pseudo  $R^2$  para o modelo final foi calculado, obtendo-se um valor de 0,132 . Esse valor indica que 13,2 % da variabilidade dos dados é explicada pelo modelo. Em modelos de sobrevivência, é raro encontrar poder explicativo 'maiores', pois o tempo de aparecimento da mucosite oral grave tem reconhecida variabilidade individual, devido aos fatores intrínsecos ao paciente. Ainda assim, diferenças causadas por fatores passíveis de serem incorporados aos modelos trazem informações relevantes na avaliação das terapêuticas, fatores prognósticos e fatores de risco ou proteção (CARVALHO, 2005)

Verificada a adequação dos modelos finais para os pacientes com tumores hematológicos, foram obtidos os riscos relativos para cada variável que compõe o modelo final. Na tabela 7, são dispostos os riscos relativos.

**Tabela 7** - Risco Relativo (RR) para o modelo final de pacientes com tumores hematológicos no hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

<b>Tumores Hematológicos</b>						
<b>Covariável</b>	<b>Categoria de risco</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro-Padrão</b>	<b>P-valor</b>	<b>RR</b>	<b>IC<sub>95%</sub>(RR)</b>
<b>Leucócitos</b>	1-valores acima de 9.500	-1,169	0,513	0,023	0,311	(0,114; 0,849)
<b>Plaquetas</b>	1-valores acima de 450.000	0,772	0,357	0,031	2,164	(1,075; 4,357)
<b>Classe 3 – produtos naturais</b>	Faz uso do quimioterápico produtos naturais	0,673	0,299	0,025	1,961	(1,089; 3,528)

A interpretação dos RR para os pacientes com tumores hematológicos foi a seguinte:

- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes com a contagem de leucócitos abaixo de 9500 é estimado 3,22 vezes maior do que a de pacientes com a taxa superior a esse valor;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave para aqueles pacientes com o número de plaquetas acima de 450.000 é estimada 2,16 vezes maior do que a de pacientes com a taxa inferior a esse valor;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes que utilizaram quimioterápicos da classe 3 – produtos naturais – é 1,96 vezes maior do que aqueles que utilizaram outras classes de quimioterápicos.

As doenças malignas do sangue provocam diversos distúrbios hematológicos, desde a anemia, leucopenia e trombocitopena. Dentre as discrasias sanguíneas, a leucopenia, que se refere à diminuição da contagem de leucócitos, é observada com maior frequência em pacientes com tumores hematológicos. Os leucócitos se diferenciam em neutrófilos, linfócitos, monócitos (que se transformam em macrófagos quando ativados), basófilos e eosinófilos (ZAGO, 2004). A neutropenia, que é a diminuição do número de neutrófilos (um tipo de leucócito), e a linfopenia (diminuição do número de linfócitos), são alguns dos achados comuns nos pacientes com tumores hematológicos e podem ser também um efeito adverso do tratamento utilizado (YE et al., 2013b; IP et al., 2014).

A neutropenia e a linfopenia foram associadas ao aparecimento da mucosite oral (YE et al., 2013b; IP et al., 2014; CHEN; FANG; YANG, 2013; CHENG et al., 2011b). A literatura aponta que o risco para a ocorrência da mucosite oral grave em pacientes com níveis de neutrófilos baixos foi 3,08 vezes maior em relação aos pacientes que não apresentavam essa condição (CHENG et al., 2011b), aproximando-se do valor encontrado no presente estudo (3,22).

A neutropenia pode estar diretamente ligada à patobiologia da mucosite oral. Sugeriu-se que a diminuição do número de neutrófilos pode resultar na proteção ineficiente de dano à mucosa oral e pode prejudicar a proliferação de células epiteliais (CHENG et al., 2011b). A associação entre a resposta inflamatória induzida pelo tumor e a ação citolítica provocada pela terapia repercute no aparecimento da mucosite oral grave (AL-ANSARI et al., 2015).

A diminuição do número de leucócitos tem como consequência a redução das defesas do organismo, uma vez que são as células responsáveis por esta função. Evidências apontam para a associação entre os vírus orais, especialmente o herpes vírus, a candidíase e o desenvolvimento da mucosite oral (CINAUSERO et al., 2017b). Os pacientes neutropênicos apresentam maior risco de colonização microbiana no epitélio danificado, resultando na inflamação devido ao aumento das citocinas pró-inflamatórias na mucosa, agravando a mucosite oral (IP et al., 2014).

Neste estudo, a contagem de plaquetas acima dos valores de referência foi identificada como um fator de risco para a ocorrência de mucosite oral grave. Este resultado é controverso na literatura, que expressa a plaquetopenia (diminuição do número de plaquetas) como uma condição relacionada ao aparecimento da mucosite oral (ALBANO LOPES; NUNES NOGUEIRA; ALBANO LOPES, 2012; RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2015; MENDONÇA et al., 2015b). Uma explicação para essa questão pode ser o fato de que alguns pacientes plaquetopênicos fizeram transfusões de concentrados de plaquetas para recuperar os níveis sanguíneos destas células. Estas transfusões podem ter ocorrido no momento de mielossupressão, no qual as defesas do corpo diminuem, favorecendo o aparecimento de diversos efeitos colaterais, inclusive a mucosite oral.

A administração de quimioterápicos da classe de produtos naturais também se comportou como fator de risco para o aparecimento da mucosite oral grave. Alguns quimioterápicos com essa classificação (Daunorrubicina, Doxorubicina, Vincristina e Etoposide) estão presentes no protocolo GBTLI-99 para o tratamento

de leucemia linfóide aguda para pacientes com baixo e alto risco de recaída (CAZE; BUENO; SANTOS, 2010), e esta foi a neoplasia mais frequente na amostra. A doxorubicina, paclitaxel e o etoposide, que estão inclusos neste grupo, são considerados estomatotóxicos (CHENG; CHANG; YUEN, 2004).

A Vincristina, um antimetabólito alcaloide da Vinca, classificado como produto natural, foi relacionado ao aparecimento de dor oral acompanhado de ulcerações (GANDHI et al., 2017). O Etoposide é excretado na saliva, aumentando a sua toxicidade oral (CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016). Outras drogas quimioterápicas pertencentes à classe de produtos naturais fazem parte do esquema terapêutico de outras neoplasias hematológicas, como a Leucemia Mieloide Aguda e o Linfoma Não-Hodgkin (VIANA et al., 2003; PEREIRA et al., 2004).

Para os pacientes com tumores sólidos, foi utilizada, inicialmente, a modelagem paramétrica. Entretanto, quando avaliada a análise dos resíduos e do pseudo  $R^2$ , este não apresentou bom ajuste. Em seguida, foi realizada a análise com o modelo semiparamétrico de Cox. No modelo inicial (tabela 8), foram incluídas todas as variáveis, e, pela técnica “backward”, obteve-se o modelo final apresentado na tabela 9.

**Tabela 8** - Estimativas obtidas no modelo de Cox inicial para pacientes com tumores sólidos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

Variáveis	Coefficientes estimados	Erro-padrão	p-valor (0,05)
Sexo Feminino	4,495	0,632	0,018
Idade > 6 anos	1,847	0,907	0,499
Osteossarcoma	0,917	1,245	0,945
Neuroblastoma	0,745	1,158	0,799
Adenocarcinoma	0,143	1,487	0,192
Rabdomiossarcoma embrionários	9,120	1,199	0,065
Outras doenças	1,816	1,275	0,640
Com amputação de membro	0,471	0,826	0,362
Realizou TMO	5,525	2,619	0,514
Leuco entre 3400 e 9500	0,609	0,737	0,501
Leuco acima de 9500	1,433	0,737	0,626
Plaquetas entre 150000 e 450000	1,249	1,207	0,854
Plaquetas acima de 450000	0,698	1,343	0,789

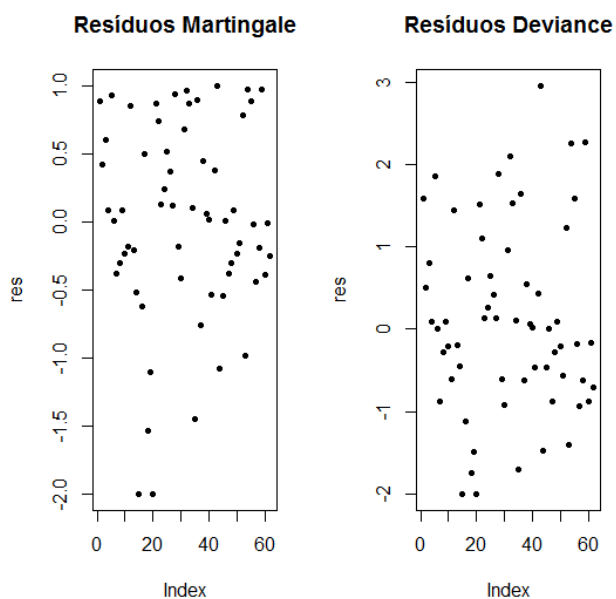
Classe 1 – Alquilantes	0,561	0,868	0,505
Classe 2 - Antimetabólitos	1,850	1,242	0,620
Classe 3 – Produtos naturais	1,025	0,962	0,979
Classe 4 – Miscelânea	2,447	0,686	0,192
Tratamento quimio+radio	0,294	1,281	0,339
Tratamento quimio + cirurgia	1,151	0,648	0,828
Tratamento quimio + radio+ cirurgia	8,368	0,833	0,011
Metástase presença	5,277	0,813	0,041
Pardos	0,717	0,548	0,543
Creatinina entre 0,4 e 1,3	2,108	0,828	0,368

**Tabela 9** - Estimativas obtidas no modelo Cox final para pacientes com tumores sólidos no hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

Variáveis	Categoria de risco	Coefficientes estimados	Erro-padrão	p-valor (0,05)
<b>Sexo</b>	Feminino	2,809	0,392	0,008
<b>Cor da Pele</b>	Pardos	0,464	0,391	0,049
<b>Tratamento</b>	Quimioterapia + radioterapia + cirurgia	6,226	0,582	0,002
<b>Classe 4 - Miscelânea</b>	Faz parte do esquema terapêutico	2,895	0,407	0,009
<b>Creatinina</b>	Valores de 0,4 a 1,3	3,892	2,19	0,028

Com o propósito de verificar o ajuste do modelo final para o grupo de pacientes com tumores sólidos, foram aplicados os resíduos Martingale e Deviance – figura 12.

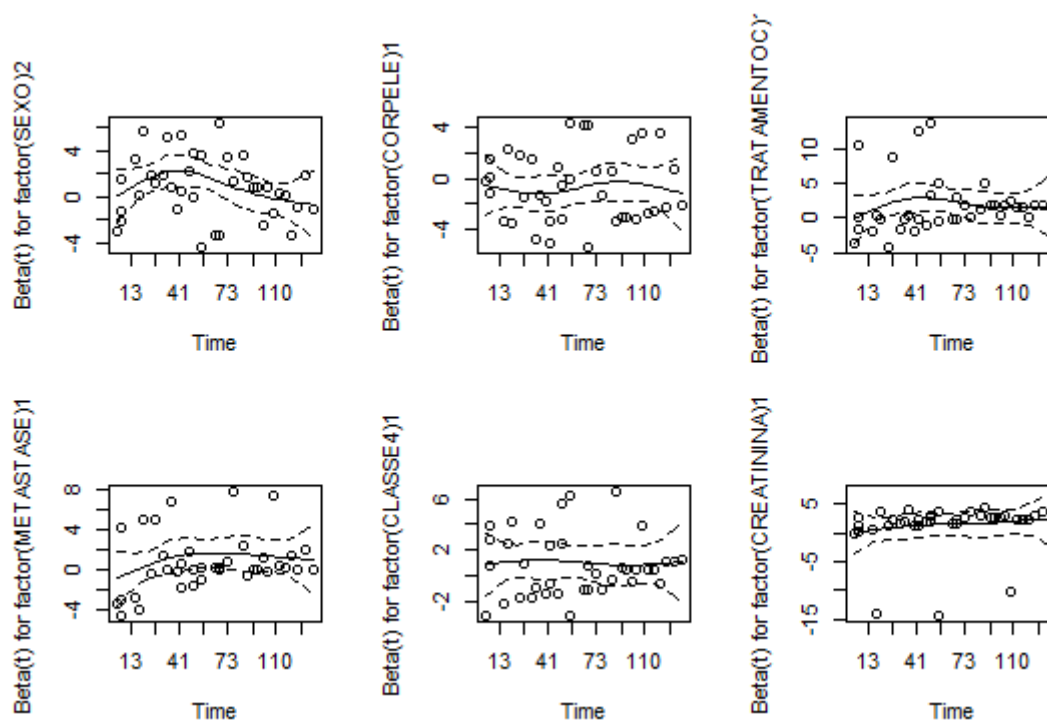
**Figura 12** - Resíduos Martingale e Deviance para o banco de pacientes com tumores sólidos



**Fonte:** dados da pesquisa.

Verificou-se que as distribuições dos pontos no gráfico apresentam aleatoriedade ao redor do zero, indicando adequação do ajuste dos dados no modelo final. Foram aplicados ainda os resíduos padronizados de Schoenfeld, como mostra a figura 13, e o teste de proporcionalidade dos riscos, exposto na tabela 10.

**Figura 13** - Resíduos padronizados de Schoenfeld para o banco de pacientes com tumores sólidos



Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 10** - Teste de proporcionalidade dos riscos para o modelo de Cox para pacientes com tumores sólidos ajustado

Tumores sólidos			
Variável	Rho	chisq	p-valor
Sexo	-0,201	1,899	0,168
Cor da pele	0,049	0,113	0,737
Classe 4 – miscelânea	-0,026	0,026	0,873
Tratamento	0,019	0,017	0,897
Metástase	0,155	1,054	0,305
Creatinina	0,146	0,953	0,329

Os gráficos dos resíduos padronizados não apresentam tendências acentuadas para as variáveis presentes no modelo, sugerindo a proporcionalidade dos riscos. O teste de proporcionalidade ( $p \leq 0,05$ ) identificou que as variáveis presentes no modelo não rejeitam a hipótese nula de proporcionalidade dos riscos.

Após a análise dos resíduos, foi calculado o pseudo  $R^2$  como mais uma medida de verificação do ajuste do modelo com o valor de 0,3992704, mostrando que o modelo final explica 39,9% da variabilidade dos dados.

Finalizando a modelagem semiparamétrica, foram obtidos os Risco Relativos para o modelo final do grupo de pacientes com tumores sólidos, sendo apresentados na tabela 11.

**Tabela 11** - Risco Relativo (RR) para o modelo final de pacientes com tumores sólidos no Hospital Napoleão Laureano, 2013-2017

Tumores sólidos						
Covariável	Categoria de risco	Estimativa	Erro-Padrão	p-valor	RR	IC <sub>95%</sub> (RR)
Sexo	Feminino	1,033	0,392	0,008	2,809	1,304; 6,052
Cor de Pele	Não pardos	-0,768	0,391	0,049	0,464	0,216; 0,997
Metástase	Tiveram metástase	1,129	0,458	0,014	3,092	1,259; 7,592
Creatinina	Valores entre 0,4 e 1,3	1,359	0,619	0,009	3,892	1,157; 13,095
Tratamento	Quimioterapia +cirurgia +radioterapia	1,829	0,582	0,002	6,226	1,989; 19,483
Classe de quimioterápico	Miscelânea	1,063	0,407	0,028	2,89	(1,303; 6,432)

A interpretação do risco relativo para os pacientes com tumores sólidos é a seguinte:

- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes do sexo feminino é 2,81 vezes maior do que em pacientes do sexo masculino;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes que referiram a cor da pele parda é 2,16 vezes maior do que aqueles que não se declararam pardos;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes que tiveram metástase é 3,09 vezes maior do que aqueles que não tiveram;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes com a taxa de creatinina entre 0,4 e 1,3 é 3,89 vezes maior, comparado aos pacientes que apresentaram outros valores;
- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes que foram submetidos à modalidade de tratamento que combina quimioterapia, cirurgia e

radioterapia é 6,23 vezes maior em comparação àqueles pacientes que realizaram outros tipos de tratamento;

- O risco de desenvolvimento de mucosite oral grave em pacientes que fizeram uso de quimioterápicos da classe miscelânea é 2,90 vezes maior do que aqueles pacientes que fizeram uso de outros quimioterápicos.

A ocorrência da mucosite oral é condicionada a fatores relacionados à terapêutica oncológica e aos fatores próprios ao paciente. Ser do sexo feminino foi considerado uma condição de risco para o aparecimento da mucosite oral grave. Alguns estudos também corroboram esse achado, sem, entretanto, explicar a sua relação (ALLEN; LOGAN; GUE, 2010; CINAUSERO et al., 2017b; KWITKOWSKI et al., 2010). Resultados de uma pesquisa comparando homens e mulheres revelou que pertencer ao sexo feminino pode desempenhar um papel relevante na ocorrência de mucosite oral induzida pela administração de altas doses de quimioterapia (VOKURKA et al., 2006).

A cor de pele parda foi considerada um fator de risco para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes com tumores sólidos. O fato da população paraibana apresentar predominância da cor parda (BRASIL, 2013) pode influenciar neste achado. Além disso, no Brasil, um estudo realizado no Espírito Santo evidenciou maior número de casos de tumores sólidos em pacientes infantis não brancos comparados aos brancos (ZOUAIN-FIGUEIREDO et al., 2016). Entretanto, em alguns países da Europa, o câncer do SNC acomete mais crianças de cor de pele branca (SMITH et al., 2017). Nos Estados Unidos, também foi constatada maior incidência de doença maligna em pacientes pediátricos brancos, entretanto, a taxa de mortalidade para jovens negros é similar devido à menor sobrevivência nesse grupo (WARD et al., 2014b).

Disparidades raciais e étnicas relacionadas à sobrevivência ao câncer foram relatadas e podem estar associadas às diferenças na patobiologia do câncer, devido ao poliformismo genético no metabolismo dos quimioterápicos (WARD et al., 2014b). Estas variações podem repercutir na peculiaridade da ocorrência da mucosite oral grave nos diversos grupos raciais.

Apesar do pouco número de casos de metástase, esta condição foi considerada um fator de risco para o aparecimento da mucosite oral grave em pacientes com tumores sólidos. A metástase ocorre quando células cancerosas migram para outras partes do corpo, criando focos tumorais. Geralmente, requerem

um tratamento mais agressivo do que o utilizado na neoplasia inicial. Vários casos de tratamento para metástase apresentaram a mucosite oral como quimiotoxicidade não hematológica (FELGENHAUER et al., 2000; DI LORENZO et al., 2009).

A função renal também pode estar relacionada à ocorrência da mucosite oral grave. A creatinina é uma substância derivada da creatina e está presente no sangue circulante, estando diretamente envolvida com a taxa de filtração glomerular, sendo considerada um indicador da função renal. Quando há um declínio da taxa de filtração glomerular, os níveis de creatinina aumentam no sangue, e vice-versa (DALTON, 2011).

No presente estudo, os valores de referência utilizados para os pacientes oncológicos pediátricos foram aqueles padronizados pelo laboratório do hospital de referência, que apresenta a faixa de 0,4 a 1,3 como padrão de normalidade. Observa-se que pequenas alterações nos níveis de creatinina, mesmo dentro do intervalo considerado normal, podem produzir efeitos como alterações da função renal (DALTON, 2011; XU et al., 2014; YANG et al., 2015).

Muitos quimioterápicos são nefrotóxicos, aumentando os níveis séricos de creatinina e ureia, como a Epirubicina, Cisplatina, Paclitaxel, Ciclofosfamida e Melfalano (DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013; ABIDI et al., 2012). Desta forma, a utilização de fármacos que alteram a função renal dificulta a sua eliminação, aumentando a toxicidade no organismo, o que pode favorecer o desenvolvimento da mucosite oral grave. Alguns desses fármacos citados anteriormente são utilizados em protocolos de doenças como osteossarcoma, que foi um dos tipos de tumores sólidos mais frequentes na amostra.

Uma amostra com 666 pacientes com diagnóstico de tumores sólidos foi analisada, sendo identificada alta prevalência da taxa de filtração glomerular anormal (PONTES et al., 2014). Outro estudo realizado com pacientes portadores de insuficiência renal tratados com melfalano, considerado um agente estomatotóxico para Mieloma Múltiplo, revelou o aumento na gravidade da mucosite oral quando a dose do quimioterápico era elevada, pois a eliminação do agente foi prejudicada pela condição renal dos pacientes (ABIDI et al., 2012). O atraso da eliminação do metrotexate provocou aumento nos níveis séricos de creatinina e, como consequência, de sua toxicidade na mucosite oral (YANG et al., 2015). Estes agentes foram administrados em alguns dos pacientes acompanhados no presente estudo.

Outro fator de risco para o aparecimento da mucosite oral grave foi a associação terapêutica da quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia e a radioterapia, utilizadas como modalidades de tratamento isoladas, provocam diversos efeitos colaterais na cavidade oral, como a mucosite oral. A incidência da mucosite oral varia com a conduta instituída. Na quimioterapia, a gravidade da mucosite oral dependerá dos agentes citotóxicos administrados e da intensidade do regime. Na radioterapia, as doses cumulativas é que determinaram a gravidade da mucosite oral (ELAD; ZADIK; YAROM, 2017).

Nesta perspectiva, a combinação da quimioterapia e da radioterapia aumenta a ocorrência, o agravamento e o tempo de duração da mucosite oral (DENHAM et al., 1999). De todos os pacientes submetidos à associação de quimioterapia e radioterapia, aproximadamente 34 a 43% foram acometidos por mucosite oral grave (VOLPATO et al., 2007).

Geralmente, para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço, são disponibilizadas as três modalidades terapêuticas: cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que podem ser administradas de maneira combinada ou exclusiva (ROSE-PED et al., 2002; VOLPATO et al., 2007). A associação dos três tipos de tratamento pode provocar maior fragilidade ao paciente, aumentando o risco de complicações, como a mucosite oral grave.

A Cisplatina, um dos quimioterápicos da classe miscelânea é utilizada no tratamento de alguns tumores sólidos como ovário, bexiga, testículo e provoca alterações sanguíneas e renais (DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013), que podem influenciar no aparecimento da mucosite oral grave.

Para alguns pacientes, não foi possível observar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave porque não estavam internados, mas realizavam tratamento ambulatorial, o que pode influenciar na inferência para a população dos resultados apresentados, sendo considerada uma das limitações do estudo.

Outra limitação encontrada foi a literatura escassa a respeito do tempo de aparecimento da mucosite oral grave para os diferentes tipos de tumores em pacientes pediátricos, dificultando a comparação dos resultados.

Observa-se que a ocorrência da mucosite oral grave envolve uma série de variáveis que estão relacionadas ao paciente, à doença e à terapia utilizada. Aqueles referentes ao paciente, geralmente, são mal definidos, devido a sua complexidade, não existindo intervenção para estes fatores, pois não são

modificáveis. Entretanto, a compreensão acerca da relação entre a condição própria do paciente e a mucosite oral pode antecipar a conduta para reduzir a sua severidade. O conhecimento acerca dos fatores associados à doença e à terapia antineoplásica pode auxiliar no desenvolvimento e no fortalecimento de estratégias que minimizem o risco de ocorrência da mucosite oral grave.

Com base no exposto, os modelos estatísticos elaborados nesse estudo podem contribuir para o processo de tomada de decisão da equipe multiprofissional envolvida no cuidado a pacientes oncológicos pediátricos, na medida que revelam a necessidade de um enfoque diferenciado para os pacientes com tumores hematológicos e sólidos, uma vez que estas crianças e adolescentes apresentam diferentes fatores de risco para a ocorrência da mucosite oral grave.

## 6 CONCLUSÃO

O tempo de ocorrência da mucosite oral grave variou entre os grupos. Os pacientes com tumores hematológicos apresentaram um tempo menor para o aparecimento da mucosite oral grave, em comparação aos pacientes com tumores sólidos, evidenciando a existência de particularidades para cada tipo de neoplasia.

O modelo final elaborado para os pacientes com tumores hematológicos revelou que as alterações nos valores de leucócitos e de plaquetas e a administração de quimioterápicos da classe de produtos naturais foram consideradas fatores de risco para a ocorrência da mucosite oral grave.

Para os pacientes com tumores sólidos, o modelo final identificou que fatores intrínsecos ao paciente, como sexo e cor da pele, assim como aspectos relacionados à doença, como metástase e alterações da creatinina sérica, e as condições relacionadas ao tratamento, como a combinação das modalidades terapêuticas (cirurgia, quimioterapia e radioterapia), e o tipo de quimioterápico utilizado, como os da classe miscelânea, podem influenciar no aparecimento da mucosite oral grave para este grupo de crianças e adolescentes.

Os resultados obtidos mostram a necessidade de maior atenção à saúde bucal dos pacientes pediátricos oncológicos, buscando um cuidado individualizado, na tentativa de diminuir a severidade da mucosite oral grave, evitando prejuízos na condução do tratamento antineoplásico e proporcionando mais qualidade de vida para estes pacientes.

Os achados do presente estudo podem contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas nesta área, a fim de promover a identificação precoce de pacientes com maior risco de desenvolver mucosite oral grave, contribuindo, assim, na elaboração de medidas eficientes para o controle deste agravo.

## REFERÊNCIAS

- ABIDI, M. H.; AGARWAL, R.; AYASH, L.; DEOL, A.; AL-KADHIMI, Z.; ABRAMS, J.; CRONIN, S.; VENTIMIGLIA, M.; LUM, L.; ZONDER, J.; RATANATHARATHORN, V.; UBERTI, J. Melphalan 180 Mg/M<sup>2</sup> Can Be Safely Administered As Conditioning Regimen before an Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Multiple Myeloma Patients with Creatinine Clearance 60 ML/Min/1.73 M<sup>2</sup> or Lower with Use of Palifermin for Cytoprotection: Results of a Phase I Trial. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 9, p. 1455–1461, set. 2012.
- AL-ANSARI, S.; ZECHA, J. A. E. M.; BARASCH, A.; DE LANGE, J.; ROZEMA, F. R.; RABER-DURLACHER, J. E. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. **Current Oral Health Reports**, v. 2, n. 4, p. 202–211, 2015.
- ALBANO LOPES, I.; NUNES NOGUEIRA, D.; ALBANO LOPES, I. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 12, n. 1, 2012. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/637/63723468018/>>. Acesso em: 13 out. 2017.
- ALLEN, G.; LOGAN, R.; GUE, S. Oral Manifestations of Cancer Treatment in Children: A Review of the Literature. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 14, n. 4, p. 481–490, ago. 2010.
- ANDRADE, L. G. M. de; TEDESCO-SILVA, H.; ANDRADE, L. G. M. de; TEDESCO-SILVA, H. Critical analysis of graft loss and death in kidney transplant recipients treated with mTOR inhibitors. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 70–78, mar. 2017.
- ARBOINE CIPHAS, M.; ARBOINE CIPHAS, M. Linfoma de burkitt: a propósito de un caso. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 34, n. 1, p. 325–231, mar. 2017.
- AYALA, M.; LAURENTI, A. Sobrevida de mulheres com câncer de mama, de uma cidade no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 65, n. 4, 2012. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=267024790003>>. Acesso em: 5 ago. 2017.
- AZHER, U.; SHIGGAON, N. Oral Health Status of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Chemotherapy. **Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research**, v. 24, n. 4, p. 523, ago. 2013.
- BASTOS, J.; ROCHA, C. Análise de sobrevivência: Conceitos Básicos. **Arquivos de Medicina**, v. 20, n. 5–6, p. 185–187, 2006.
- BERGER VELTEN, D.; ZANDONADE, E.; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, M. H. Prevalence of Oral Manifestations in Children and Adolescents with Cancer Submitted to Chemotherapy. **BMC oral health**, v. 16, n. 1, p. 107, 3 out. 2016a.
- BERGER VELTEN, D.; ZANDONADE, E.; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, M. H. Prevalence of Oral Manifestations in Children and Adolescents with Cancer Submitted to Chemotherapy. **BMC oral health**, v. 16, n. 1, p. 107, 3 out. 2016b.

BONFADA, D.; SANTOS, M. M. dos; LIMA, K. C.; GARCIA-ALTÉS, A.; BONFADA, D.; SANTOS, M. M. dos; LIMA, K. C.; GARCIA-ALTÉS, A. Survival analysis of elderly patients in Intensive Care Units. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 2, p. 197–205, abr. 2017.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M. do R. D. de O.; CURADO, M. P. Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiania (Brazil) and other countries. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 33–44, fev. 2002.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; DO ROSÁRIO LATORRE, M. Técnicas de análise de sobrevida Survival analysis techniques. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–594, 2002.

CARNEIRO, T. V.; RIBEIRO, I. L. A.; ALVES, C. V.; BONAN, P. R. F.; NETO, E. de A. L.; VALENÇA, A. M. G. Factors associated with health-related quality of life among children with cancer from the standpoint of patients and caregivers. **Journal of Public Health**, p. 1–7, 2017.

CASTRO, H. C. de; RIBEIRO, K. de C. B.; BRUNIERA, P. Osteosarcoma: experience of the Pediatric Oncology clinic of the Santa Casa de Misericórdia Hospital in São Paulo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 43, n. 4, p. 108–115, abr. 2008.

CAZE, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. dos. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/23680>>. Acesso em: 16 jun. 2017.

CENTURION, B. S.; GARCIAS, A. S.; RUBIRA-BULLEN, I. R. F.; PAULO SÉRGIO DA SILVA, S. Avaliação clínica e tratamento das complicações bucais pós quimioterapia e radioterapia. **Revista da Associação Paulista de Cirurgões Dentistas**, v. 66, n. 2, p. 136–141, 2012.

CHANDRASEKARAN, A. Neonatal Solid Tumors. **Pediatrics and Neonatology**, 11 jul. 2017.

CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 2, p. e201–e209, 1 abr. 2016.

CHEN, Y.; FANG, L.; YANG, X. Cyclic Neutropenia Presenting as Recurrent Oral Ulcers and Periodontitis. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 37, n. 3, p. 307–308, 2013.

CHENG, K. K.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 8, p. 1208–1216, 2004.

CHENG, K. K. F.; LEE, V.; LI, C. H.; GOGGINS, W.; THOMPSON, D. R.; YUEN, H. L.; EPSTEIN, J. B. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral Oncology**, v. 47, n. 3, p. 153–162, mar. 2011a.

CHENG, K. K. F.; LEE, V.; LI, C. H.; GOGGINS, W.; THOMPSON, D. R.; YUEN, H. L.; EPSTEIN, J. B. Incidence and Risk Factors of Oral Mucositis in Paediatric and Adolescent Patients Undergoing Chemotherapy. **Oral Oncology**, v. 47, n. 3, p. 153–162, mar. 2011b.

CHENG, K. K. F.; LEE, V.; LI, C. H.; YUEN, H. L.; EPSTEIN, J. B. Oral Mucositis in Pediatric and Adolescent Patients Undergoing Chemotherapy: The Impact of Symptoms on Quality of Life. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 10, p. 2335–2342, out. 2012.

CINAUSERO, M.; APRILE, G.; ERMACORA, P.; BASILE, D.; VITALE, M. G.; FANOTTO, V.; PARISI, G.; CALVETTI, L.; SONIS, S. T. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 8 jun. 2017a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462992/>>. Acesso em: 8 jul. 2017.

CINAUSERO, M.; APRILE, G.; ERMACORA, P.; BASILE, D.; VITALE, M. G.; FANOTTO, V.; PARISI, G.; CALVETTI, L.; SONIS, S. T. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 8 jun. 2017b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462992/>>. Acesso em: 12 set. 2017.

COBO RODRÍGUEZ, M. T.; DE PAZ ARIAS, R.; HERNÁNDEZ MARAVER, D.; HERNÁNDEZ NAVARRO, F. Síndromes mielodisplásicas. **Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, Enfermedades de la sangre (II). v. 9, n. 21, p. 1325–1331, 1 nov. 2004.

COURA, C. F.; MODESTO, P. C.; COURA, C. F.; MODESTO, P. C. Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 71–76, mar. 2016.

DA SILVA, L. C. P.; CARNEIRO, F. M.; DE ALMEIDA CRUZ, R. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. **Arquivo Brasileiro de Odontologia**, v. 4, n. 1, p. 40–54, 2010.

DA SILVA, S. R.; DE ÁVILA, F. F.; SOARES, M. B. O. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 2, n. 02, 2013. Disponível em: <<http://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/enfer/article/view/385>>. Acesso em: 13 out. 2017.

DALTON, R. N. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 08–11, 2011.

DE MENDONÇA, R. M. H.; DE ARAÚJO, M.; LEVY, C. E.; MORARI, J.; SILVA, R. A.; YUNES, J. A.; BRANDALISE, S. R. Prospective Evaluation of HSV, Candida Spp., and Oral Bacteria on the Severity of Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 5, p. 1101–1107, maio 2012.

DE MORAIS, E. F.; LIRA, J. A. S.; MACEDO, R. A. P.; DOS SANTOS, K. S.; ELIAS, C. T. V.; MORAIS, M. L. S. A. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 80, n. 1, p. 78–85, 2014.

DENHAM, J. W.; PETERS, L. J.; JOHANSEN, J.; POULSEN, M.; LAMB, D. S.; HINDLEY, A.; O'BRIEN, P. C.; SPRY, N. A.; PENNIMENT, M.; KRAWITZ, H. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? **Radiotherapy and oncology**, v. 52, n. 2, p. 157–164, 1999.

DI LORENZO, G.; CARTENÌ, G.; AUTORINO, R.; GONNELLA, A.; PERDONÀ, S.; FERRO, M.; LONGO, N.; RESCIGNO, P.; DORIA, F.; FAIELLA, A.; ALTIERI, V.; PALMIERI, G.; IMBIMBO, C.; MIRONE, V.; DE PLACIDO, S. Activity and Toxicity of Paclitaxel in Pretreated Metastatic Penile Cancer Patients: **Anti-Cancer Drugs**, v. 20, n. 4, p. 277–280, abr. 2009.

DUARTE, M. de L. C.; ZANINI, L. N.; NEDEL, M. N. B. O cotidiano dos pais de crianças com câncer e hospitalizadas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, n. 3, p. 111–118, 2012.

EILERS, J.; BERGER, A. M.; PETERSEN, M. C. Development, testing, and application of the oral assessment guide. In: Oncology nursing forum, **Anais...**1988. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3287344>>. Acesso em: 29 jul. 2017.

ELAD, S.; ZADIK, Y.; YAROM, N. Oral Complications of Nonsurgical Cancer Therapies. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 133–147, set. 2017.

FAIRLEY, L.; STARK, D. P.; YEOMANSON, D.; KINSEY, S. E.; GLASER, A. W.; PICTON, S. V.; EVANS, L.; FELTBOWER, R. G. Access to Principal Treatment Centres and Survival Rates for Children and Young People with Cancer in Yorkshire, UK. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 168, 4 mar. 2017.

FELGENHAUER, J.; HAWKINS, D.; PENDERGRASS, T.; LINDSLEY, K.; CONRAD, E. U.; MISER, J. S. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 34, n. 1, p. 29–38, 2000.

GANDHI, K.; DATTA, G.; AHUJA, S.; SAXENA, T.; G DATTA, A. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 10, n. 2, p. 166–171, 2017.

GASPARINI, B.; MONTEIRO, G. T. R.; KOIFMAN, S. Mortality from central nervous system tumors in children and adolescents in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 1980-2009. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 272–280, set. 2013.

HAN, K.; DANG, P.; BIAN, N.; CHEN, X.; YANG, T.; FAN, Q.; ZHOU, Y.; ZHAO, T.; WANG, P. Is Limb Salvage With Microwave-Induced Hyperthermia Better Than Amputation for Osteosarcoma of the Distal Tibia? **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 475, n. 6, p. 1668–1677, jun. 2017.

IBAGY, A.; SILVA, D. B.; SEIBEN, J.; WINNESHOFER, A. P. F. F.; COSTA, T. E. J. B.; DACOREGIO, J. S.; COSTA, I.; FARACO, D. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 89, n. 1, p. 64–69, 1 jan. 2013.

IP, W. Y.; EPSTEIN, J. B.; LEE, V.; YUEN, H. L.; LI, R.; THOMPSON, D. R.; GOGGINS, W. B.; CHENG, K. K. F. Oral Mucositis in Paediatric Patients after Chemotherapy for Cancer. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi**, v. 20 Suppl 7, p. 4–8, dez. 2014.

IRTAN, S.; EHRLICH, P. F.; PRITCHARD-JONES, K. Wilms Tumor: “State-of-the-Art” Update, 2016. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 25, n. 5, p. 250–256, out. 2016.

JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, E.; JAIMES-REYES, E. Z.; ARELLANO-GALINDO, J.; GARCÍA-JIMÉNEZ, X.; TIZNADO-GARCÍA, H. M.; DUEÑAS-GONZÁLEZ, M. T.; MARTÍNEZ VILLEGAS, O.; SÁNCHEZ-JARA, B.; BEKKER-MÉNDEZ, V. C.; ORTÍZ-TORRES, M. G.; ORTÍZ-FERNÁNDEZ, A.; MARÍN-PALOMARES, T.; MEJÍA-ARANGURÉ, J. M. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 576950, 2015.

JORDAN, K.; FEYER, P.; HÖLLER, U.; LINK, H.; WÖRMANN, B.; JAHN, F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 114, n. 27–28, p. 481–487, 10 jul. 2017.

KAATSCH, P. Epidemiology of Childhood Cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. 4, p. 277–285, jun. 2010.

KWITKOWSKI, V. E.; PROWELL, T. M.; IBRAHIM, A.; FARRELL, A. T.; JUSTICE, R.; MITCHELL, S. S.; SRIDHARA, R.; PAZDUR, R. FDA Approval Summary: Temsirolimus as Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma. **The Oncologist**, v. 15, n. 4, p. 428–435, 4 jan. 2010.

LALLA, R. V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L.; EPSTEIN, J.; KEEFE, D. M.; MCGUIRE, D. B.; MIGLIORATI, C.; NICOLATOU-GALITIS, O.; PETERSON, D. E.; RABER-DURLACHER, J. E.; SONIS, S. T.; ELAD, S.; THE MUCOSITIS GUIDELINES LEADERSHIP GROUP OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER AND INTERNATIONAL SOCIETY OF ORAL ONCOLOGY (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453–1461, 15 maio 2014.

LIMA, M. C. de; SILVA, D. B. da; FREUND, A. P. F.; DACOREGIO, J. S.; COSTA, T. E. J. B.; COSTA, I.; FARACO, D.; SILVA, M. L.; LIMA, M. C. de; SILVA, D. B. da; FREUND, A. P. F.; DACOREGIO, J. S.; COSTA, T. E. J. B.; COSTA, I.; FARACO, D.; SILVA, M. L. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 283–289, jun. 2016.

MAGALHÃES, K. C. S. F. de; VAZ, J. P. M.; GONTIJO, P. A. M.; CARVALHO, G. T. C. de; CHRISTO, P. P.; SIMÕES, R. T.; SILVA, K. R. da; MAGALHÃES, K. C. S. F. de; VAZ, J. P. M.; GONTIJO, P. A. M.; CARVALHO, G. T. C. de; CHRISTO, P. P.; SIMÕES, R. T.; SILVA, K. R. da. Profile of patients with brain tumors and the role of nursing care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 1, p. 150–155, fev. 2016.

MCTIERNAN, A.; JINKS, R. C.; SYDES, M. R.; USCINSKA, B.; HOOK, J. M.; VAN GLABBEKE, M.; BRAMWELL, V.; LEWIS, I. J.; TAMINIAU, A. H. M.; NOOIJ, M. A.; HOGENDOORN, P. C. W.; GELDERBLUM, H.; WHELAN, J. S. Presence of chemotherapy-induced toxicity predicts improved survival in patients with localised extremity osteosarcoma treated with doxorubicin and cisplatin: A report from the European Osteosarcoma Intergroup. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 5, p. 703–712, mar. 2012.

MENDONÇA, R. M. H. de; ARAÚJO, M. de; LEVY, C. E.; MORARI, J.; SILVA, R. A.; YUNES, J. A.; BRANDALISE, S. R. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 32, n. 5, p. 322–330, 2015a.

MENDONÇA, R. M. H. de; ARAÚJO, M. de; LEVY, C. E.; MORARI, J.; SILVA, R. A.; YUNES, J. A.; BRANDALISE, S. R. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. **Pediatric hematology and oncology**, v. 32, n. 5, p. 322–330, 2015b.

MILLER, M. M.; DONALD, D. V.; HAGEMANN, T. M. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. **The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG**, v. 17, n. 4, p. 340–350, out. 2012.

MORAIS, E. F. de; LIRA, J. A. da S.; MACEDO, R. A. de P.; SANTOS, K. S. dos; ELIAS, C. T. V.; MORAIS, M. de L. S. de; OTHERS. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 80, n. 1, p. 78–85, 2014.

MORANDO, J.; MAUAD, M. A.; FORTIER, S. C.; PIAZERA, F. Z.; SOUZA, M. P. de; OLIVEIRA, C.; MACHADO, C.; MATOS, E.; AZEVEDO, W. M.; RIBEIRO, L. L.; NUNES, E. C.; BITENCOURT, M. A.; SETÚBAL, D. C.; FUNKE, V. M.; OLIVEIRA, M. M. de; MEDEIROS, L. A.; NABHAN, S. K.; LOTH, G.; SOLA, C. B. S.; KOLISKI, A.; PASQUINI, R.; ZANIS NETO, J.; COLTURATO, V. A. R.; BONFIM, C. M. S. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acute leukemia: experience of two Brazilian institutions. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 350–357, 2010.

MOURA, D. L.; GARRUÇO, A.; MOURA, D. L.; GARRUÇO, A. Hip disarticulation - case series analysis and literature review. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 52, n. 2, p. 154–158, mar. 2017.

MURSHID, E. Z.; AZIZALRAHMAN, T. A.; ALJOHAR, A. J. Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy. **The Saudi Journal for Dental Research**, v. 8, n. 1–2, p. 79–85, jan. 2017.

NAGELKERKE, N. J. A note on a general definition of the coefficient of determination. **Biometrika**, v. 78, n. 3, p. 691–692, 1991.

NAIDU, M. U. R.; RAMANA, G. V.; RANI, P. U.; MOHAN, I. K.; SUMAN, A.; ROY, P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis—Complicating the Treatment of Cancer. **Neoplasia (New York, N.Y.)**, v. 6, n. 5, p. 423–431, set. 2004.

NOGUEIRA ZERBINI, M. claudia; SOARES, F. agosto; PEREIRA VELLOSO, E. deolinda rodrigues; L. F. CHAUFAILLE, M. de lourdes; PAES, R. pinto. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfoide, 4a edição, 2008 - principais modificações introduzidas em relação à 3a edição, 2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 66–73, 1 jan. 2011.

OLIVEIRA, D. S. de; BOCCOLINI, C. S.; FAERSTEIN, E.; VERLY-JR, E.; OLIVEIRA, D. S. de; BOCCOLINI, C. S.; FAERSTEIN, E.; VERLY-JR, E. Breastfeeding duration and associated factors between 1960 and 2000. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 2, p. 130–135, abr. 2017.

OROVIOGOICOECHEA, C.; CARVAJAL, A.; SOTERAS, M. A.; BEORTEGUI, E.; HERA, C. de la; AZNÁREZ, M. A. Validez y fiabilidad de la versión española de la guía de valoración oral (OAG) en pacientes con cáncer. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 38, n. 2, p. 225–233, ago. 2015.

PALMIERI, B. N.; MOULATLET, E. M.; BUSCHINELLI, L. K. O.; PINTO-E-SILVA, M. E. M. Aceitação de preparações e sua associação com os sintomas decorrentes do tratamento de câncer em pacientes de uma clínica especializada. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 02–09, mar. 2013.

PEREIRA, J.; NETO, A. H.; PRACCHIA, L. F.; ALCÂNTARA, A.; MAURINO, B. B.; DORLIAC-LLACER, P. E.; CHAMONE, D. A. Quimioterapia associada à terapia anti-retroviral de alta eficácia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin agressivos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, p. 177–182, 2004.

PEREIRAI, V. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 51, n. 1, p. 71–79, 2014.

PINTO, M. T. F.; SOARES, L. G.; DA SILVA, D. G.; TINOCO, E. M. B.; FALABELLA, M. E. V. Prevalencia de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 14, n. 1, 2014a. Disponível em:

<<http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/903>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

PINTO, M. T. F.; SOARES, L. G.; DA SILVA, D. G.; TINOCO, E. M. B.; FALABELLA, M. E. V. Prevalencia de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 14, n. 1, 2014b. Disponível em:

<<http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/903>>. Acesso em: 11 out. 2017.

PONTES, L. de B.; ANTUNES, Y. P. P. V.; BUGANO, D. D. G.; KARNAKIS, T.; GIGLIO, A. del; KALIKS, R. A.; PONTES, L. de B.; ANTUNES, Y. P. P. V.; BUGANO, D. D. G.; KARNAKIS, T.; GIGLIO, A. del; KALIKS, R. A. Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 3, p. 300–303, set. 2014.

PUUMALA, S. E.; ROSS, J. A.; APLENC, R.; SPECTOR, L. G. Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 60, n. 5, p. 728–733, maio 2013.

QUTOB, A. F.; GUE, S.; REVESZ, T.; LOGAN, R. M.; KEEFE, D. Prevention of Oral Mucositis in Children Receiving Cancer Therapy: A Systematic Review and Evidence-Based Analysis. **Oral Oncology**, v. 49, n. 2, p. 102–107, fev. 2013.

RIBEIRO, I. L. A.; OTHERS. Modelos preditivos para a ocorrência de mucisote oral grave em pacientes pediátricos oncológicos durante o tratamento quimioterápico. 2015. Disponível em: <<http://tede.biblioteca.ufpb.br/handle/tede/7962>>. Acesso em: 29 jul. 2017.

RIBEIRO, I. L. A.; VALENÇA, A. M. G.; BONAN, P. R. F. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 63, n. 4, p. 467–471, 2015.

ROSE-PED, A. M.; BELLM, L. A.; EPSTEIN, J. B.; TROTTI, A.; GWEDE, C.; FUCHS, H. J. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. **Cancer nursing**, v. 25, n. 6, p. 461–467, 2002.

RUBIRA, E. A.; MARCON, S. R.; BELASCO, A. G. S.; GAÍVA, M. A. M.; ESPINOSA, M. M. Sobrecarga e qualidade de vida de cuidadores de criança e adolescentes com câncer em tratamento quimioterápico. **Acta paulista de enfermagem**, v. 25, n. 4, p. 567–573, 2012.

SANTOS, C. E. R.; VIEIRA, O. M.; CORREA, M. M.; CARVALHO, G. S. S. de; MANZANI, F.; DIAS, J. de A. Surgical morbimortality, survival and prognostic factors of patients with primary retroperitoneal sarcomas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 32, n. 5, p. 251–255, out. 2005.

SANTOS, M. G.; SILVA, L. C. F. da; LINS, C. de A.; PASSOS, D. D.; OLIVEIRA NETO, J. N. de; SANTOS, T. de S. Fatores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. **RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)**, v. 58, n. 2, p. 191–196, 2010.

SASADA, I. N. V.; MUNERATO, M. C.; GREGIANIN, L. J. Mucosite oral em crianças com câncer-revisão de literatura. **RFO UPF**, v. 18, n. 3, p. 335–344, 2013.

SAYEED, S.; BARNES, I.; ALI, R. Childhood cancer incidence by ethnic group in England, 2001–2007: a descriptive epidemiological study. **BMC Cancer**, v. 17, 25 ago. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574126/>>. Acesso em: 28 set. 2017.

SCHEIN, C. F.; MARQUES, A. R.; VARGAS, C. L.; KIRSTEN, V. R. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 7, n. 1, p. 101–107, 2016.

SILVA, F. F.; ZANDONADE, E.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. Analysis of Childhood Leukemia Mortality Trends in Brazil, from 1980 to 2010. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 587–592, nov. 2014.

SMITH, L.; NORMAN, P.; KAPETANSTRATAKI, M.; FLEMING, S.; FRASER, L. K.; PARSLAW, R. C.; FELTBOWER, R. G. Comparison of Ethnic Group Classification Using Naming Analysis and Routinely Collected Data: Application to Cancer Incidence Trends in Children and Young People. **BMJ open**, v. 7, n. 9, p. e016332, 24 set. 2017.

SONIS, S. T.; ELTING, L. S.; KEEFE, D.; PETERSON, D. E.; SCHUBERT, M.; HAUER-JENSEN, M.; BEKELE, B. N.; RABER-DURLACHER, J.; DONNELLY, J. P.; RUBENSTEIN, E. B.; MUCOSITIS STUDY SECTION OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER; INTERNATIONAL SOCIETY FOR ORAL ONCOLOGY. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. **Cancer**, v. 100, n. 9 Suppl, p. 1995–2025, 1 maio 2004.

VALÉRA, M.-C.; NOIRRIT-ESCLASSAN, E.; PASQUET, M.; VAYSSE, F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 44, n. 7, p. 483–489, 2015a.

VALÉRA, M.-C.; NOIRRIT-ESCLASSAN, E.; PASQUET, M.; VAYSSE, F. Oral Complications and Dental Care in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 44, n. 7, p. 483–489, ago. 2015b.

VIANA, M. B.; CUNHA, K. C.; RAMOS, G.; MURAO, M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 6, p. 489–96, 2003.

VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: Pathobiology and Management. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 3, p. 159–164, maio 2015a.

VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: Pathobiology and Management. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 3, p. 159–164, 1 maio 2015b.

VILLEGAS RUBIO, J. A.; CACCIAVILLANO, W.; ROSE, A.; ZUBIZARRETA, P.; SCOPINARO, M. Ambulatory High-Dose Methotrexate Administration in Pediatric Osteosarcoma Patients at a Single Institution in Argentina. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 39, n. 7, p. e349–e352, out. 2017.

VITALE, K. M.; VIOLAGO, L.; COFNAS, P.; BISHOP, J.; JIN, Z.; BHATIA, M.; KUNG, A. L.; GEORGE, D.; GARVIN, J.; SATWANI, P. Impact of Palifermin on Incidence of Oral Mucositis and Healthcare Utilization in Children Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Malignant Diseases. **Pediatric Transplantation**, v. 18, n. 2, p. 211–216, mar. 2014.

VOKURKA, S.; BYSTRICKÁ, E.; KOZA, V.; SCUDLOVÁ, J.; PAVLICOVÁ, V.; VALENTOVÁ, D.; VISOKAIOVÁ, M.; MISANIOVÁ, L. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. **Supportive care in cancer**, v. 14, n. 9, p. 974–976, 2006.

VOLPATO, L. E. R.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T.; MACHADO, M. A. A. M. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, n. 4, p. 562–568, ago. 2007.

WARD, E.; DESANTIS, C.; ROBBINS, A.; KOHLER, B.; JEMAL, A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 2, p. 83–103, 1 mar. 2014a.

WARD, E.; DESANTIS, C.; ROBBINS, A.; KOHLER, B.; JEMAL, A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 2, p. 83–103, abr. 2014b.

XU, W.; ZHANG, L.; CHEN, X.; PAN, B.; MAO, J.; SONG, H.; LI, J.; TANG, Y. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 79–86, 2014.

YANG, S.-L.; ZHAO, F.-Y.; SONG, H.; SHEN, D.-Y.; XU, X.-J. Methotrexate associated renal impairment is related to delayed elimination of high-dose methotrexate. **The Scientific World Journal**, v. 2015, 2015.

YAVUZ, B.; BAL YILMAZ, H. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients. **Journal of Pediatric Oncology Nursing: Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses**, v. 32, n. 1, p. 47–56, fev. 2015.

YE, Y.; CARLSSON, G.; AGHOLME, M. B.; KARLSSON-SJÖBERG, J.; YUCEL-LINDBERG, T.; PÜTSEP, K.; MODÉER, T. Pretherapeutic Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Mediators Are Related to High Risk of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Prospective Cohort Study. **PloS One**, v. 8, n. 5, p. e64918, 2013a.

YE, Y.; CARLSSON, G.; AGHOLME, M. B.; KARLSSON-SJÖBERG, J.; YUCEL-LINDBERG, T.; PÜTSEP, K.; MODÉER, T. Pretherapeutic Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Mediators Are Related to High Risk of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Prospective Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, 31 maio 2013b. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669020/>>. Acesso em: 11 out. 2017.

YE, Y.; CARLSSON, G.; AGHOLME, M. B.; WILSON, J. a. L.; ROOS, A.; HENRIQUES-NORMARK, B.; ENGSTRAND, L.; MODÉER, T.; PÜTSEP, K. Oral Bacterial Community Dynamics in Paediatric Patients with Malignancies in Relation to Chemotherapy-Related Oral Mucositis: A Prospective Study. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. E559-567, dez. 2013c.

ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C.; FIGUEIREDO, L. Z.; BINDA, L. A. Perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infanto-juvenil em hospital de referência no Espírito Santo, Brasil, de 1986 a 2010. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 17, n. 4, p. 109–120, 2016.

ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C. Cancer survival among children and adolescents at a state referral hospital in southeastern Brazil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 13, n. 4, p. 335–344, dez. 2013.

## Apêndice A - Formulário de Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
 GRUPO DE PESQUISA EM ODONTOPEDIATRIA E CLÍNICA INTEGRADA  
*Avaliação do cuidado em saúde bucal nos pacientes pediátricos oncológicos assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB: estudo longitudinal*



### IDENTIFICAÇÃO

Nome			
Registro Hospitalar		Patologia de base	
Data de Nascimento		Sexo	
Cor da Pele		Cidade de Origem	
Nome do responsável		Grupo Sanguíneo	RH
Contato (s)		Tratamento	

### REGIME QUIMIOTERÁPICO

	1ª QT (Data: __/__/__)	QT na 2ª semana	QT na 5ª semana	QT na 10ª semana
Agente 1				
Agente 2				
Agente 3				
Agente 4				

### HEMATOLOGIA

	baseline	2 semanas	5 semanas	10 semanas
Hemácias				
Hemoglobina				
Hematócrito				
Leucócitos totais				
Plaquetas				
Creatinina				
Uréia				
AST/TGO				
ALT/TGP				
DHL				

**ORAL ASSESSMENT GUIDE *modified* (OAG)**

	Baseline	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem	5 sem	6 sem	7 sem	8 sem	9 sem	10 sem
Voz											
Engolir											
Lábio											
Língua											
Saliva											
Mucosa jugal/Palato											
Mucosa labial											
Gengiva											
SCORE FINAL											
Tratamento 1											
Tratamento 2											
Tratamento 3											
Tratamento 4											

**EXAME DENTÁRIO**

18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
			55	54	53	52	51	→	61	62	63	64	65			
								●								
			85	84	83	82	81	←	71	72	73	74	75			
48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

**CONDIÇÃO PERIODONTAL**

							→	SANGRAMENTO GENGIVAL
							→	CÁLCULO DENTÁRIO
							→	BOLSA PERIODONTAL

17/16    11    26/27    37/36    31    46/47

## Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa será sobre a ocorrência de mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB utilizando a técnica estatística análise de sobrevivência. Estará sendo desenvolvida por Lecidamia Cristina Leite Damascena, aluna do Mestrado Modelos de Decisão e Saúde, sob a orientação da Prof<sup>a</sup> Ana Maria Gondim Valença. O objetivo do estudo será realizar a análise de sobrevivência para a ocorrência de mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB. A finalidade deste trabalho será estimar o tempo de aparecimento da mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico; Identificar a influência de fatores que promovam a ocorrência de mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico; Identificar o melhor tratamento para mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico.

Solicitamos a sua colaboração para a realização da pesquisa, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo na minha dissertação de mestrado, em eventos da área de saúde e publicar em revista científica sem divulgação da identidade. Por ocasião da publicação dos resultados, os nomes serão mantidos em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos previsíveis a nenhuma pessoa envolvida, além disso, firmamos a garantia do anonimato e sigilo das informações relacionadas a nome e endereço dos envolvidos na pesquisa. Pedimos também sua autorização para registrar as entrevistas por fotos, mantendo o compromisso que estas fotos quando utilizadas em eventos ou publicações, preservarão a identidade contendo tarja cobrindo vossas faces.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador (a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação no seu local de trabalho.

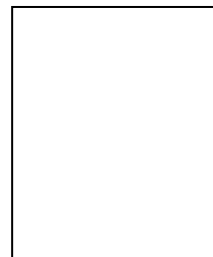
O pesquisador estará a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. Faz-se necessário esclarecer que o conteúdo deste

termo está em consonância com as determinações da resolução 466/12 do CNS, que trata da pesquisa com seres humanos.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

---

Assinatura do Participante da Pesquisa



---

Assinatura da Testemunha

Contato com o Pesquisador (a) Responsável: Lecidamia Cristina Leite Damascena – Contato – (83) 999572746 – E-mail: lecidamia@hotmail.com - Endereço (Departamento de Estatística - CCEN – UFPB) Campus Universitários I - Cidade Universitária - CEP. 58.059.900 - João Pessoa/PB.

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB – Tel: (83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Atenciosamente,

---

Assinatura do Pesquisador

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido

## **Apêndice C - Termo de Assentimento**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE

O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor de 18 anos ou legalmente incapaz.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: OCORRÊNCIA DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ASSISTIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE JOÃO PESSOA/PB: UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA .

Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber em quanto tempo aparece a mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico; como identificar a influência de fatores que promovam a ocorrência de mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico; como identificar o melhor tratamento para mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos com mucosite oral submetidos a tratamento quimioterápico.

As crianças que irão participar desta pesquisa têm de zero a 19 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no/a Setor de Pediatria do Hospital Napoleão Laureano , na cidade de João Pessoa - PB, onde as crianças serão avaliada quanto a presença de mucosite oral. Para isso, será usado lanterna e luva de procedimento. O uso da lanterna e luva de procedimento são considerados seguros. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones 999572746 da pesquisadora Lecidamia Cristina Leite Damascena.

Mas há coisas boas que podem acontecer como a identificação da mucosite oral, uso da laserterapia, prevenção do aparecimento da mucosite.

Se você morar longe do Hospital Napoleão Laureano, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Quando terminarmos a pesquisa será apresentada na minha dissertação de mestrado, em eventos da área de saúde e publicar em revista científica sem divulgação da identidade.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

---

### **CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa OCORRÊNCIA DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ASSISTIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE JOÃO PESSOA/PB: UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

João Pessoa, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

## Apêndice D - Produção científica durante o mestrado

### **Artigos Completos**

#### **Trabalhos publicados:**

#### **Trabalhos aceitos:**

- ✓ Factors associated with oral biofilm in ICU patients with infectious diseases – Revista de Odontologia da UNESP – Qualis B1 interdisciplinar (1ª autoria);
- ✓ Fatores preditivos para o aparecimento da mucosite oral em pacientes pediátricos com câncer, a partir das alterações motoras – Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada – Qualis B2 interdisciplinar;

#### **Trabalhos para submissão:**

- ✓ Contributing factors for duration of chemo-induced severe oral mucositis in oncopediatric patients.

### **Resumos publicados em anais**

#### **Internacional:**

- ✓ **IADR 2017:** Survival Analysis Applied to Remission of Severe Oral Mucositis in Cancer Pediatric Patients ;

#### **Nacionais:**

- ✓ **SBPQO 2016:** Fatores de associados à presença biofilme em pacientes internados na UTI de um hospital de referência em doenças infectocontagiosas (1ª autoria).
- ✓ **SBPQO 2017:** Acidentes com material biológico e uso de equipamento de proteção individual em profissionais da odontologia.
- ✓ **SBPQO 2017:** Conhecimento ergonômico e presença de problemas ocupacionais em estudantes de odontologia.

#### **Regionais**

- ✓ **SNNPQO 2017:** Análise de sobrevivência na ocorrência da mucosite oral grave em pacientes oncopediátricos (1ª autoria).
- ✓ **SNNPQO 2017:** Mucosite oral em crianças e adolescentes submetidos ao tratamento antineoplásico.
- ✓ **SNNPQO 2017:** Caracterização dos procedimentos odontológicos ambulatoriais nas capitais do nordeste.
- ✓ **SNNPQO 2017:** Perfil dos pacientes oncopediátricos assistidos em um hospital de referência na Paraíba.

**Locais**

- ✓ **XIX MICO -2016:** Qualidade das informações sobre higiene oral em bebês disponíveis na internet
- ✓ **XXX MICO - 2017:** Perfil clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos oncológicos assistidos em um hospital de referência.
- ✓ **XXX MICO – 2017 :** Viscosidade salivar e sua relação com a Mucosite Oral Grave em crianças e adolescentes oncológicos.

## Anexo 1 - Parecer do CEP

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** OCORRÊNCIA DE MUCOSITE ORAL GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ASSISTIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE JOÃO PESSOA/PB: UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

**Pesquisador:** Leddania Cristina Leite Damascena

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 63749316.0.0000.5188

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.980.825

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa agresso do Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde do CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA da UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, de aluna Leddania Cristina Leite Damascena, sob orientação da professora Ana Maria Gondim Valença.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Realizar a análise de sobrevivência para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.

**Objetivos Secundários:**

Identificar a influência de fatores que promovem a ocorrência de mucosite oral grave em

**Endereço:** UNIVERSITÁRIO S/N  
**Bairro:** CASTELO BRANCO      **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB      **Município:** JOÃO PESSOA  
**Telefone:** (03)3216-7791      **Fax:** (03)3216-7791      **E-mail:** etica@ccs.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA



Continuação do Protocolo: 1.992.025

pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico;

Identificar o melhor tratamento para mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos com mucosite oral grave submetidos a tratamento quimioterápico;

Estimar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não apresenta risco, visto que será apenas uma avaliação da condição oral do paciente.

Benefícios:

Contribuir na prevenção de sinais e sintomas que desencadeiam a mucosite oral grave.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente projeto apresenta coerência científica, mostrando relevância para a academia, haja vista a ampliação do conhecimento, onde se busca, principalmente, realizar a análise de sobrevivência para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico assistido em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os Termos de Apresentação Obrigatória foram anexados tempestivamente.

**Recomendações:**

RECOMENDAMOS QUE APÓS A CONCLUSÃO DA PESQUISA, A PESQUISADORA RESPONSÁVEL DEVERÁ ENCAMINHAR AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (CEP/CCS/UFPB), VIA NOTIFICAÇÃO, ATRAVÉS DA PLATAFORMA BRASIL, CÓPIA DA PESQUISA NA ÍNTEGRA, RELATÓRIO E FINAL E DOCUMENTO DEVOLUTIVO PROVANDO QUE DIVULGOU OS RESULTADOS JUNTO À INSTITUIÇÃO ONDE OS DADOS FORAM COLETADOS, PARA OBTENÇÃO DA CERTIDÃO DEFINITIVA.

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N  
Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900  
UF: PB Município: JOÃO PESSOA  
Telefone: (03)3216-7791 Fax: (03)3216-7791 E-mail: etica@ccs.ufpb.br

UFFB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA



Continuação do Parecer: 1.990.020

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Tendo em vista o cumprimento das pendências elencadas no parecer anterior, SOMOS DE PARECER FAVORÁVEL A EXECUÇÃO DO PRESENTE PROJETO, DA FORMA COMO SE APRESENTE. SALVO MELHOR JUÍZO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_840478.pdf	17/02/2017 20:57:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto mucosite.docx	17/02/2017 20:58:51	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Outros	termodeassentimento.docx	15/12/2018 09:05:18	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tda.docx	15/12/2018 09:03:10	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Docinencialaureano.docx	15/12/2018 08:43:51	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Outros	termo.doc	15/12/2018 18:45:58	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MDS.pdf	15/12/2018 18:30:30	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Doctermo de responsabilidade.doc	15/12/2018 18:37:32	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito
Folha de Rosto	Docfolhadebrosto.doc	15/12/2018 18:35:37	Leidemia Cristina Leite Damascena	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não