



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

ANDRÉ LUÍS LOPES GOMES DE SIQUEIRA

**ANÁLISE DO PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA DO OSTEOSSARCOMA
ALTO GRAU NA PARAÍBA**

JOÃO PESSOA
2023

ANDRÉ LUÍS LOPES GOMES DE SIQUEIRA

**ANÁLISE DO PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA DO OSTEOSSARCOMA
ALTO GRAU NA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Dissertação de Mestrado apresentado à Universidade Federal da Paraíba, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Modelos de Decisão em Saúde, Centro de Ciências Exatas e Natureza.

Orientador: Professor Doutor José Carlos de Lacerda Leite

Co-orientadora: Professora Doutora Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro

JOÃO PESSOA
2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S618a Siqueira, André Luís Lopes Gomes de.

Análise do prognóstico e sobrevivência do
osteossarcoma alto grau na Paraíba / André Luís Lopes
Gomes de Siqueira. - João Pessoa, 2023.

61 f. : il.

Orientação: José Carlos de Lacerda Leite.

Coorientação: Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Osteossarcoma. 2. Regressão logística. 3.
Regressão de Cox. 4. Neoplasias ósseas. 5. Ortopedia.
I. Leite, José Carlos de Lacerda. II. Ribeiro, Katia
Suely Queiroz Silva. III. Título.

UFPB/BC

CDU 616-006.34(043)

ANDRÉ LUÍS LOPES GOMES DE SIQUEIRA

ANÁLISE DO PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA DO OSTEOSSARCOMA
ALTO GRAU NA PARAÍBA

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.Doutor José Carlos de Lacerda Leite - PPGMDS/UFPB
Orientador

Prof.Doutora Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro – PPGMDS/UFPB
Membro examinador interno

Prof. Doutor João Agnaldo do Nascimento – PPGMDS/UFPB
Membro examinador interno

Profa. Doutora Iracema Filgueira Leite
Membro examinador externo

Profa. Doutora Margarida Angélica Vasconcelos
Membro examinador externo

Ao arquiteto do universo, à minha família e aos meus amigos, por me apoiarem incondicionalmente. A todos que de alguma forma contribuíram neste momento de aprendizagem.

DEDICO

“Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto”. [Carl Sagan]

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares por todo apoio ao longo do curso, ao meu querido pai Alfredo Gomes de Sá Neto e minha Mãe Maria Minervina Lopes Gomes que me ensinaram que tudo na vida não se pega, mas sim se alcança com muito esforço e estudo.

Viviane minha linda esposa, Lucas, Pedro e Miguel meus filhos lindos. Aos meus irmãos Gustavo e Ruth, aos meus Sogros Francisco Lairton Vieira e a Violeta de Lourdes Vasconcelos.

A minha amiga pesquisadora Angélica Vasconcelos e aos meus mestres Dr. Carlos Leite, Dra. Kátia Suely, Dr. Antônio Marcelo Souza, Dr. Gustavo Leão, Dr. Cícero Feitosa, Dr. Erik Figueiredo e Dra. Iracema Filgueira pelo incentivo, conhecimentos e a paciência do ensinar.

“É fácil mentir com estatística, mas é difícil dizer a verdade sem ela.” (Andrejs Dunkels)

RESUMO

Os tumores ósseos são responsáveis por 2% de novos casos de neoplasias anualmente no Brasil, podendo ser do tipo primário ou secundário quando são originados em outros locais. Osteossarcomas (OS) fazem parte dos sarcomas produtores de tecido osteóide imaturo, respondem por 10% dos diagnósticos em crianças e adolescentes, sendo as mais comumente acometidas. O prognóstico se associa a presença ou não de características clínicas ou histopatológicas, como a presença ou não de metástase pulmonar. O propósito do estudo foi o de analisar o prognóstico e sobrevivência do osteossarcoma em associação às variáveis explicativas: idade, sexo, escolaridade, tempo de início dos sintomas, tempo até o primeiro atendimento, Índice de Huvos, tipo histológico, tamanho do tumor, presença ou ausência de metástases, tipo de cirurgia realizada e dosagem de fosfatase alcalina no primeiro atendimento. Para modelagem do prognóstico foi considerado como variável resposta o óbito e para a análise da sobrevivência foi definido o tempo de 5 anos. Os dados foram coletados em Coorte retrospectiva através de 63 prontuários do Hospital Napoleão Laureano entre 2010 a 2021. Os critérios de inclusão foram pacientes portadores de OS confirmados através de estudo histopatológico. Usou-se a ferramenta RStudio para estimação dos modelos de Regressão Logística Binária, Kaplan Meier e Regressão de Cox, após a exclusão de multicolinearidade das variáveis. O modelo para o óbito mostrou-se adequado com um $X^2(2) = 46,149$; $p < 0.01$; R^2 Nagelkerke = 0,694. As variáveis predictoras foram dosagem de FA (OR= 1,004; IC 95%= 1,001 – 1,006) e a presença de Metástase Pulmonar (OR= 26,958; IC95%= 4,847 – 149,931). O método de Kaplan Meier apresentou $X^2(1) = 37,824$; $p < 0.01$; sobrevivência quando metastático de apenas 15% em até 1800 dias. O modelo de Regressão Cox apresentou $X^2(1) = 17,137$; $p < 0.01$; variáveis que influenciaram na sobrevivência foram a Metástase pulmonar (OR= 4,927; IC95%= 1,756 – 13,825) e a FA (OR= 1,003; IC95%= 1,001 – 1,004). O estudo alcançou um modelo significativo e contribui para esta rara patologia a muitos desconhecida. Trabalhos realizados no Nordeste brasileiro são raros adicionando a importância de conhecer as características locais e servir de base para novas pesquisas na área.

Palavras-chave: Osteossarcoma. Regressão Logística. Regressão de Cox. Ortopedia. Neoplasias Ósseas.

ABSTRACT

Bone tumors are responsible for 2% of new cases of neoplasms annually in Brazil, and may be of the primary or secondary type when they originate in other locations. Osteosarcomas (OS) are part of the sarcomas that produce immature osteoid tissue, accounting for 10% of diagnoses in children and adolescents, being the most commonly affected. The prognosis is associated with the presence or absence of clinical or histopathological characteristics, such as the presence or absence of pulmonary metastasis. The purpose of the study was to analyze the prognosis and survival of osteosarcoma in association with the explanatory variables: age, sex, education, time of onset of symptoms, time until the first consultation, Huvos Index, histological type, tumor size, presence or absence of metastases, type of surgery performed and alkaline phosphatase dosage in the first consultation. For prognostic modeling, death was considered as the response variable and for the analysis of survival, a time of 5 years was defined. Data were collected in a retrospective cohort through 63 medical records at Hospital Napoleão Laureano between 2010 and 2021. Inclusion criteria were patients with OS confirmed through histopathological study. The RStudio tool was used to estimate the Binary Logistic Regression, Kaplan Meier and Cox Regression models, after excluding the multicollinearity of the variables. The death model proved to be adequate with an $X^2(2) = 46.149$; $p < 0.01$; R^2 Nagelkerke = 0.694. The predictive variables were ALP dosage (OR= 1.004; 95% CI= 1.001 – 1.006) and the presence of Lung Metastasis (OR= 26.958; 95% CI= 4.847 – 149.931). Kaplan Meier $X^2(1) = 37.824$; $p < 0.01$; survival when metastatic of only 15% in up to 1800 days. The Cox Regression model $X^2(1) = 17.137$; $p < 0.01$; variables that influenced survival were pulmonary metastasis (OR= 4.927; 95%CI= 1.756 – 13.825) and ALP (OR= 1.003; 95%CI= 1.001 – 1.004). The study achieved a significant model and contribution to this rare and unknown pathology. Works carried out in the Brazilian Northeast are rare, adding the importance of knowing the local characteristics and serving as a basis for new research in the area.

Keywords: Osteosarcoma. LogisticRegression. Logistic Model. Orthopedics. BoneNeoplasms.

APRESENTAÇÃO

O presente estudo faz parte da pesquisa realizada no Hospital Napoleão Laureano na capital da Paraíba a partir do projeto intitulado: “ANÁLISE DE PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA DO OSTEOSARCOMA DE ALTO NA PARAÍBA. Trata-se de trabalho aprovado pelo Comitê de ética e Pesquisa do Centro de Ciências em Saúde, UFPB.

Visa criar modelos para previsão do evento óbito e sobrevivência em 5 anos baseado em 11 variáveis independentes, colhidas através de estudo Coorte retrospectivo, de prontuários que foram colhidos através do intervalo 2010 a 2021 na instituição referida. Participaram da pesquisa professores e discente do Programa de Mestrado em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

LISTA DE SIGLAS

ACS - American Câncer Society
AJCC - American Joint Committee on Cancer
ANOVA - Análise de Variância
CNS - Comissão Nacional de Saúde
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EUA - Estados Unidos da América
FA - Fosfatase Alcalina
HNL - Hospital Napoleão Laureano
IBM - International Business Machines Corporation
INCA - Instituto Nacional do Câncer
OS - Osteossarcoma
OSC - Osteossarcoma Central Clássico
PET-CT - Tomografia emissão de pósitrons
RB1 - Gene transcriptional corepressor 1
RM - Ressonância Magnética
SBC - Sociedade Brasileira Câncer
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
TP53 - Gene responsável pela produção proteína P53.
UFPB - Universidade Federal da Paraíba
WHO - World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis independentes.....	39
Tabela 2. Variáveis analisadas e seus resultados.....	44
Tabela 3. Verificação de multicolinearidade.....	45
Tabela 4. Estatística e testes do modelo de regressão logística para estimar o risco de óbito por osteossarcoma.....	45
Tabela 5. Regressão logística para estimar o risco de óbito por osteossarcoma.....	46
Tabela 6. Matriz de confusão da regressão logística para estimar o risco de óbito por osteossarcoma.....	46
Tabela 7. Variáveis na equação, Modelo Cox.....	48
Tabela 8. Sobrevivência em 6 meses, 1, 2, e 5 anos.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Radiografias Anteroposterior e perfil perna esquerda	16
Figura 2. Ressonância Magnética ponderações T1 e T2 perna esquerda.....	17
Figura 3. Tratamento cirúrgico excisão de peça.....	18

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Exemplo de Curva de Kaplan – Meier com a presença de Metástase pulmonar ou não na amostra de uma pesquisa realizada com adolescentes.....	33
Gráfico 2. Exemplo de Curva Modelo Cox de amostragem com variáveis relacionadas a crianças e adolescentes com Metástase Pulmonar presente.....	35
Gráfico 3. Número de prontuários em relação ao ano do diagnóstico.....	41
Gráfico 4. Idade ao diagnóstico.....	41
Gráfico 5. Tempo do início dos sintomas.....	42
Gráfico 6. Tempo de chegada ao ambulatório em relação ao ano do diagnóstico.....	42
Gráfico 7. Escolaridade inicial dos portadores de Osteossarcoma.....	43
Gráfico 8. Curva de Sobrevivência baseada no modelo Kaplan-Meier.....	47
Gráfico 9. Curva de Sobrevivência baseada no modelo Cox.....	48
Gráfico 10. Curva de Sobrevivência baseada no modelo Cox, variável metástase pulmonar.....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
3.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS	22
3.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO	24
3.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	25
3.4 TRATAMENTO	27
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DE REGRESSÃO LINEAR LOGÍSTICA	29
3.6 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA KAPLAN – MEIER	32
3.7 REGRESSÃO COX	33
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	36
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	36
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	36
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
4.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	37
4.6 INSTRUMENTO E COLETA DOS DADOS	37
5 RESULTADOS	41
6 DISCUSSÃO	50
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXO	58

1 INTRODUÇÃO

Os tumores ósseos representam uma pequena parte do total de neoplasias humanas existentes, cerca de 2% delas. Estes podem ser do tipo primário ou secundário, ou seja, podem surgir do próprio tecido ósseo ou serem provenientes de neoplasias primárias de outros órgãos, as metástases. O osteossarcoma destaca-se por ser o tumor ósseo maligno primário mais prevalente e caracteriza-se pela formação direta de osso ou matriz osteóide imatura pelas células tumorais (CAVALCANTE et al., 2017).

Em países como os Estados Unidos, estima-se uma incidência de aproximadamente 10 novos casos de tumores ósseos malignos primários a cada milhão de habitantes, anualmente. No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cancerologia, a incidência gira em torno de 6 novos casos por ano a cada um milhão de habitantes (BALMANT et al., 2018).

Osteossarcoma é uma doença rara, mas não é nova. Seguindo as estatísticas mais recentes, este tumor responde por cerca de 5% a 10% dos cânceres diagnosticados em crianças e adolescentes nos EUA, só estando atrás dos linfomas nessa faixa de idade. Com o advento da quimioterapia sistêmica, a taxa de letalidade passou de 90% dos casos para 10%, fazendo assim uma enorme diferença no tratamento e sobrevida em pacientes com doenças locais não metastáticas (SMELAND, 2019).

Mas a doença metastática ainda apresenta um grande desafio na prática médica, pois a sobrevivência em 5 anos atinge taxas de 20% (ZHENG, 2019). O osteossarcoma apresenta uma distribuição etária bimodal, ou seja, possui uma maior prevalência em dois picos de idade, entre jovens de 10 a 30 anos e em pacientes idosos a partir da sexta década de vida. O pico de incidência nos adolescentes se justifica pela fase de crescimento ósseo mais acelerado e a puberdade.

A compreensão genética desta neoplasia é de enorme interesse, haja vista que outros cânceres que atingem a infância e adolescência não apresentam um genoma tão caótico (ZHENG, 2019). O número de lesões nos cromossomos somáticos associados a síndromes foi implicado em uma alta susceptibilidade de desenvolvimento de Osteossarcoma. Síndrome de Li-Fraumeni e o Retinoblastoma

hereditário são exemplos importantes onde nos dois casos há mutações severas no gene TP53 responsável pela estrutura e manutenção do DNA intranuclear.

A dor e o rápido aumento do volume local são as principais queixas que levam o paciente até o especialista, podendo ainda apresentar limitação na amplitude de movimento, vermelhidão e em alguns casos fraturas patológicas. As localizações mais acometidas são as metáfises dos ossos longos, onde os locais mais frequentes são: fêmur distal, tíbia proximal e úmero proximal, podendo ainda ocorrer em outras localidades como ossos da pelve e mandíbula (BALMANT, 2018). Quando o paciente possui sintomas e sinais sugestivos como dor, traumática ou não, que não cessa com os métodos tradicionais de tratamento, o médico pode pensar na possibilidade de um tumor ósseo e assim iniciar uma investigação (CASTRO, 2014).

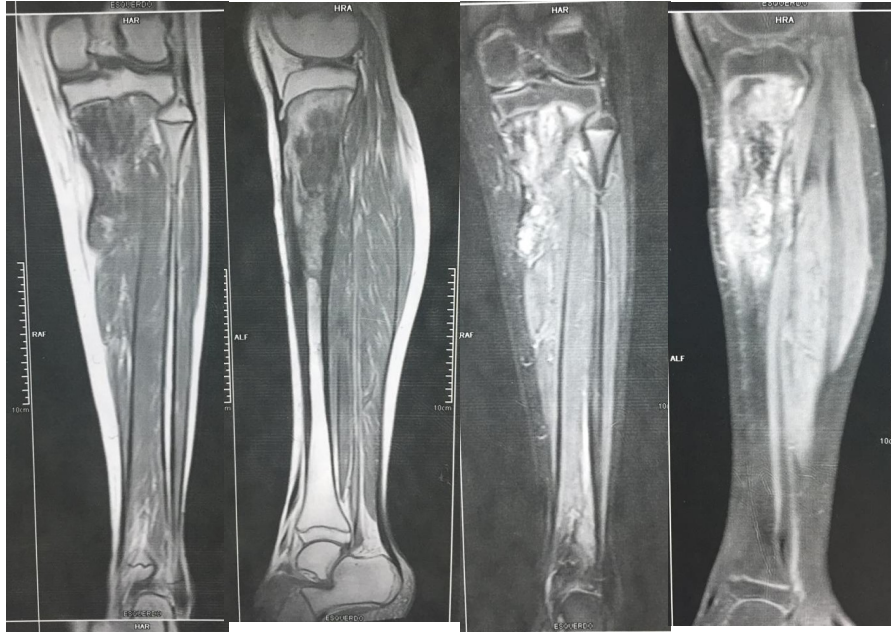
A investigação clínica desses pacientes começa normalmente com os exames de imagens, tendo na radiografia simples uma grande aliada, pois ela consegue mostrar o local acometido, densidade da lesão, bordas, estado da cortical óssea e presença de reação periosteal (Figura1). Exames de Ressonância Magnética com contraste, são utilizados posteriormente para estudo e estadiamento da lesão, avaliação de partes moles e planejamento cirúrgico(Figura 2). Tomografias de tórax também são solicitadas de rotina pelo fato de alguns pacientes já na primeira consulta, apresentarem metástases pulmonares afetando significativamente a sobrevida do mesmo em 5 anos.

Figura 1. Radiografias Anteroposterior e perfil perna esquerda.



Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Figura 2. Ressonância Magnética ponderações T1 e T2 perna esquerda.



Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Exames laboratoriais são realizados: hemograma, coágulo grama, ionograma, função renal, função hepática, fosfatase alcalina, sendo o último particularmente importante para o acompanhamento e prognóstico do doente. Outros métodos de imagem a serem realizados para o correto estadiamento do tumor envolvem: a cintilografia óssea, a tomografia computadorizada de abdômen e pelve e em alguns casos, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) que terão a função principal de pesquisar a presença de doença à distância (ZHENG, 2019).

O diagnóstico normalmente é fechado quando se faz a biópsia e o estudo anatomopatológico da lesão, devendo a biópsia ser realizada por cirurgião experiente pelo risco de contaminação e disseminação de células cancerígenas durante o procedimento (ZHENG, 2019).

Nas últimas três décadas com os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes e adjuvantes, permitiram a realização de cirurgias mais precisas e conservadoras, desenvolvendo-se diversas técnicas desde endo próteses com materiais mais duradouros até cirurgias biológicas com uso de nitrogênio e osso de cadáveres doadores, enxerto heterólogo (Figuras 3 e 4).

Na prática, quanto mais cedo o paciente for diagnosticado, maiores serão suas chances de sobrevida e de realização de tratamentos cirúrgicos menos invasivos. Para que o câncer ósseo seja mais bem compreendido e corretamente

tratado é necessário conhecer bem os aspectos clínicos e epidemiológicos desses pacientes, principalmente em regiões de diferentes populações genéticas, visto que se trata de alta diversidade de defeitos cromossômicos associados.

Figura 3. Tratamento cirúrgico excisão de peça.



Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Como seria possível construir um modelo probabilístico e de chances que conseguisse prever o desfecho morte nessa população de portadores de Osteossarcoma? Em geral, modelos de regressão consistem na obtenção de relações estatísticas entre a variável dependente, variável resposta (y_i), e as variáveis explicativas (x_{ik}).

Nesse trabalho, serão consideradas as seguintes variáveis respostas: i) o desfecho do paciente: óbito ou sobrevivência; ii) e o tempo de sobrevivência do paciente após o diagnóstico do osteossarcoma. Entre as variáveis explicativas propostas serão investigadas as seguintes características clínicas e epidemiológicas do paciente: tempo de atendimento até a primeira consulta hospitalar, tempo do início dos sintomas, idade, sexo, tamanho do tumor após quimioterapia neoadjuvante, dosagem inicial de enzima fosfatase alcalina, Índice de Huvos, tipo de cirurgia realizada e presença ou ausência de metástase pulmonar à primeira consulta.

O modelo de decisão a ser utilizado para prever os elementos que mais se associam ou que menos se correlacionam com o desfecho morte ou sobrevivência

será o modelo de Regressão Logística Binária, com o intuito de estimar a probabilidade de ocorrência dos eventos de interesse relacionados ao fenômeno. A regressão logística tem sido muito utilizada e possui uma vasta quantidade de aplicações principalmente para dados na área da saúde.

Os modelos que incluem dados de sobrevivência são baseados em dois clássicos trabalhos, o primeiro escrito por dois autores em 1958, Kaplan e Meier, e o outro escrito em 1972 do autor Cox, segundo Favero, 2015. O objetivo principal é de estudar o comportamento da curva de função de sobrevivência ao evento em questão com base nos tempos observados da amostra e levando-se em consideração a existência de dados censurados (ZHENG, 2019).

O modelo de Kaplan – Meier é utilizado quando o objetivo é avaliar a curva de sobrevivência, ignorando a influência das variáveis preditoras sobre o comportamento das curvas. Caso a amostra seja dividida em dois grupos como presença ou ausência de metástase pulmonar o modelo possibilita uma comparação estatística entre os seus comportamentos. Já o modelo de regressão Cox avalia a sobrevivência dos indivíduos considerando o comportamento das variáveis preditoras e verificando-se se elas influenciam na função sobrevivência, ou seja, na taxa de risco morte (ZHENG, 2019).

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Apesar de serem pouco frequentes, os tumores ósseos, e em especial os Osteossarcomas, representam um importante tema a ser conhecido e aprofundado, para que casos sugestivos sejam corretamente triados e encaminhados aos Centros Oncológicos. No Brasil, por exemplo, pacientes com tumores ósseos malignos são diagnosticados de três a seis meses depois dos sintomas iniciais, tempo que pode transformar uma doença ainda localizada em uma doença sistêmica e com prognóstico reservado (ZHENG, 2019).

As taxas de incidência anuais são de aproximadamente 3,8 por milhão na população de adultos abaixo de 24 anos e 1,6 por milhão naqueles 25-59 anos e 3,5 por milhão em pacientes a partir dos 60 anos segundo Testa, 2022. Apesar de ser uma malignidade rara, representando menos que 1% dos cânceres em adultos e 2 a 5% dos cânceres infantis, é o tumor ósseo primário mais frequente, principalmente na faixa de idade da primeira e segunda décadas de vida. O prognóstico de

pacientes com osteossarcoma de alto grau melhorou dramaticamente nos últimos 50 anos com a adição de quimioterapia sistêmica. No entanto, o osteossarcoma ainda é responsável por significativa morbidade e mortalidade por câncer em crianças (TESTA, 2022).

Muitos fatores interferem no prognóstico dos pacientes portadores de osteossarcoma, dentre eles: o subtipo histológico, o tamanho do tumor no momento do diagnóstico, a idade do paciente, a localização do tumor, o quadro clínico, o tempo de duração dos sintomas e o tipo de tratamento cirúrgico utilizado segundo Colding-Rasmussen, 2019. Dentre os fatores que possuem implicação prognóstica prática e que podem ser mutáveis a depender da assistência oferecida ao paciente, destaca-se principalmente o tempo entre o início dos sintomas e o fechamento do diagnóstico com posterior tratamento (DING, 2020).

A realidade brasileira ainda é insuficiente no que diz respeito ao momento da doença em que principalmente os usuários do Sistema Único de Saúde são diagnosticados e isso revela uma grande preocupação, já que se trata de uma doença grave e que acomete na maioria das vezes uma população jovem e economicamente ativa. A falta de informação acerca do tema e as dificuldades encontradas pelos médicos para conseguir referenciar os pacientes para os centros de maior complexidade podem estar intimamente ligados ao fato de que grande parte dos pacientes já tem doença à distância no momento do diagnóstico (MARTINS, 2018).

Estudos que demonstram associação entre características clínicas e epidemiológicas dos portadores de Osteossarcoma são sempre importantes pois alertam para existência dessa entidade rara, mas que quando reconhecida precocemente pode levar a uma maior sobrevida e tratamentos com menor potencial de mutilação (DE OLIVEIRA, 2020).

Na Paraíba, não há nenhum dado que relacione tumores ósseos a fatores de prognósticos e a sobrevivência, tornando este trabalho inédito. Toda produção científica que associa esse raro tumor a população local é importante para conhecimento e desenvolvimento de estratégias de tratamento e acolhimento desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a associação entre as características clínicas e epidemiológicas com os desfechos de morte ou sobrevivência em pacientes com Osteossarcoma em um serviço de referência para Oncologia na Paraíba.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de Osteossarcoma em hospital oncológico de referência;
- Analisar prognóstico para o desfecho de óbito/sobrevivência em pacientes portadores Osteossarcoma, segundo fatores e covariáveis preditoras;
- Analisar curva de sobrevivência em pacientes portadores Osteossarcoma, segundo a presença ou não de metástase pulmonar;
- Identificar possíveis fatores e covariáveis que influenciam no tempo de sobrevivência em pacientes portadores Osteossarcoma.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS

O termo neoplasia significa “novo crescimento”, justamente pelo fato de que as células tumorais desenvolvem métodos de replicação e crescimento que não necessariamente dependem dos mecanismos regulatórios do organismo, adquirindo assim certa autonomia. Essas neoplasias, quando sólidas, são geralmente denominadas de tumores e são formadas por dois componentes básicos, o parênquima, constituído das células neoplásicas e o estroma, constituído de tecido conectivo e vasos sanguíneos que envolvem, sustentam e nutrem o tumor (ZHENG, 2019).

Os tumores podem ser do tipo benigno, quando geralmente são localizados, possuem características micro e macroscópicas inocentes e podem ser tratados com terapia única de remoção cirúrgica e também podem ser do tipo maligno, sendo aqueles que têm o potencial de gerar doença distante (metástases) e assim possuem um perfil mais agressivo de doença, o que não representa uma verdade absoluta, pois alguns tumores benignos possuem características que vão além de massas localizadas e podem também manifestar-se como doença grave. O termo câncer, muito difundido para nomear os tumores malignos, vem do latim e quer dizer “caranguejo”, fazendo uma alusão ao crustáceo que tem a capacidade de se agarrar a algum lugar e obstinadamente continua ali a despeito das tentativas de arrancá-lo (ZHENG, 2019).

Além da capacidade de produzir metástase, algumas outras características auxiliam na diferenciação entre tumores benignos e malignos. Os tumores benignos geralmente são encapsulados, possuem uma morfologia semelhante ao tecido de origem, as mitoses são raras e típicas, histologicamente são tecidos bem diferenciados, possuem uma taxa de crescimento lento e raramente apresentam recorrência. Já os tumores malignos normalmente não são encapsulados, possuem uma arquitetura desorganizada, as mitoses são frequentes e atípicas, histologicamente são pouco diferenciados, possuem taxa de crescimento rápido e geralmente penetram e destroem os tecidos adjacentes. (SAITO et al., 2015).

Os sarcomas são tumores malignos que surgem em tecidos mesenquimais sólidos e são denominados a partir do tipo celular que os originaram. Os osteossarcomas ou sarcomas osteogênicos são assim designados em razão de serem primários do tecido ósseo e são tumores mesenquimais do tipo osteoblástico, ou seja, produtores de matriz osteóide. A gênese das neoplasias de uma maneira geral ainda não é completamente compreendida e o que se sabe é que ela é um processo multifatorial envolvendo predisposição genética, exposição a fatores de risco e mutações que ocorrem ao acaso (SHI, 2020).

Para melhor entendimento da gênese dos processos neoplásicos, é preciso saber como funciona o ciclo celular normal de um indivíduo, que é o conjunto de etapas que a célula passa entre suas divisões, mitoses. O ciclo celular é composto pelas etapas G1 (gap 1), S (síntese de DNA), G2 (gap 2) e M (mitose) e possui entre as fases G1/S e G2/M, dois pontos de verificação (checkpoints) que permitem o monitoramento e o reparo de sequências genéticas. As fases do ciclo são controladas por uma rede de proteínas intra e extracelulares que desempenham o papel de regular a progressão da célula entre as fases do ciclo. Essas proteínas são codificadas a partir de dois principais tipos de genes, os oncogenes e os genes supressores de tumor (ZHENG, 2019).

Os protoncogenes, ou estimuladores são genes que, quando mutados ou superexpressos, codificam proteínas com o potencial de transformar células para um fenótipo neoplásico e são a partir daí denominados oncogenes. Os genes supressores de tumor por outro lado, atuam principalmente nos pontos de verificação do ciclo celular e possuem a capacidade de expressar proteínas importantes para correção da mutação através de apoptose. Quando mutações são herdadas nesses genes, seja ativando protoncogenes quiescentes ou inativando genes supressores de tumor (por exemplo: p53, Rb, p21), a pessoa que herdou a mutação terá uma predisposição familiar ao desenvolvimento de determinados tipos de câncer (SHI, 2020).

No caso do osteossarcoma, apesar da maior parte dos casos ocorrer de maneira esporádica, algumas doenças genéticas podem aumentar o risco de desenvolver a doença, como por exemplo, a síndrome do retinoblastoma hereditário e a síndrome de Li-Fraumeni. Dentre os genes envolvidos no aparecimento do osteossarcoma, destacam-se o TP53 (*tumor protein p53*) e o Rb1 (*RB transcriptional corepressor 1*) por terem sido os mais freqüentemente encontrados com alguma

alteração nos últimos estudos realizados (CHEN, 2014). A partir do surgimento de uma mutação ao acaso e/ou predisposta por fatores ambientais, as células neoplásicas desenvolvem inúmeros mecanismos de escape do sistema imune, como a evasão dos supressores tumorais e a resistência à morte celular e quando a isso somam-se alterações no sistema de vigilância (mutações TP53 e RB1), a célula ganha a imortalidade replicativa e encontra o meio ideal para desenvolvimento do câncer (SAITO et al., 2015).

3.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Conforme visto anteriormente, os tumores primários do tecido ósseo são raros e representam aproximadamente apenas 1% de todas as neoplasias humanas. (CAVALCANTE et al., 2017). Em ordem decrescente de prevalência estão o osteossarcoma ou sarcoma osteogênico, o sarcoma de Ewing e o condrossarcoma, apresentando uma prevalência de 56, 34 e 6% respectivamente quando são analisadas apenas as neoplasias ósseas malignas, em pacientes menores de 20 anos de idade. (MUSCOLO et al, 2009).

O osteossarcoma apresenta uma distribuição etária bimodal, ou seja, possui uma maior prevalência em dois picos de idade, entre jovens de 10 a 30 anos e em pacientes idosos a partir da sexta década de vida. O pico de incidência nos adolescentes se justifica pela fase de crescimento ósseo mais acelerado e a puberdade. As localizações mais acometidas são as metáfises dos ossos longos, como: fêmur distal, tíbia proximal e úmero proximal, podendo ainda ocorrer em outras localidades como ossos da pelve e mandíbula (TESTA, 2022).

Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência anual de 800 a 900 novos casos de osteossarcomas, sendo mais da metade deles entre crianças e adolescentes (American Cancer Society, 2017). Um estudo internacional encontrou uma incidência média de 4.3 novos casos por milhão de habitantes por ano entre pacientes do sexo masculino e uma média de 3.4 pacientes por milhão de habitantes entre pacientes do sexo feminino, tais dados foram colhidos e analisados a partir de países da Europa, Ásia, América Latina, América do Norte e Austrália e a média descrita levou em consideração pacientes entre 0 e 24 anos (ZHENG, 2019).

No Brasil, dados específicos do país em relação à incidência ainda carecem de aprofundamento, o INCA (Instituto Nacional do Câncer), por exemplo, engloba o câncer ósseo em uma categoria denominada “outras localizações” o que dificulta a análise isolada dele. Ainda assim, a Sociedade Brasileira de Cancerologia estima uma incidência de aproximadamente 2700 novos casos de câncer ósseo por ano em todo o território brasileiro (BALMANT, 2019)

Apesar da maioria das neoplasias se iniciarem de maneira esporádica, alguns fatores de risco podem ser validados em relação à determinados tipos de câncer. No caso dos osteossarcomas, além de condições genéticas hereditárias como síndrome de Li-Fraumeni e síndrome do Retinoblastoma hereditário, acredita-se que alguns outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença, como: a exposição à rádio e/ou quimioterapia prévia e algumas doenças ou lesões prévias como: doença de Paget, osteocondromas, osteomielites crônicas, displasia fibrosa e áreas de infarto ósseo (MUSCOLO et al., 2009).

3.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O processo de diagnóstico de uma neoplasia sempre deve se iniciar a partir de uma detalhada história clínica e de um exame físico adequado. Durante a consulta algumas informações são de extrema importância para a elucidação do caso, o que muitas vezes dispensa a realização de exames complementares desnecessários e tranquiliza o paciente frente às suas preocupações. Para o câncer ósseo não é diferente, conhecendo bem o comportamento clínico e a epidemiologia de um osteossarcoma, por exemplo, é possível identificar lesões suspeitas e corretamente manejar o paciente a partir disso (ZHENG, 2019).

Na identificação do paciente, saber a idade é de extrema importância, uma vez que o osteossarcoma possui preferência por determinadas faixas etárias; outro ponto importante é saber a taxa de crescimento da lesão, já que em geral, neoplasias malignas tendem a ter um curso evolutivo mais rápido (de semanas a meses). As lesões benignas geralmente são assintomáticas, portanto, uma dor não mecânica e que não cessa após medidas convencionais de tratamento, direciona o raciocínio clínico para quadros de malignidade. Além disso, é importante questionar sobre histórico de traumatismo, antecedentes pessoais, como alguma neoplasia

prévia e seu possível tratamento radioterápico ou quimioterápicos antecedentes familiares de câncer ósseo ou síndromes genéticas associadas e ainda perguntar sobre sintomas sistêmicos como: febre, mal-estar, perda ponderal, transpiração noturna dentre outros, que devem alertar para um processo infeccioso ou neoplásico (CURRENT, 2015).

No exame físico é importante inspecionar a lesão, definindo bem sua localização e tamanho aproximado além de verificar a presença de edema, eritema, calor e se existe dor à palpação. É necessário avaliar o arco de movimento de todas as articulações próximas ao tumor, realizar exame neuromuscular e pesquisar por linfonodomegalias nas cadeias ganglionares mais próximas. Sabendo que muitos casos chegam já com doença à distância, é fundamental a realização do exame físico dos demais sistemas em busca de tumorações ou sinais de metástases em outros órgãos (ZHENG, 2019).

Com relação aos exames complementares a serem realizados, normalmente inicia-se a investigação com a realização de radiografia simples da lesão em pelo menos dois planos de incidência, pois ela consegue mostrar o local acometido, densidade da lesão, bordas, estado da cortical óssea e presença ou não de reação periosteal (ZHENG, 2019). Quando não é possível excluir malignidade a partir da radiografia simples, o próximo passo na investigação é a ressonância magnética (RM), que deve ser feita englobando o local da lesão e as articulações adjacentes, a RM configura-se como um excelente exame para delimitação do tumor, estudo das partes moles e futuro planejamento cirúrgico. A tomografia computadorizada normalmente não é feita de rotina e sua indicação é reservada para casos em que persistam dúvidas e seja necessária melhor visualização de calcificações, deformações do perióstio e destruição cortical óssea (ESMO, 2014).

Além dos exames de imagem já citados, análises sanguíneas são requisitadas no momento do diagnóstico e durante o seguimento do paciente a exemplo de: hemograma, coágulo grama, ionograma, função renal, função hepática, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica, sendo os dois últimos, particularmente importantes para o acompanhamento e prognóstico do doente. Outros métodos de imagem a serem realizados para o correto estadiamento do tumor envolvem: a cintilografia óssea, a tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve e em alguns casos, a tomografia por emissão de pósitrons, PET-CT, que terão a função principal de pesquisar a presença de doença à distância (ZHENG, 2019).

Apesar do avanço nos métodos de imagem, o padrão ouro para o fechamento do diagnóstico de osteossarcoma continua sendo a biópsia da lesão para posterior análise patológica. Existem duas formas principais de realização da biópsia, do tipo incisional ou aberta e a do tipo percutânea, também conhecida como biópsia por agulha ou cilíndrica e que hoje em dia é preferencialmente feita guiada por imagem. Ambas possuem suas vantagens e suas desvantagens, normalmente o estudo é iniciado pela biópsia percutânea que possui menor custo, necessita apenas de anestesia local e causa menor morbidade ao paciente, porém, nos casos em que o patologista não obteve informações suficientes para a conclusão do diagnóstico ou que seja necessário estudo para imuno-histoquímica da lesão, a biópsia incisional deve ser empregada, pois fornecerá maior amostra tecidual (HUANG, 2011).

A biópsia deve ser realizada por cirurgião experiente e em local apropriado para minimizar os riscos de contaminação de tecido saudável e as características histológicas do tumor precisam ser descritas de acordo com a classificação WHO (World Health Organization) da Organização Mundial de Saúde (2013). Por fim, a categorização do estadiamento deve ser feito através do sistema da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que leva em consideração o grau histológico (G), o tamanho do tumor (T), a presença de acometimento de gânglios linfáticos (N) e a presença de metástase à distância (M). Dessa maneira, sendo o osteossarcoma confirmado histopatologicamente e seu grau de acometimento conhecido, é possível traçar o melhor plano terapêutico para o paciente (ZHENG, 2019).

3.4 TRATAMENTO

O tratamento do osteossarcoma depende essencialmente do seu grau de diferenciação nuclear, naqueles de alto grau, cerca de 75% deles (KLEIN et al, 2006), a abordagem terapêutica envolve ressecção cirúrgica de toda doença detectável e esquemas quimioterápicos antes e depois da cirurgia, ou seja, quimioterapia neoadjuvante e adjuvante (ESMO, 2014). Nos tumores centrais de baixo grau e periosteais, o potencial metastático é bem menor e isso faz com que possa ser realizada apenas a cirurgia como tratamento curativo (ZHENG, 2019).

No passado, o tratamento era obtido a partir de cirurgias radicais de amputações e desarticulações de membros. Dentro dessa realidade, fatalmente

grande parte dos pacientes falecia pouco tempo depois, em razão das micro metástases circulantes no momento do (ZHENG, 2019). A instituição do tratamento multimodal envolvendo os novos esquemas de quimioterapia mudou radicalmente o desfecho dos pacientes com osteossarcoma. Estudos comparativos demonstraram taxas de sobrevida livre de doença em torno de 10 a 20% quando o tratamento é feito com cirurgia isoladamente e subindo para mais de 60% quando o tratamento multimodal é feito (ESMO, 2014).

Até a década de 70 as cirurgias realizadas para o osteossarcoma eram essencialmente amputações de membros, após esse tempo, com o avanço dos métodos de imagem e o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, novas próteses e a possibilidade de alo enxertos, a cirurgia conservadora de membro tornou-se prioridade quando é possível ressecar o tumor com margens seguras e ainda preservar a funcionalidade. Alguns estudos compararam as técnicas e não demonstraram diferença significativa nas taxas de eficácia e sobrevida livre de doença nos pacientes sem doença metastática no momento do diagnóstico (MAVROGENIS et al., 2012).

A quimioterapia, como já anteriormente dito, foi o grande marco de modificação da história natural do osteossarcoma, permitindo maiores chances de sobrevida livre de doença. Os principais agentes quimioterápicos utilizados para o tratamento são: o metotrexato em altas doses, a cisplatina, a doxorrubicina, a ifosfamida e o etoposido. A combinação envolvendo o metotrexato, a doxorrubicina e a cisplatina é normalmente a mais utilizada tanto como terapia neoadjuvante como adjuvante e o tempo total de tratamento varia de 6 a 10 meses, sendo 8 a 10 semanas de quimioterapia antes da ressecção, seguida do procedimento cirúrgico e algum tempo para reestabelecimento do paciente e por fim, 12 a 20 semanas de quimioterapia adjuvante (ESMO, 2014), (CARRLE; BIELACK, 2006).

Novas terapias vêm sendo desenvolvidas para a abordagem terapêutica das neoplasias ósseas a exemplo da radioterapia, normalmente não realizada, mas que pode ser considerada em casos que o local do tumor não permite a ressecção completa da lesão e usa-se a radiação para tentar aumentar o intervalo de progressão livre de doença (ESMO, 2014). Outros métodos envolvem: quimio-embolização, angio-embolização, ablação térmica e ablação por radiofrequência que ainda estão em estudo sobre sua eficácia (LUETKE et al., 2014). A imunoterapia

também vem sendo estudada para o uso no tratamento do osteossarcoma e conta com o interferon e a mifamurtida como seus principais representantes (SHI, 2020).

O principal fator de prognóstico do osteossarcoma continua sendo a presença de metástases no momento do diagnóstico, um estudo do Instituto Rizzoli da Itália, comparou a resposta ao mesmo tratamento quimioterápico entre pacientes com e sem metástase no momento do início do tratamento e verificou que a sobrevida livre de doença e sobrevida geral após dois anos foi de 21 e 55% respectivamente para os pacientes com metástases e 75 e 94% para os pacientes que não possuíam doença à distância (BACCI et al., 2003). Outros estudos realizados na Dinamarca mostram que pacientes portadores não só de metástase pulmonar, mas em outros sítios, possuem uma sobrevivência em 5 anos de 19% segundo (COLDING-RASMUSSEN, 2018). Diante dessa realidade mostra-se imprescindível o encaminhamento ágil aos centros de referência de pacientes com lesões suspeitas e o acompanhamento multiprofissional do caso, incluindo oncologistas ortopédicos, oncologistas clínicos, patologistas, protéticos, fisioterapeutas e demais profissionais da saúde no intuito de prover a melhor terapêutica e o maior suporte funcional ao doente.

3.5 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

O modelo de regressão logística é um caso particular dos modelos lineares generalizados, onde a resposta é categórica e segue uma distribuição binomial. Nesse trabalho, temos interesse em analisar o prognóstico de óbito ou sobrevida em pacientes com osteosarcoma e será considerado o modelo com resposta binária que segue uma distribuição de Bernoulli com probabilidade de sucesso, p e probabilidade de fracasso $q=1-p$. O modelo pode ser expresso da seguinte forma:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i + \varepsilon, \quad i=1, \dots, k$$

em que:

Y : é a função do fenômeno de estudo (variável resposta),

β_0 : representa o intercepto,

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_i$: são os parâmetros do modelo a serem estimados,

$x_1, x_2, \dots, x_i$: variáveis explicativas, e

ε : erro ou resíduo.

A probabilidade de sucesso do evento de interesse pode ser expressa por:

$$p_i = P(Y = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}}.$$

O principal motivo para utilização da regressão logística e não linear está relacionada à variável resposta do modelo de regressão linear não levar em consideração variáveis dicotômicas, ou quando eles são postos na equação não assumem retas, pois os pontos no eixo XY do Gráfico ficam dispersos em torno dos valores zero e 1.

Uma maneira de mudar esse problema e assumir essas variáveis com seus valores, seria utilizar uma transformação logarítmica, e quando utilizamos esse artifício o chamamos de modelo LOGIT, $p_i = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}$.

A seguir pode ser visto a função logit a partir da transformação logarítmica da razão de chances que lineariza a relação com o vetor de variáveis explicativas:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i.$$

O modelo de regressão logística precisará de valores associados a seus coeficientes que serão estimados a partir da técnica de estimação por Máxima Verossimilhança (Sharma, 1996). Após a estimação dos parâmetros do modelo, a significância dos mesmos é verificada através de testes de hipóteses, onde na hipótese nula os valores dos coeficientes betas são estatisticamente iguais a zero e na hipótese alternativa H_1 , os valores são estatisticamente diferentes de zero.

A validação do modelo segue através da avaliação dos valores dos coeficientes de determinação pseudo R^2 , como R^2 de *Cox-Snell* e o R^2 de *Nagelkerke*, e do teste de *Hosmer-Lemeshow* (MORAIS, 2015).

A estatística *Deviance* será importante na comparação de modelos do trabalho, pois o cálculo de -2.log-verossimilhança permite comparar o mesmo com outro modelo de regressão de referência, geralmente quando apenas o intercepto é incluído, segundo Field (2009).

O teste de *Hosmer-Lemeshow* é um teste qui-quadrado que avalia o modelo ajustado comparando as frequências observadas e as esperadas e busca-se não rejeitar a hipótese nula de igualdade entre as frequências observadas e os valores preditos pelo modelo.

As medidas dos pseudos R^2 de *Cox-Snell* e *Nagelkerke* são interpretadas de forma similar ao coeficiente de determinação de uma regressão linear múltipla. O R^2 de *Cox-Snell* baseia-se no desvio das log-verossimilhanças entre os modelos de trabalho e do modelo básico (composto apenas pela constante, sem preditores), dividido pelo tamanho da amostra. Já o R^2 de *Nagelkerke* introduz um fator de correção no R^2 de *Cox-Snell* devido ao mesmo não alcançar o valor teórico máximo 1. Apesar de distintos, essas medidas possuem interpretação similares e servem para validar o modelo no sentido de fornecer uma medida do grau de aderência do modelo logístico aos dados amostrais (FAVERO, 2015).

A medida da razão de chances, *OddsRatio*, é um cálculo obrigatório no modelo logístico, pois permite uma interpretação mais apurada das variáveis explicativas. O cálculo é dado pela razão de chances depois de uma unidade mudar no preditor e como denominador as chances originais (FAVERO, 2015). Se o valor da razão de chances é maior que 1, conclui-se que o preditor realmente aumenta as chances de ocorrência do evento de interesse.

De posse das estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo, consegue-se estimar a probabilidade de ocorrência do evento de interesse, considerando um nível de significância $\alpha = 0,05$ e um intervalo de confiança de 95%.

Após a estimação do modelo deve-se proceder à análise da capacidade preditiva do modelo baseada numa matriz de classificação, que é formada pelo estabelecimento de uma ponte de corte c , podendo assim, classificar as previsões em corretas ou incorretas. O valor acima do ponto indica a existência do evento de interesse, enquanto o valor abaixo indica a presença ou ausência (FAVERO, 2015).

A matriz de classificação pode ser utilizada para calcular os indicadores de desempenho do modelo, incluindo: sensibilidade (o percentual de classificação correta na classificação com atributos), especificidade (o percentual de classificação correta na classificação sem atributos) e o percentual de acurácia do modelo (FAVERO, 2015).

De acordo com Klein (2006), os resultados do modelo, a sensibilidade e a especificidade variam de acordo com o ponto de corte selecionado. Se a

sensibilidade e a especificidade forem iguais a 1, então a discriminação completa ocorrerá. Isso acontece quando o nível de falsos negativos e falsos positivos é 0.

Após o cálculo da sensibilidade e da especificidade de cada ponto de corte, pode-se delinear um índice de desempenho denominado curva ROC. A análise da curva ROC foi recentemente usada como um teste de adequação de modelo nos campos da saúde e da demografia, etc, sendo a mesma considerada uma ferramenta estatística para avaliar a acurácia de um modelo.

3.6. CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN – MEIER

Os modelos de regressão que envolve sobrevivência são utilizados em diversas áreas da ciência, tanto em tecnologia com análise de durabilidade de seus componentes e dispositivos até na saúde, verificando a sobrevivência de determinado tipo de neoplasia em uso ao não de medicamentos, ou simplesmente verificando a curva de pessoas portadoras ou não daquela característica em relação ao tempo de sobrevivência ou óbito (ZHENG, 2019).

A estimação da função de sobrevivência de Kaplan – Meier, baseado no clássico trabalho Kaplan e Meier em 1958, não apresenta caráter previsão, mas oferece uma maneira de conhecer a curva da função de sobrevivência ao evento com base nos tempos durante a observação da amostra e na existência de dados censurados (FAVERO, 2015).

A ocorrência do evento é considerada como falha, por isso o risco de ocorrência do evento é a função da taxa de falha. E entende-se como dado censurado a não ocorrência daquele evento até aquele instante de tempo (FAVERO, 2015).

Os valores existentes em uma função de sobrevivência denotam a probabilidade de sobrevivência em relação ao tempo de monitoramento maiores que t , então:

$$S = \sum_{j=t_0}^t (n_j - e_j | n_j),$$

onde:

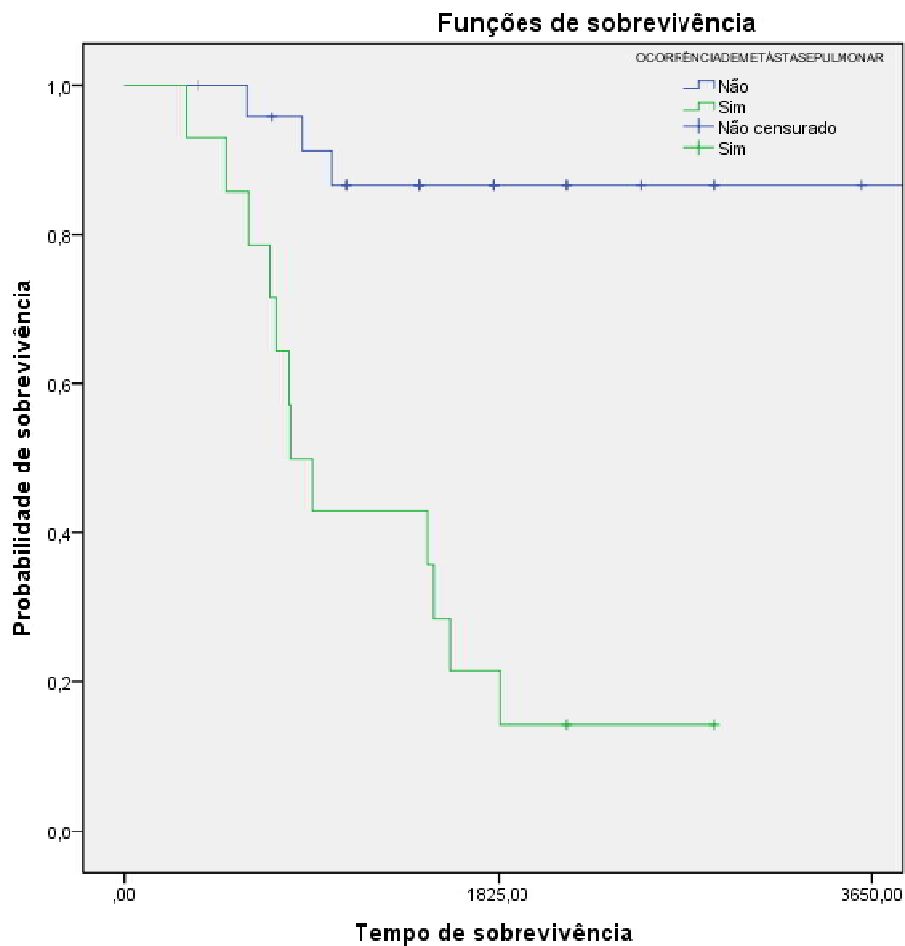
n_j = número de observações que não apresentaram evento ou censura até o início do tempo t ;

e_j representa o número de eventos que ocorrem para estas observações com tempo igual a t (COLOSIMO, 2020).

Através das observações e o tempo, constrói-se uma curva da função da sobrevivência ao evento onde o eixo X corresponde ao tempo e o eixo Y a probabilidade de sobrevivência ao evento (COLOSIMO, 2020).

As curvas de Kaplan – Meier (Gráfico 1) tendem a ser de degraus descendentes devido a probabilidade de sobrevivência diminuir ao longo do tempo (FAVERO, 2015).

Gráfico 1. Exemplo de Curva de Kaplan – Meier com a presença de Metástase pulmonar ou não na amostra de uma pesquisa realizada com adolescentes.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

3.7 REGRESSÃO DE COX

Baseado em modelo de sobrevivência de um trabalho realizado por Cox 1972, com o objetivo de se verificar como se comporta a função de sobrevivência ao evento a partir das características de variáveis preditoras tanto qualitativas como quantitativas, o modelo Cox é uma extensão natural do Kaplan – Meier, porém com características de regressão (FAVERO, 2015).

O modelo de cox é um modelo semiparamétrico onde sua função de taxa de falha é definida por duas componentes: uma não paramétrica que é uma função não negativa no tempo e uma função paramétrica que possui uma forma multiplicativa $\exp\{X'\beta\}$, onde β é o vetor de parâmetros das covariáveis ou variáveis explicativas do modelo. Podemos descrever a taxa de falha em função das variáveis explicativas de acordo com a expressão:

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)},$$

onde: $h_0(t)$ representa o risco basal para um tempo t , corresponde ao risco de ocorrência do evento em t para uma determinada observação i , quando todas as variáveis explicativas apresentarem valores iguais a zero. β_s são os parâmetros estimados de cada variável independente e X_j são as variáveis explicativas tanto qualitativas como quantitativas (FAVERO, 2015).

A expressão pode ser escrita com base logarítmica perfazendo – a com base na função de sobrevivência:

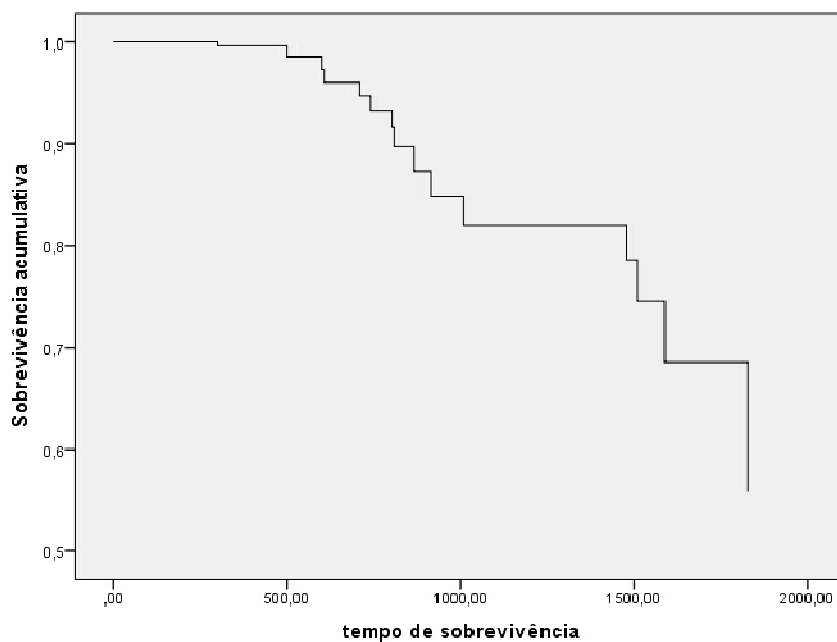
$$S(t) = S_0 i(t) e^{-(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

Onde $S_0(t)$ corresponde a função de sobrevivência basal para um determinado tempo t , está relacionada a probabilidade de sobrevivência ao evento em t para uma determinada observação i , quando todas as variáveis independentes representarem valores iguais a zero (FAVERO, 2015).

O principal pressuposto do modelo de Cox é que as taxas de falhas entre indivíduos são proporcionais durante todo o período de acompanhamento. Caso essa suposição não seja satisfeita, a estimação do modelo pode apresentar graves vícios na estimação dos coeficientes do modelo. Outro pressuposto do modelo é a independência entre as observações amostrais.

O modelo de regressão de Cox é um modelo semiparamétrico, estima as funções de sobrevivência basal $S_0(t)$ e de risco basal $H_0(t)$ onde estas funções apresentam distribuições desconhecidas, mas os parâmetros βs são estimados de forma paramétrica, por meio de máxima verossimilhança parcial visando eliminar a componente não paramétrica da função de verossimilhança parcial. (FAVERO, 2015).

Gráfico 2. Exemplo de Curva Modelo Cox de amostragem com variáveis relacionadas a crianças e adolescentes com Metástase Pulmonar presente.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Após a estimação do modelo, é realizada inferência sobre os parâmetros estimados das covariáveis do modelo que pode ser feita a partir das estatísticas de teste de Wald, do teste da razão de verossimilhança e do teste escore.

O teste Long-Rank é um teste X^2 que tem por função verificar a existência de diferenças significantes entre as curvas das funções de sobrevivência ao evento para os diferentes grupos. A hipótese H_0 = Curvas de distribuição são idênticas e a hipótese H_1 = Curvas possuem distribuições diferentes. O p-valor acima de 0.05 demonstra uma diferença nas curvas de sobrevivência mostrando-se adequadas para o resultado final (ZHENG, 2019).

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de pesquisa Coorte retrospectiva, documental, observacional. Teve como finalidade observar os fatos de maneira como ocorreram na realidade. Dados foram colhidos referentes aos elementos observados e depois analisados. Segundo Chehuen Neto (2012), em um delineamento tipo coorte retrospectivo, não há demanda de uso de altos recursos financeiros e podem ser realizados em um médio espaço de tempo. Os pontos negativos são os eventos que já foram realizados fazendo com que o pesquisador observe o início e fim, sem conseguir intervir na amostra. Além do que os dados podem ser incompletos, não confiáveis ou sem acurácia necessária ao estudo (CHEHUEN NETO, 2012).

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período entre julho e novembro 2022 utilizando dados secundários, de origem do setor de arquivo médico e prontuários do Hospital Napoleão Laureano, referência em câncer na Paraíba, localizado em João Pessoa, Paraíba, Brasil. Longitude 7°14'30" de Latitude Sul / 34°58'36" de Longitude Oeste e 7°03'18" de Latitude Sul / 34°47'36" de Longitude Oeste.

O setor que fora utilizado para a coleta de dados inclui: Setor de Tecido Conectivo, área de arquivo médico.

Para ter acesso aos dados institucionais e dos participantes da pesquisa, além de dispor de infraestrutura necessária para a garantia sigilo e anonimato dos participantes e dos pesquisadores da pesquisa foi emitido um Termo de Anuência e de Corresponsabilidade, assinado pelo pesquisador responsável e entregue ao diretor do Hospital, permitindo assim a realização da pesquisa.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população da amostra consistiu em 63 prontuários que tiveram o diagnóstico anatomopatológico de Osteossarcoma atendidos naquele hospital no intervalo de 2010 a 2021. Esta patologia específica, a amostra é composta da própria população no período do estudo. Apesar de raro, conseguimos um valor relativamente alto, mas justifica-se devido o Hospital neste período, ser o único lugar de tratamento dessa patologia no estado.

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CrITÉrios de inclusão são todos os prontuários dos pacientes com o diagnóstico de Osteossarcoma no esqueleto axial ou apendicular, atendidos no Hospital Napoleão Laureano no período de 2010 a 2021.

CrITÉrios de exclusão foram todos os prontuários que não apresentaram o diagnóstico anatomopatológico de Osteossarcoma no esqueleto axial e apendicular ou prontuários que não continham dados precisos ou legíveis no período citado.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os aspectos ticos da pesquisa foram norteados por diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Brasil, em vigor no País. A pesquisa possui autorização do Comitê de tica e Pesquisa sob CAAE número 61215022.7.0000.5188.

As informações obtidas e os resultados das análises serão divulgados para os meios científicos, respeitando sempre o sigilo da identificação dos participantes.

4.6 INSTRUMENTO E COLETA DOS DADOS

Para a realização da coleta de dados, foi utilizado um instrumento em forma de formulário preenchido, após análise de prontuários onde os crterios de inclusão da pesquisa foram satisfeitos.

As variáveis explicativas que foram anotadas de acordo com os prontuários de pacientes com Osteossarcoma no Hospital Napoleão Laureano e registradas em tabela própria de Excel, tiveram como aspectos:

- i) Idade: anotando a idade dos pacientes de maneira numérica não categorizando os dados;
- ii) Sexo biológico: considerando o sexo masculino como 0 e o feminino como 1;
- iii) Escolaridade: analisando pacientes que relataram ensino fundamental incompleto os categorizando como 0. Não Alfabetizado; 1. Fundamental completo; 2. Ensino médio incompleto; 3. Médio completo; 4. Superior incompleto; 5. Superior completo;
- iv) Tipo de tumor: será categorizado como sendo de acordo com o subtipo histológico do Osteossarcoma de acordo com a WHO (World Health Organization) sendo o subtipo 1. Telangiectásico; 2. Fibrossarcoma, 3. Central clássico; 4. Parosteal; 5. Condroblástico; 6. Osteoblástico. Todos foram colocados em ordem de coleta nos prontuários de acordo com o relatório final do anatomopatológico do próprio hospital;
- v) Localização: considerando a localização o local específico do osso e o osso em si foram tabulados de acordo com os seguintes números: Úmero proximal 1; Úmero diáfise 2; Úmero distal 3; Ossos do antebraço 4; Íliaco 5; Fêmur proximal 6; Fêmur diáfise 2; Fêmur distal 3; tíbia proximal 4; Tíbia diáfise 5; Tíbia distal 6; Fíbula proximal 7; Fíbula diáfise 8 e Fíbula distal 9. Todos foram registrados de acordo com a localização final em cada prontuário tanto em suas descrições cirúrgicas e anatomopatológicos finais;
- vi) Índice de HUVOS: trata-se conforme mencionado nos conceitos fundamentais, grau de necrose tumoral após a quimioterapia neoadjuvante, esse grau de destruição consegue ser mensurado no pós-operatório onde a equipe de patologistas avaliam quanto de destruição do todo foi efetiva. Classifica-se como HUVOS I quando não houve necrose tumoral pela quimioterapia, II quando houve resposta parcial com mais de 50 % de necrose, III necrose mais que 90% com tumor viável presente e por fim tipo IV quando há necrose completa sem evidência de tumor viável (VIEIRA, 2016). Foram coletados dos prontuários as informações do

anatomopatológico final pós-operatório tabulando o Índice de acordo com o número correspondente sendo I o número 1, II o 2, III o 3 e por fim HUVOS IV 4;

- vii) Tipo de cirurgia: foi tabulada de acordo com a cirurgia que fora realizada e registrada em prontuário se houvera ou não preservação do membro, dando valores como 0 - Não preservação do membro ,1 - Preservação do membro e 2 - Tratamento não cirúrgico. Através de recolhimento de informações de acordo com os registros de descrição cirúrgica;
- viii) Metástase pulmonar: também foram analisadas em prontuário as classificando em presença destas metástases a primeira consulta ou durante o período analisado como 1 e Ausência das mesmas como 0;
- ix) Tempo do início dos sintomas: foram analisados de acordo com as informações anotadas nos prontuários em meses;
- x) Tempo de chegada até o ambulatório de oncologia ortopédica, foram analisados de acordo com a informação em prontuário em meses;
- xi) Nível de Fosfatase Alcalina sérica no sangue à primeira coleta: foram anotados os valores de fosfatase alcalina pré quimioterapia com o valor numérico do laboratório anexado nos prontuários;
- xii) Maior diâmetro final do Tumor pós cirurgia: foram anotados os valores do maior diâmetro tumoral e centímetros de acordo com as informações dos prontuários contidos no relatório de anatomopatologia pós cirúrgica.

Tabela 1. Variáveis independentes.

VARIÁVEIS INDEPENDENTES

SEXO

IDADE

LOCALIZAÇÃO

TIPO HISTOLÓGICO

TEMPO DE INÍCIO DOS SINTOMAS

ESCOLARIDADE

TEMPO ATENDIMENTO AMBULATÓRIO

ÍNDICE DE HUVOS

FOSFATASE ALCALINA SÉRICA

TIPO DE CIRURGIA

OCORRÊNCIA DE METASTASE PULMONAR

MAIOR DIÂMETRO DO TUMOR PÓS-QUIMIOTERAPIA

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Inicialmente, as variáveis explicativas passaram por uma análise exploratória de dados seguida de uma investigação para verificar a ausência de multicolinearidade. Após a verificação foi realizada uma regressão logística binária para avaliar a significância das possíveis covariáveis preditoras para o evento óbito. O modelo de regressão logística foi estimado e todos os testes foram realizados ao nível de significância de 0,01 e 0,05.

O modelo foi analisado de acordo com o coeficiente de determinação $PseudoR^2$ explicando a variabilidade dos dados. Foi analisado também, o Teste de adequacidade do modelo, teste global, F-Snedecor ou ANOVA, onde fora rejeitada a hipótese nula de acordo com o p-valor da amostra em um nível de significância abaixo de 0,01.

A significância das variáveis explicativas foram analisadas, assim como também foi analisada a Razão das Chances (OddsRatio) em conjunto com seus intervalos de confiança de 95%, verificando as chances de cada variável que está de acordo com o modelo proposto.

E por fim, constatou se a variável teve positividade ou negatividade em sua magnitude, fazendo com que o seu acréscimo foi o acréscimo da resposta óbito ou se seu decréscimo foi o aumento da sobrevivência.

Também fora analisado a curva de sobrevivência de Kaplan e Meier onde se conseguiram duas curvas relacionadas à função de sobrevivência de pacientes portadores de metástase ao tempo do período em 5 anos.

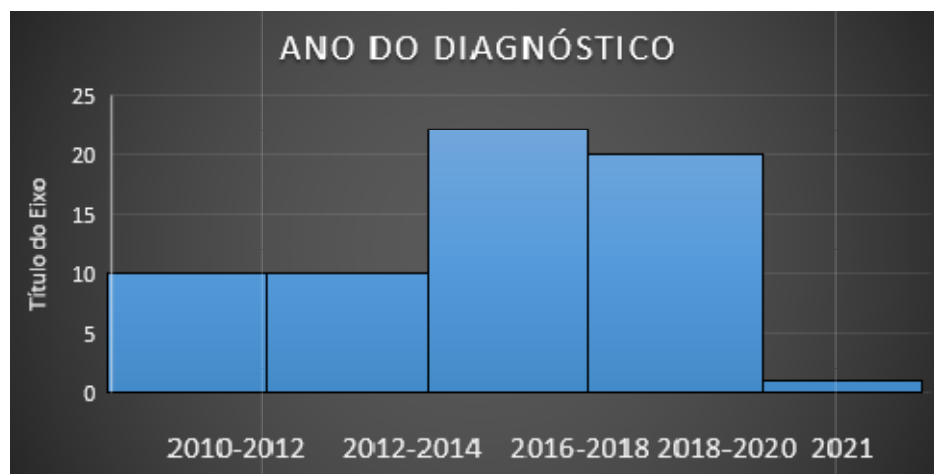
A Regressão de Cox também foi obtida considerando um P-valor menor que 0,01 verificando a influência das variáveis preditivas no tempo em 5 anos. Todos esses dados foram confrontados com o consenso da literatura nacional e mundial e discutidos suas concordâncias e discrepâncias que porventura ocorreram.

Ao final do trabalho foi feita uma análise dos modelos estimados visando prever, de acordo com os dados colhidos no Hospital de Câncer Paraibano, se o paciente possui maior ou menor chance de sobrevivência.

5. RESULTADOS

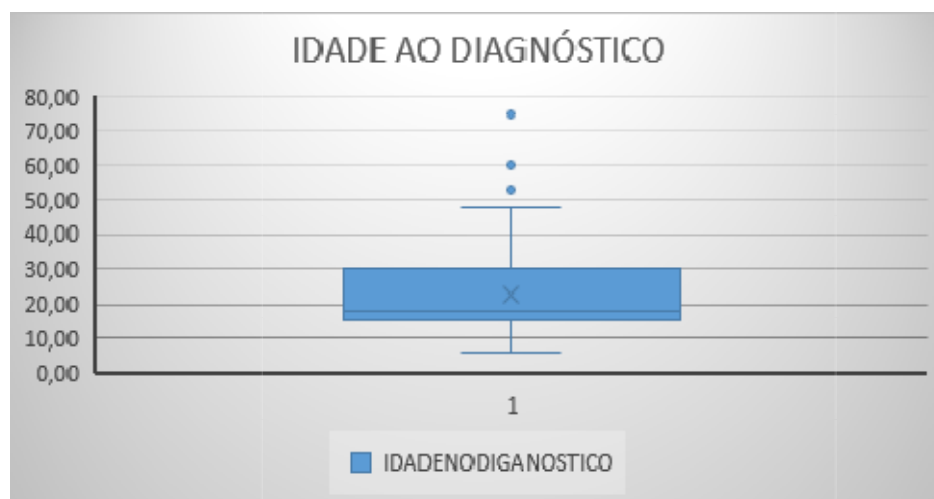
Ao todo foram analisados 63 prontuários no período de 2010 a 2021 (Gráfico 3), todos foram incluídos devido ao diagnóstico histopatológico de Osteossarcoma. A média de idade desta amostra foi de 23 anos, variando de 06 até 75 anos. Maioria do sexo masculino com 63,5% (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 3. Número de prontuários em relação ao ano do diagnóstico.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

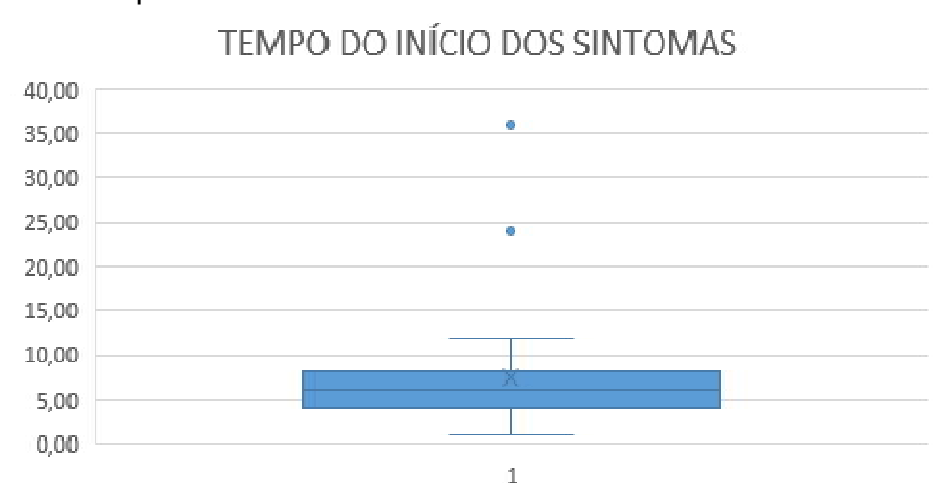
Gráfico 4. Idade ao diagnóstico.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

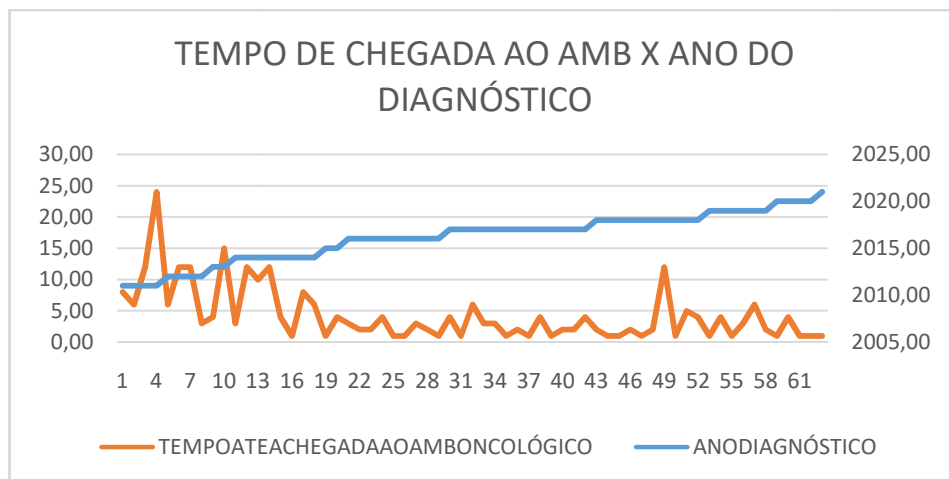
Com relação ao tempo de início dos sintomas, a média foi de 7,5 meses e o tempo que durou até o primeiro atendimento oncológico em média foi de 4,32, variando de 1 mês até 2 anos de espera (Gráficos 5 e 6).

Gráfico 5. Tempo do início dos sintomas.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

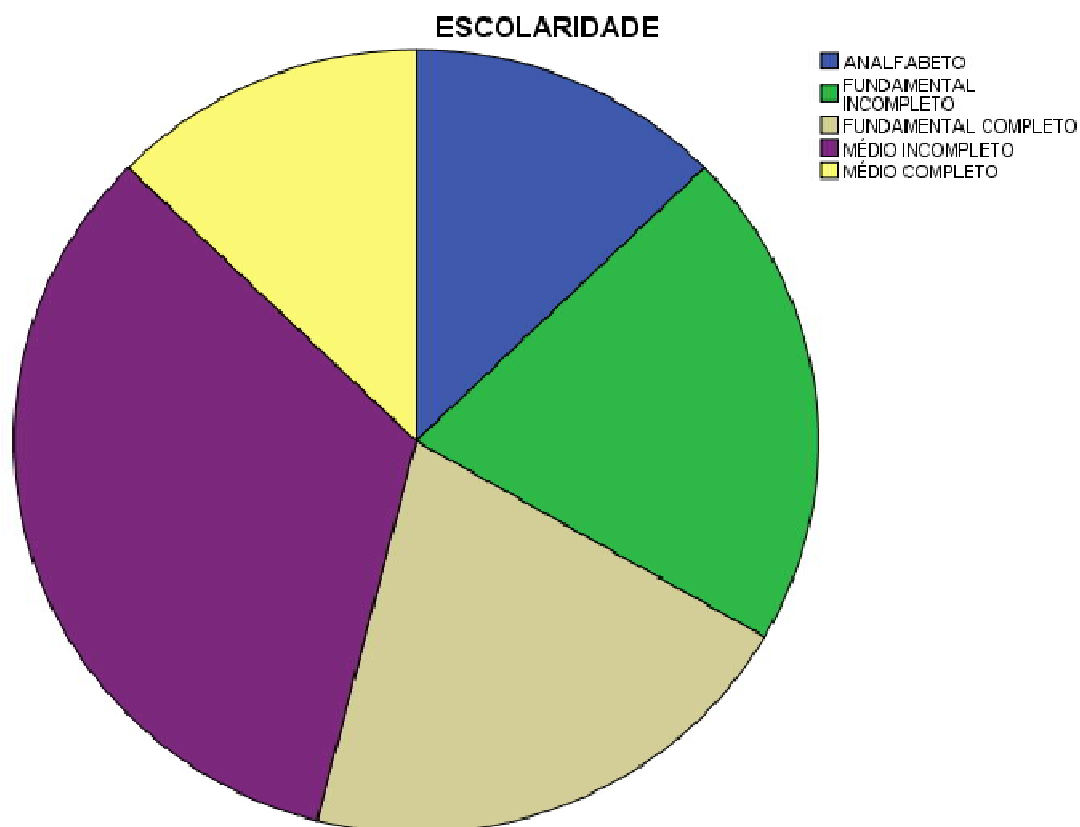
Gráfico 6. Tempo de chegada ao ambulatório em relação ao ano do diagnóstico.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Em relação a escolaridade, o Ensino Médio incompleto foi o mais frequente (Gráfico 7).

Gráfico 7. Escolaridade inicial dos portadores de Osteossarcoma.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A localização mais freqüente foi em regiões ao redor do joelho em 63% dos casos, ou seja, no fêmur distal e tíbia proximal e terceiro local foi o úmero proximal. Como apresentado na tabela 2, o subtipo histológico em 49,2% é o Osteossarcoma central clássico. Tumores maiores que 8 cm corresponderam em mais de 64% dos casos, variando entre 1 e 14 cm. Outra variável preditora analisada como independente foi a dosagem de Fosfatase Alcalina sérica que correspondeu uma média inicial de 599 U/L com um intervalo entre 88-1827 U/L.

Outra variável analisada para a amostra de 63 pacientes foi o Índice de Huvos, o qual mostrou um empate em sua porcentagem, onde os valores I e IV se mostraram com 30,2% dos casos cada.

Tabela 2. Variáveis analisadas e medidas estatísticas.

Variáveis	Estatísticas
Sexo - frequência	
Masculino	40
Feminino	23
Idade - Média	23 anos
Tamanho do Tumor (em cm) – Média	8,62
Dosagem de Fosfatase Alcalina – Média	598,81
Índice de Huvos – frequência percentual	
I	30,20%
II	25,40%
III	14,30%
IV	30,20%
Cirurgia Realizada – frequência percentual	
Amputação/Desarticulação	39,70%
Manutenção do Membro	60,30%
Histologia – frequência percentual	
OS Central Clássico	49,20%
Telangiectásico	15,90%
Início dos Sintomas (Em meses) – Média	7,47
Tempo do Primeiro Atendimento (Em meses) – Média	4,32
Presença de Metástase Pulmonar – frequência percentual	41,30%

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

O tipo de cirurgia realizada também fora considerada como uma variável independente categórica, sendo as amputações de quaisquer técnicas o valor 1 e as diversas técnicas de manutenção do membro o valor 2. Em nosso estudo verificou-se um predomínio de cirurgias conservadoras do membro em um total 60,3% dos casos.

Metástase pulmonar, associada fortemente ao prognóstico do paciente. Em nosso estudo mostra-se um predomínio de pacientes que não apresentaram essa complicação com 58,7% não metastáticos, fazendo um total de 29 pacientes.

Os resultados obtidos na ferramenta RStudio, seguiram inicialmente de uma regressão linear, para verificar se as variáveis possuem colinearidade, caso possuísem, a Regressão não preencheria um requisito inicial importante. Após a análise, considerando as variáveis independentes já descritas, os resultados

confirmaram que os coeficientes apresentaram um teste VF abaixo de 10.0 e tolerância acima de 0,1, confirmando a ausência de multicolinearidade (Tabela 3).

Tabela 3. Verificação de multicolinearidade

Preditores	Tolerância	Vif
Sexo	0,760	1,316
Idade	0,711	1,406
Tamanho do tumor	0,796	1,257
Tempo início sintomas	0,891	1,122
Tempo 1 atendimento	0,917	1,091
Huvos	0,776	1,257
Fosfatase alcalina	0,579	1,726
Metástase pulmonar	0,572	1,749
Tipo de cirurgia	0,831	1,204
Histologia	0,832	1,202
Localização	0,888	1,127

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Em seguida foi realizada uma regressão logística binária para verificar se as variáveis investigadas podem ser consideradas preditoras para o desfecho Óbito nos pacientes portadores de osteossarcoma no presente estudo, a fim de construir um modelo matemático probabilístico para este fim (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 4. Estatísticas e testes do modelo de regressão logística para estimar risco de óbito por osteossarcoma

Qui-Quadrado	gl	P-valor
46,149	2	,000
Verossimilhança log-2	R ² Cox - Snell	R ² Nagelkerke
40,790	0,519	0,694
HL Quiquadrado	gl	P-valor
7,462	8	0,488

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

O modelo construído, foi considerado adequado com significância melhor do que sem predictor algum, [$X^2(2) = 46,149$; $p < 0.01$; R^2 Nagelkerke = 0,694].

Os previsores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (OR= 1,004; IC 95%= 1,001 – 1,006) e a presença de Metástase Pulmonar (OR= 26,958; IC95%= 4,847 – 149,931), apresentado a seguir na Tabela 5. As outras variáveis foram consideradas não significativas, e portanto não são previsoras para estimar a probabilidade de óbito por osteossarcoma.

A curva ROC identificou que o ponto de corte igual a 0,5 foi o que apresentou melhor acurácia do modelo, tendo como 88,9%, tabela 6.

Tabela 5. Regressão Logística para Estimar o Risco de Óbito por Osteossarcoma

Preditores	Beta	E.P.	Wald	g.l.	P-valor	Exp(B)	L.Inf	L.Sup
Fosfatase Alcalina	0,00	0,00	8,93	1	0,00	1,00	1,00	1,01
Metástase Pulmonar	3,29	0,88	14,16	1	0,00	26,96	4,85	149,93
Constante	-3,67	0,93	15,68	1	0,00	0,03		

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Tabela 6. Matriz de Confusão da Regressão Logística para Estimar o Risco de Óbito por Osteossarcoma

Óbito observado	Óbito predito		Percentual
	Não	Sim	
Não	31	3	91,20
Sim	4	25	86,20
Percentual	88,60	89,30	88,90

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Considerando o ponto de corte de 0,50, o modelo de acordo com a tabela de classificação apresenta uma acurácia de 88,9%. Construindo o modelo, a probabilidade de óbito em pacientes portadores de Osteossarcoma no período de 2010 a 2021, atendidos no Hospital Napoleão Laureano é:

$$P(\text{Óbito}) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,672 + 0,004 \text{Fosfatasealcalina} + ,294 \text{Metastasepulmonar})}}$$

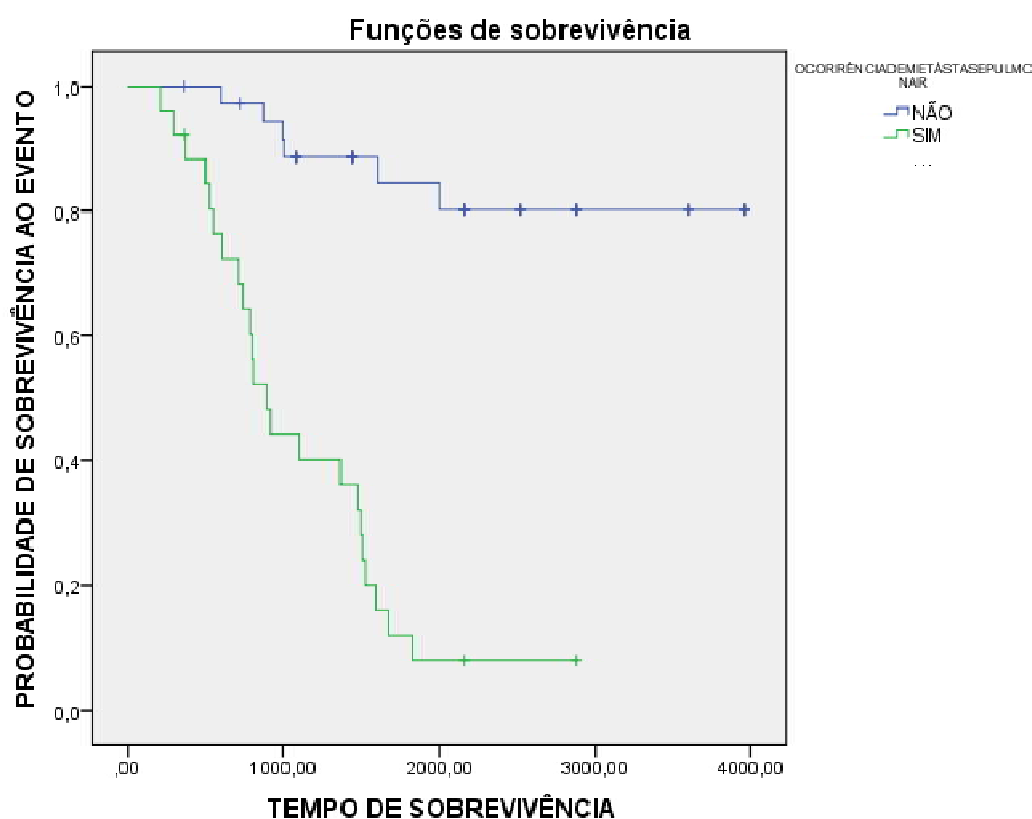
Os valores de FA são adicionados a fórmula em U/L e a presença ou ausência de acordo com a categorização 0 para ausência de metástase e 1 para sua presença. A constante foi significativa ao modelo, sendo incluída na equação.

Análise de sobrevivência também foi realizada através da confecção de procedimento de Kaplan – Meier elaborando uma curva da função de sobrevivência ao evento com base no tempo de sobrevivência.

A média para ocorrência de metástase pulmonar a um intervalo de confiança de 95% apresentou-se de 854,52 a 1396,32 dias. A mediana ao mesmo intervalo de confiança tem um limite inferior de 706,16 e um limite superior de 1073,83 dias.

O teste de Long-Rank $X^2(1) = 37,82$; P-Valor $< 0,01$. A curva de sobrevivência demonstra que após 5 anos, a taxa de sobrevivência de quem desenvolve metástase pulmonar é de aproximadamente 10%, (Gráfico 8).

Gráfico 8. Curva de Sobrevivência baseada no modelo Kaplan - Meier.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Uma forma de avaliar se as taxas de falhas entre indivíduos são proporcionais durante o período de acompanhamento é através do gráfico da função de sobrevivência. A função de sobrevivência segundo a covariável ocorrência de metástase pulmonar mostra que os riscos podem ser considerados aproximadamente proporcionais, pois o gráfico 8 mostra que não há interseção entre os grupos com e sem ocorrência de metástase pulmonar. Tendo em vista que esse requisito foi satisfeito, é possível estimar o modelo de regressão de Cox em seguida.

O modelo de regressão de Cox estimado é apresentado na tabela 7 a seguir, sendo considerado adequado, com significância melhor do que sem preditor algum, [$X^2(1) = 17,137$; $p < 0.01$].

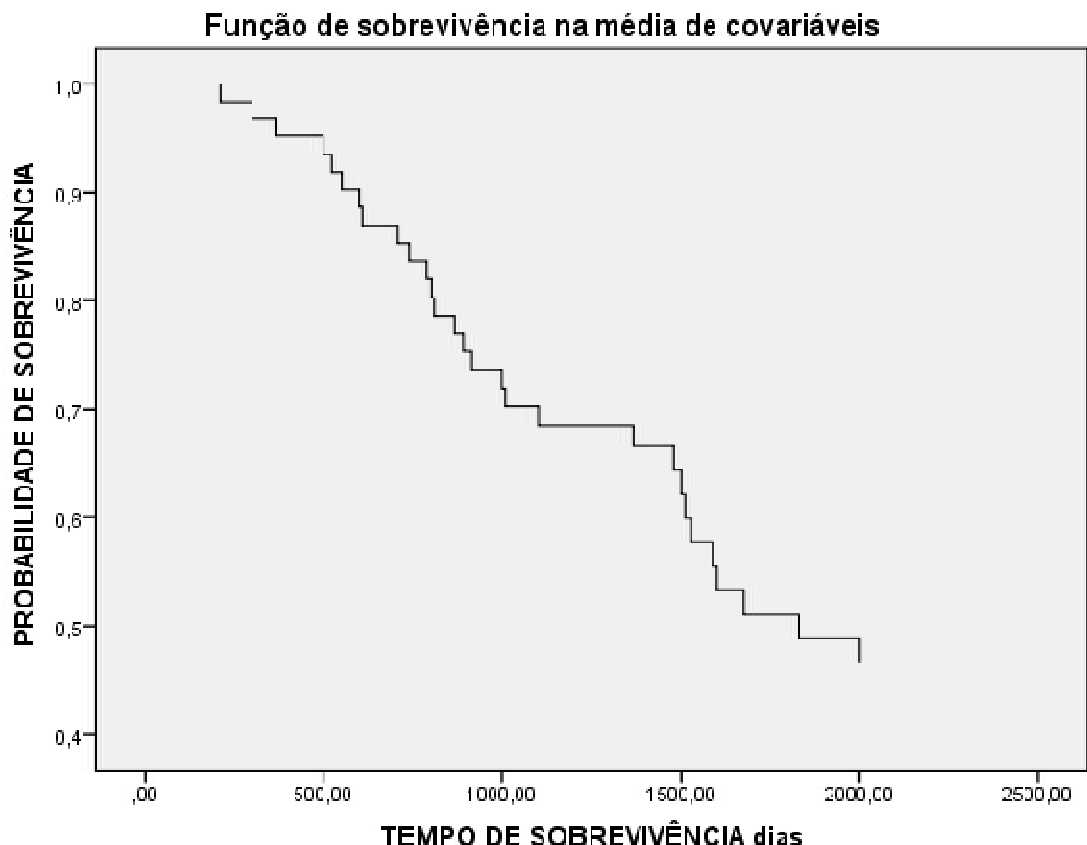
Tabela 7. Modelo de Regressão de Cox para a Sobrevivência de Pacientes com Osteossarcoma na Paraíba – 2010-2021

Preditores	Beta	E.P.	Wald	g.l.	P-valor	Exp(B)	L.Inf	L.Sup
Metástase Pulmonar	1,595	0,526	9,178	1	0,02	4,927	1,756	13,825
Fosfatase Alcalina	0,003	0,001	13,930	1	0,00	1,003	1,001	1,004

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

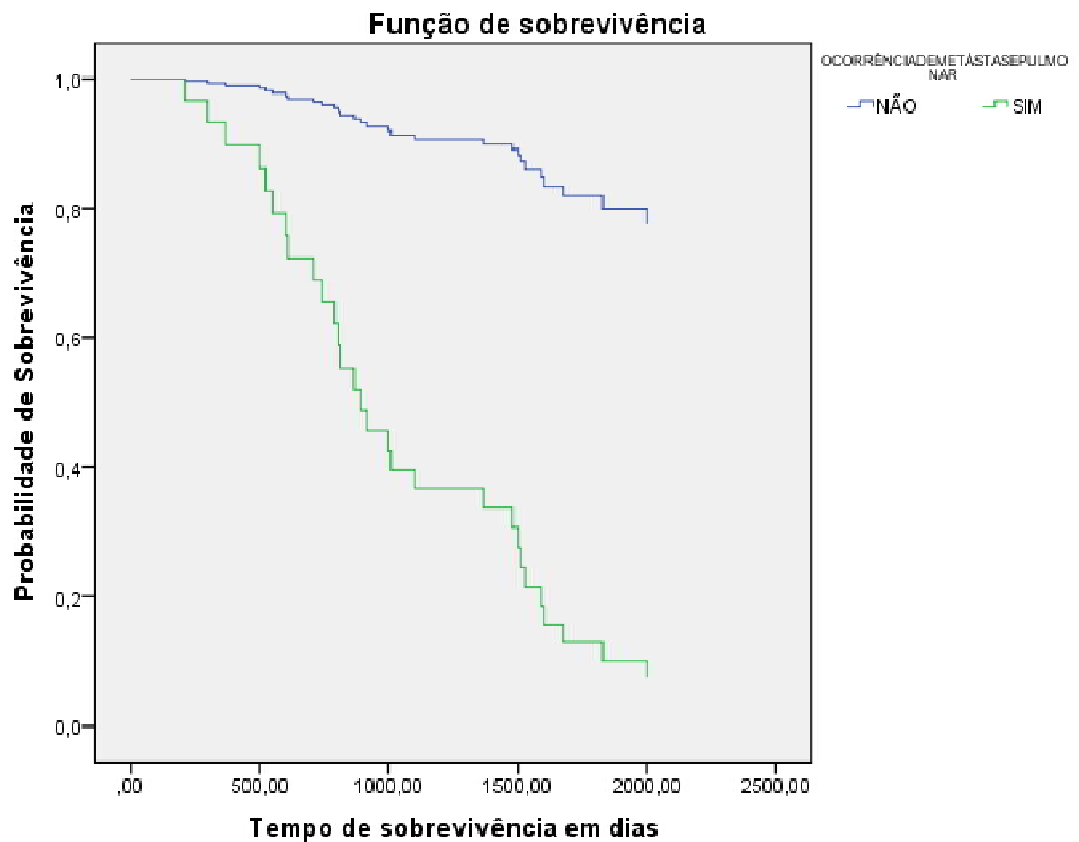
Os previsores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (HR= 1,003; IC 95%= 1,001 – 1,004) e a presença de Metástase Pulmonar (HR= 4,927; IC95%= 1,756 – 13,825), (Gráfico 9). As outras variáveis investigadas não entraram na equação por não serem significativas e, portanto não foram consideradas preditoras para sobrevivência de pacientes com osteossarcoma.

Gráfico 9. Curva de Sobrevivência do Modelo de Regressão de Cox.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Gráfico 10. Curvas de sobrevivência modelo Cox, segundo a Metástase Pulmonar.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A taxa de sobrevivência do modelo de Cox mostrou que em 5 anos os pacientes portadores de metástase pulmonar possuem uma sobrevida em torno de 48%, conforme pode ser observado no Gráfico 10.

6. DISCUSSÃO

Ao todo foram analisados 63 prontuários no período de 2010 a 2021, todos foram incluídos devido ao diagnóstico histopatológico de Osteossarcoma. A média de idade desta amostra foi de 23 anos, mostrando que não se diferencia dos estudos de meta-análise recentes referentes ao OS, que mostram predomínio das segundas e terceiras décadas de vida (SHI, 2020). Algumas revisões sistemáticas apresentam um comportamento bimodal com outro pico entre 70 e 80 anos, não observado neste estudo. Revisões sistemáticas associam o sexo masculino como o mais frequente na proporção de 3:2 (SHI, 2020), nosso estudo demonstrou uma predominância desse sexo em 63,5%.

O tempo de início dos sintomas 7,5 meses, tempo semelhante aos principais estudos recentes que mostram que nos EUA a sintomatologia relatada está em torno de 6 meses (TESTA, 2022).

A localização mais frequente fora em regiões ao redor do joelho, corroborando com as recentes revisões sistemáticas tem como resultado as mesmas características (SMELAND, 2019), apesar de locais como ossos chatos e esqueleto axial não terem sido reportados na amostra, deve ter havido prontuários não adequadamente arquivados ou corretamente preenchidos.

Como demonstrado na tabela 2, o subtipo histológico em 49,2% é o Osteossarcoma central clássico, o subtipo mais frequentemente estudado e descrito na literatura (TESTA, 2022).

Tumores maiores que 8 cm corresponderam em mais de 64% dos casos, talvez justificado pelo intervalo de atendimento após o diagnóstico que variou de 1 a 24 meses (média de 4,32 meses). Tempo suficiente para que subtipos agressivos, como o Central Clássico tornem-se de maiores tamanhos (TESTA, 2020). O OSC apesar de mais frequente não se associa com o pior prognóstico, este sendo o OS Condroblástico (LI, 2022).

Outra variável analisada como independente, foi a dosagem de fosfatase alcalina no sangue no primeiro atendimento, onde a literatura demonstra existir alguma relação do seu valor com o prognóstico e na resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, valores de 40 U/L e 150 U/L estão dentro da faixa normal (BALMANT, 2018). Os níveis encontrados no estudo demonstram uma média de 599 U/L, com intervalo entre 88-1827 U/L.

Índice de Huvos, trata-se de resposta a quimioterapia neoadjuvante, o índice em si demonstra o quanto de necrose tumoral as medicações foram capazes de produzir, assumindo valores de I a IV (ZHENG, 2019). A literatura associa que quanto mais próximo de 99 a 100% de necrose, ou seja HUVOS IV, apresenta a um melhor prognóstico (LI, 2018). A amostra de 63 pacientes mostrou o índice de Huvos em um empate com porcentagem de 30,2% cada, valores I e IV.

O tipo de cirurgia realizada também foi considerado como variável independente categórica, sendo as amputações de quaisquer técnicas o valor 1 e as diversas técnicas de manutenção do membro o valor 2. Em nosso estudo verificou-se um predomínio de cirurgias conservadoras do membro em um total 60,3% dos casos, alguns estudos de revisão sistemática (SMELAND, 2019), provaram que as técnicas atuais de conservar o membro ao invés de amputar, não diminuíram a sobrevida, ao contrário, alguns já associam uma melhora (LUETKE, 2014). Já em estudos recentes de revisões sistemáticas mostraram pior prognóstico em pacientes submetidos a amputação (SHI, 2020). Trata-se de tema ainda polêmico e de valia como variável, principalmente em amostras do Nordeste brasileiro onde há necessidade de mais estudos específicos acerca do assunto.

Metástase pulmonar, também associada ao prognóstico do paciente, demonstrando uma diminuição da sobrevida à medida que o paciente desenvolve esta característica ou até mesmo já se apresentando a primeira consulta (ZHENG, 2019), (SHI, 2020), (LI, 2022). Em nosso estudo mostra-se um predomínio de pacientes que não apresentaram essa complicação com 58,7% não metastáticos.

Os previsores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (OR= 1,004; IC 95%= 1,001 – 1,006) e a presença de Metástase Pulmonar (OR= 26,958; IC95%= 4,847 – 149,931). As outras variáveis não entraram na equação, portanto não são previsoras desta amostra.

A dosagem de FA segundo nosso modelo, responde por um aumento de 1,004 vez de acréscimo em relação ao óbito, demonstrando que os pacientes da amostra que se apresentaram com valores acima do normal previsto, tinham uma maior probabilidade de ir a óbito do que um paciente que não apresentava esta característica, corroborando com os dados de grandes revisões sistemáticas que a associam uma maior mortalidade e também como valor no acompanhamento do tratamento quimioterápico neoadjuvante (XU, 2018), (SHI, 2020), (LI, 2022).

Já a variável preditora metástase pulmonar corresponde a um acréscimo de 26,95 vezes ao óbito quando presente, tornando-se um importante fator no que diz respeito a sobrevivência nesse primeiro modelo de regressão binária. A literatura tradicionalmente já associa a presença desse fator a baixa da sobrevivência ao longo dos anos, tornando-se este um desafio para tratamento e prognóstico em 5 anos (SMELAND, 2019). Recente estudo associando a metástase pulmonar a sua sobrevivência demonstra que o risco foi de 3,52 de ir a óbito em 5 anos (LI, 2022).

O modelo de probabilidade de óbito em pacientes portadores de Osteossarcoma no período de 2010 a 2021, atendidos no Hospital Napoleão Laureano apresenta-se como:

$$P(\text{Óbito}) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,672 + 0,004 \text{ Fosfatase alcalina} + 3,294 \text{ Metastase pulmonar})}}$$

Significando que, de acordo com a tabela 6 de classificação a um ponto de corte de 0,5, que o modelo acerta em 88,9% a um I.C. 95%.

O modelo de sobrevivência Cox construído, foi considerado adequado, com significância melhor do que sem predictor algum, [$\chi^2(1) = 17,137$; $p < 0.01$].

Novamente a dosagem de FA corrobora como fator de pior prognóstico contribuindo com 1,003 vez com a sobrevivência em 5 anos. O fato é que a FA se associa ao prognóstico, mas hoje é relacionada também como importante indicador de resposta ao tratamento quimioterápico (TESTA, 2022). A avaliação inicial de qualquer paciente com suspeita de OS, precisa incluir este exame laboratorial sob pena de não haver um fator importante na avaliação de uso de novas terapias testadas contra o OS, principalmente os redicivantes (DING, 2020).

Taxa de sobrevivência após o modelo de Cox mostrou que em 5 anos os pacientes portadores de metástase pulmonar possuem uma sobrevida em torno de 48%, em 1 ano em torno de 95% e em 6 meses de 100% (tabela 8). Os dados mostram que em relação à sobrevivência há sim dependência com o fato de o paciente apresentar ou desenvolver a metástase ao longo do tempo. Segundo revisão recente da literatura, o tempo de sobrevivência em pacientes portadores de metástase pulmonar atualmente é de 20% quando o número de metástases ultrapassa nódulos pulmonares e em torno de 50% em 5 anos quando a metástase é única (LI; ZHANG, 2018).

Tabela 8. Tabela de Sobrevivência em 6 meses, 1,2 e 5 anos.

Tempo	Sobrevivência
6 meses	100%
1 ano	95%
2 anos	85%
5 anos	48%

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Realizado também o modelo segundo trabalho de Kaplan – Meier onde verificou-se uma curva de taxa de sobrevivência em função da ausência ou presença de metástase ao intervalo de 5 anos. A curva demonstra uma queda na sobrevivência significativa para em torno de 10%, muito menor que o valor apresentado na Regressão de Cox e compatível com dados na literatura (LI; ZHANG, 2018).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metástase pulmonar demonstra-se um importante divisor de águas tanto na literatura mundial como em nossa amostragem paraibana. Outros fatores associados a piores prognósticos como tamanho do tumor acima de 8 cm, índice de Huvos entre I e II, cirurgias mais agressivas como amputações e desarticulações, tipo histológico do tumor como o OS condroblástico, idade e sexo não se apresentaram estatisticamente significante nesta amostra, talvez pelo número de prontuários eleitos terem sido pequeno até pelo caráter raro da doença em relação a outras neoplasias (TESTA, 2022).

Outra característica ou variável categórica analisada diz respeito à escolaridade dos pacientes, apresentando um predomínio de prontuários associados a um ensino médio incompleto, o que mostra que a população estudada na Paraíba é jovem atingindo a segunda e terceira décadas, corroborando com a literatura nacional (BALMANT et al., 2018).

Tema que possui grandes desafios para ciência médica, o desconhecimento da própria disciplina, as vezes negligenciada pelos próprios médicos generalistas pertencentes a atenção primária, leva a erros de diagnóstico e até o desenvolvimento precoce de complicações por tentativas infrutíferas de abordagem do tumor por sugerir hipóteses diagnósticas equivocadas como abscessos e alergias (DONATO, 2019).

A população de nossa amostra reflete que os dados locais não se diferem de dados nacionais e internacionais, demonstrado que nossa genética populacional aparenta não diminuir ou aumentar a incidência do Osteossarcoma.

Estudos futuros com pacientes selecionados em populações maiores podem apresentar maiores esclarecimentos dos resultados obtidos nesse estudo na Paraíba, durante o período 2010-2021. Estudos com esse raro tumor não podem ser realizados esporadicamente devido a limitações no tamanho da amostra, de modo que os autores desse trabalho sugerem a continuidade desse estudo ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2017**. Atlanta, Ga. American Cancer Society; 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/about/key-statistics.html>. Acesso em: 6 ago. 2.
- BALMANT, N. V.; DE PAULA SILVA, N. O.; SANTOS, M. Delays in the health care system for children, adolescents, and young adults with bone tumors in Brazil. **J Pediatr**, 2018. .
- CARRLE, D.; BIELACK, S S. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. **Int Orthop**. 2006;30(6):445-51.
- CASTRO, H.C.; RIBEIRO, K.C.B.; BRUNIERA P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **RevBras Ortop**. 2008;43(4):108-15.
- CASTRO, J.; SILVA, C.; BARROSO, K.; LOPES, J. Características clínicas e epidemiológicas do paciente adolescente portador de osteossarcoma. **Acta Fisiátrica**, v. 21, n. 3, p. 117-120, 9 set. 2014.
- CAVALCANTE, L.; VALENTE, A.; CARNEIRO, D.; GUEDES, V. “Osteossarcoma”: um artigo de revisão. **Revista Patologia Tocantins**. V. 4, n. 01. 2017.
- CHEHUEN NETO, J. A. **Metodologia da pesquisa científica da graduação à pós-graduação**. Curitiba: CRV, 2012.
- CHEN L, YU L, LI X, TIAN Z, LIN X. **Value of CT Radiomics and Clinical Features in Predicting Bone Metastases in Patients with NSCLC**. **Contrast Media Mol Imaging**. 2022; 2022:7642511. Published 2022 Aug 22. doi:10.1155/2022/7642511.
- CHEN, X. *et al*. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. **Cell Rep**, v. 7, p. 104–112, 2014. Disponível em: DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.003 Acesso em 02 março 2019.
- COLDING-RASMUSSEN, Thomas et al. Survival and prognostic factors at time of diagnosis in high-grade appendicular osteosarcoma: a 21 year single institution evaluation from east Denmark. **Acta oncologica**, v. 57, n. 3, p. 420-425, 2018.
- DE OLIVEIRA, MAX MOURA et al. **Children and adolescents câncer incidence, mortality and survival a population-based study in Midwest of Brazil**. **CancerEpidemiology**, v. 68, p. 101795, 2020.
- DING, W. Z. et al. **A meta-analysis of prognostic factors of osteosarcoma**. **EurRev Med PharmacolSci**, v. 24, n. 8, p. 4103-4112, 2020.
- DONATO, J. et al. **Fratura em osso patológico / Fracture in a pathological bone**. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 27–33, 2019.

ESMO, BONE. Sarcomas: ESMO **Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:113-23.

FÁVERO, Luiz Paulo Lopes et al. **Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões**. Rio de Janeiro: Elsevier. Acesso em: 14 out. 2022.

FIELD, A. **Descobrendo a estatística usando o SPSS**. 2ª ed. Porto Alegre 2009.

HUANG, A.J.; KATTAPURAM, S.V. Musculoskeletal neoplasms: biopsy and intervention. **Radiol Clin North Am**. 2011;49(6):1287-305.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>>. Acesso em 27 set. 2018, 16:42:28.

KLEIN, M.J.; SIEGAL, G.P. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. **Am J Clin Pathol**. 2006;125(4):555-81.

LI, W.; ZHANG, S. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases. **JBUON**. 2018;23(5):1500-1504. Disponível: <https://jbuon.com/archive/23-5-1500.pdf>. Acesso em: 16 de nov. 2022.

LI, W.*et al*. A tool for predicting overall survival in patients with Ewing sarcoma: a multicenter retrospective study. **BMC Cancer**. 2022;22(1). doi:10.1186/s12885-022-09796-7.

LUETKE, A. et al. **Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state-of-the-art review**. Cancer Treatment Reviews. 2014;40(4):523–32.

MARTINS, Helena TG *et al*. Who cares for adolescents and young adults with cancer in Brazil? **Jornal de Pediatria**, v. 94, p. 440-445, 2018.

MAVROGENIS, A.F *et al*. State-of-the-art approach for bone sarcomas. **Eur J Orthop Surg Traumatol**. 2014;25(1):5-15.

MAVROGENIS, A.F.; ABATI, C.N.; ROMAGNOLI, C.; RUGGIERI, P. Similar Survival but Better Function for Patients after Limb Salvage versus Amputation for Distal Tibia Osteosarcoma. **Clinical Orthopaedics and Related Research**. 2012;470(6):1735-48.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. TABNET. DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>. Acesso em 02 março 2019.

MORAIS, J. D. Síndrome metabólica em adolescentes matriculados na rede pública de ensino em João Pessoa: modelo para suporte à tomada de decisão, 2015. 89. Dissertação (Mestrado em Modelos de Decisão e Saúde) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

MUSCOLO, D. LUIS *et al*. Actualización em osteosarcoma. **Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 74, n.1, p.86101, 2009.

Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?Script=sci_arttext&pid185274342009000100015&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 17 set. 2022.

SAITO, R.; LANA M.; MEDRANO R., CHAMMAS, R., **Fundamentos da Oncologia Molecular**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

SHI, JIAQI *et al.* Risk factors for metastasis and poor prognosis of Ewing sarcoma: a population based study. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 1, 2020. Disponível em: <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-020-01607-8>. Acesso em: 17 out. 2022.

SMELAND, S., *et al.* Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. **Eur J Cancer**. 2019; 109:36-50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027

TESTA, STEFANO *et al.* A Retrospective Comparative Analysis of Outcomes and Prognostic Factors in Adult and Pediatric Patients with Osteosarcoma. **Current Oncology**, v. 28, n. 6, p. 5304–5317, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/28/6/443/htm>. Acesso em: 6 nov. 2022.

XU, H., *et al.* Genetic and clonal dissection of osteosarcoma progression and lung metastasis. **International Journal of Cancer**, v. 143, n. 5, p. 1134-1142, 2018.

ZHENG, J, *et al.* Relationship between red cell distribution width and prognosis of patients with osteosarcoma. **Biosci Rep**. 2019;39(12):BSR20192590. doi:10.1042/BSR20192590

ANEXO

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de fenômenos não mensuráveis diretamente na área de saúde, associação entre clínica e epidemiologia em pacientes portadores de Osteossarcoma em Hospital de Cancer Paraibano.

Pesquisador: ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61215022.7.0000.5188

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.626.682

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um protocolo de pesquisa aplicada, explicativa, com abordagem quantitativa e ambiente de coleta de dados em campo, que tem como origem programa de Pós- graduação em Modelos de Decisão em Saúde de nível mestrado pertencente ao Centro de Ciências Exatas e Natureza da Universidade Federal da Paraíba, do aluno ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA, sob orientação do professor doutor José Carlos Leite Júnior.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a associação entre as características clínicas e epidemiológicas com os desfechos de morte ou sobrevivência em pacientes com Osteossarcoma em um serviço de referência para Oncologia na Paraíba, utilizando métodos estatísticos de regressão paramétricos.

Objetivo Secundário:

- Identificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de Osteossarcoma em hospital oncológico de referência;
- Analisar as 12 variáveis relacionadas ao tumor associando com a sobrevivência ou não dos pacientes no período de ao menos 1 ano de evolução.

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer: 5.626.682

•Usar Ferramentas estatísticas de Regressão paramétricos para amostragem dessas variáveis e ,através dessa ferramenta, desenvolver métodos para previsão para variável resposta (sobrevivência).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A presente pesquisa oferecerá sim riscos, considerados “mínimos” aos pesquisadores, no que condiz a extravio do prontuário, prontuários que estejam ilegíveis. Usaremos os números para realizar cálculos em modelos de regressão estatísticos.

Benefícios:

Os benefícios deste projeto sobrevirão sobre a prática dos profissionais de saúde em geral, tendo em vista que contribuirá para a identificação e análise do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos com essa patologia e outras patologias raras, pois servirá como possível sugestão quanto ao uso de modelos de regressão paramétricos associados ao câncer ósseo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Pesquisa aplicada, explicativa, com abordagem quantitativa e ambiente de coleta de dados em campo. Será uma pesquisa documental observacional com temporalidade transversal e componente analítico. Tem como finalidade observar os fatos de maneira como ocorrem na realidade e também coletar dados referentes aos elementos observados e depois analisá-los. Inicialmente os dados amostrais referente as variáveis explicativas colhidas em pacientes com Osteossarcoma como idade, sexo, escolaridade, tipo de tumor, localização, índice de HUVOS, tipo de cirurgia e presença ou ausência de metástase pulmonar passarão por uma análise exploratória de dados buscando descrever quais variáveis que compõem a modelagem.

Em seguida será modelada a relação entre o desfecho após um ano de cirurgia e os preditores (variáveis explicativas ou de covariáveis) através do modelo de regressão logística. O modelo de regressão logística da pesquisa é definido como: onde a variável resposta dicotômica assume os valores 1 – óbito; 0 – sobreviveu e variáveis explicativas descritas anteriormente. Todos os testes serão realizados com nível de significância de 0.01 e 0.05 (valores do alfa). As medidas de ajuste para validar a regressão em questão serão: Ajuste R2, teste global, testes significância, sinal dos preditores e magnitude.

Os dados quantitativos da pesquisa serão analisados através do programa SPSS versão STATISTICS

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer: 5.626.682

28.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados tempestivamente. A dispensa do TCLE foi justificada adequadamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante das exigências éticas e legais para pesquisas com seres humanos, somos de parecer favorável à execução do presente protocolo de pesquisa, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1770050.pdf	02/08/2022 21:26:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodomestrado2.pdf	02/08/2022 21:24:21	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
Outros	coletadedados.pdf	02/08/2022 21:18:44	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
Outros	Aprovacaodoprojetoufpb2.pdf	02/08/2022 21:14:14	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	01/08/2022 21:06:49	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle2.pdf	01/08/2022 20:38:30	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer: 5.626.682

Orçamento	orcamento.pdf	01/08/2022 20:27:13	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartasdeanuencia.pdf	01/08/2022 20:11:11	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	01/08/2022 20:05:39	ANDRÉ LUIS LOPES GOMES DE SIQUEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 06 de Setembro de 2022

Assinado por:

Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br