



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

**MODELOS ESTATÍSTICOS PARA A OCORRÊNCIA DE MUCOSITE  
ORAL GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS  
DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Isabella Lima Arrais Ribeiro

**João Pessoa/PB  
2015**

**ISABELLA LIMA ARRAIS RIBEIRO**

**MODELOS ESTATÍSTICOS PARA A OCORRÊNCIA DE MUCOSITE  
ORAL GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS  
DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Modelos de Decisão e Saúde – Nível Doutorado, do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como requisito regulamentar para obtenção do título de doutor.

**Linha de Pesquisa:** Modelos em Saúde

**Orientadores:**

Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença  
Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto

**João Pessoa/PB  
2015**

R484m Ribeiro, Isabella Lima Arrais.

Modelos preditivos para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos durante o tratamento quimioterápico / Isabella Lima Arrais Ribeiro – João Pessoa, 2015.

168f.

Orientadores: Ana Maria Gondim Valença, Eufrásio de Andrade Lima Neto.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN

1. Saúde – Modelos de decisão. 2. Mucosite oral. 3. Modelos preditivos. 4. Pacientes pediátricos – Tratamento quimioterápico.

UFPB/BC

CDU: 614(043)

**ISABELLA LIMA ARRAIS RIBEIRO**

**MODELOS ESTATÍSTICOS PARA A OCORRÊNCIA DE MUCOSITE  
ORAL GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS  
DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

João Pessoa,

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença  
Orientadora - UFPB

---

Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto  
Orientador - UFPB

---

Prof. Dr. Ulisses Umbelino dos Anjos  
Membro Interno - UFPB

---

Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan  
Membro Externo - UFPB

---

Profa. Dra. Simone Alves Souza  
Membro Externo - UFPB

---

Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka  
Membro Externo - UEPB

## DEDICO ESSA TESE

A **Deus**. Por ter trilhado os caminhos que me levaram a conviver com os melhores Mestres. Por ter me dado força para encarar o desafio de lutar pela vida junto às crianças e adolescentes oncológicos.

Ao meu pai, **Francisco Américo Arrais Ribeiro**, por ter dedicado a maior parte de sua vida para me permitir estudar.

À minha mãe, **Raimunda Rosângela Viana de Lima Ribeiro**, pela dedicação, pelas orações, pensamentos positivos e, principalmente, pelo incentivo diante de todas as dificuldades.

Às minhas irmãs, **Gabriella Lima Arrais Ribeiro** e **Júllia Lima Arrais Ribeiro**, pelo companheirismo de todos esses anos.

À **Clélio Veríssimo de Almeida Vêras**, meu amor, por ter me mostrado esse Programa de Pós-Graduação, me fazendo enxergar a ampla possibilidade dentro de um programa interdisciplinar e por me dizer sempre que eu conseguiria chegar até aqui.

A **todos os pacientes** com os quais pude conviver nos últimos 4 anos. Por terem me permitido sentir parte de seus momentos de dor e de alegrias. Por terem me deixado cuidar, dentro dos meus conhecimentos e técnicas, podendo vê-los melhorar e voltar a sorrir. Por me fazerem repensar valores e me ensinarem a ter sempre fé.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À profa. **Ana Maria Gondim Valença**, por todo o aprendizado e crescimento proporcionados. Pela atenção, incentivo e cuidado com os trabalhos que me propus a desenvolver. Por ter sido fundamental para que eu chegasse até aqui. Muito obrigada por tudo!

Ao prof. **Eufrásio de Andrade Lima Neto**, pela paciência com o meu processo de aprendizagem em uma nova área do conhecimento. Por acreditar na interdisciplinaridade. Por ter abraçado o meu estudo durante a construção dessa tese, me guiando quanto aos métodos para a geração de um conhecimento que pode contribuir para melhorar a vida de pacientes pediátricos oncológicos.

Ao **Grupo de Pesquisa em Odontopediatria e Clínica Integrada (GPOCI)**, em especial a **TODOS os integrantes do Núcleo de Estudos em Odontopediatria (NEO)**, pelas contribuições com esse e com os demais estudos que desenvolvi durante os últimos anos.

## AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal da Paraíba**, por ter proporcionado a minha formação acadêmica, desde a graduação.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde**, pela oportunidade de um novo aprendizado.

Ao **Hospital Napoleão Laureano**, por me permitir entrar todos os dias para cuidar e realizar o meu estudo junto às crianças e adolescentes.

À equipe de **médicos**, aos **enfermeiros**, aos **assistentes sociais** e às **secretárias** do Hospital Napoleão Laureano. Pela dedicação no cuidado aos pacientes.

À **Claudinha**, assistente social do Hospital Napoleão Laureano, por sempre estar por perto nas horas em que eu precisei conversar sobre as novas experiências vivenciadas dentro do hospital e pelo carinho e atenção com que sempre me tratou. Pela dedicação, acolhimento e amor para com todos os pacientes e seus familiares.

Ao prof. **Paulo Rogério Ferreti Bonan**, pela dedicação à pesquisa científica e por ter me acompanhado no Hospital Napoleão Laureano.

## **MEMÓRIAS PÓSTUMAS**

Aos anjos que cumpriram as suas missões na terra e que passaram por  
provações únicas e se foram tão jovens.



## RESUMO

A mucosite oral severa ou grave se constitui em uma condição que, frequentemente, acomete crianças e adolescentes em tratamento quimioterápico. Esse estudo objetivou a construção de modelos estatísticos para o surgimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos, a partir de variáveis próprias do paciente e relacionadas ao regime de tratamento quimioterápico, de forma a orientar a tomada de decisão em saúde bucal na prevenção de agravos à mucosa oral durante a quimioterapia. Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, observacional, onde a mucosite oral foi monitorada durante o tratamento quimioterápico de 105 crianças e adolescentes assistidos no Hospital Napoleão Laureano entre abril de 2013 e julho de 2015. Avaliou-se, mediante regressão logística binária múltipla, a associação de diferentes variáveis à ocorrência de mucosite oral grave (MOG), de acordo com a identificação indicada pelo *Oral Assessment Guide* (OAG) modificado, em 10 diferentes períodos de avaliação, a partir do início da quimioterapia. As análises foram realizadas pelo método de *backward*, no *software* R (3.1.3), adotando-se um nível de significância de 5%. Ao longo das 10 semanas consecutivas de avaliação, observou-se que: na 1ª semana de quimioterapia, ser do sexo feminino (OR=5,84), de cor de pele negra (OR=14,85), bem como estar tomando quimioterápicos da classe dos Antimetabólitos (OR=3,52), a depender do aumento do tempo após a administração dos fármacos (OR=1,13), constituíram fatores de risco para a ocorrência de MOG, ao passo que, na 2ª semana, o risco esteve associado ao fato de a criança/adolescente ser de cor de pele negra (OR=3,53). Na 3ª semana, ser do grupo sanguíneo tipo B (OR=4,19) constituiu um fator de risco, enquanto que o aumento da creatinina no sangue, um fator de proteção (OR=0,67). Na 4ª semana, tempo desde a última quimioterapia constituiu um fator de proteção (OR=0,92), assim como na 8ª semana (OR=0,93). Na 5ª semana de quimioterapia, o uso de quimioterápicos da classe dos Produtos naturais (OR=0,19) foi considerado um fator de proteção, enquanto que o aumento no número de plaquetas (OR=1,04) foi considerado um fator de risco. Na 6ª semana, tanto os quimioterápicos do tipo Antimetabólitos (OR=5,80), quanto o aumento de leucócitos (OR=1,06) e da creatinina no sangue (OR=1,60) foram considerados fatores de risco, assim como também o aumento da creatinina no 7º período de avaliação (OR=1,46). Para as 8 primeiras semanas de quimioterapia de pacientes pediátricos oncológicos foi possível a construção de modelos preditivos para a ocorrência de mucosite oral grave a partir de variáveis próprias do paciente e relacionadas ao regime de tratamento quimioterápico. Concluiu-se que, fatores próprios do paciente, como ser do sexo feminino, de cor de pele negra, do grupo sanguíneo tipo B e com aumento no nível sanguíneo de creatinina estiveram relacionados à maior chance de os pacientes apresentarem a MOG. Já quanto ao tratamento, as maiores chances de desenvolvimento do MOG estiveram relacionadas ao uso de quimioterápicos da classe dos Antimetabólitos.

**Palavras-chave:** mucosite oral, quimioterapia, câncer.

## ABSTRACT

Severe oral mucositis constitutes a condition that often affects children and adolescents undergoing chemotherapy. This study aimed to construct statistical models for onset of severe oral mucositis in cancer pediatric patients from own variables of the patient and related to chemotherapy treatment regimen in order to guide the oral health decision making in disease prevention the oral mucosa during chemotherapy. This is a longitudinal, prospective and observational study, where oral mucositis was monitored during chemotherapy in 105 children and adolescents assisted in Napoleão Laureano Hospital between april 2013 and july 2015. It was evaluated by multiple regression binary logistic the association of different variables to the occurrence of severe oral mucositis (MOG) in accordance with the identification indicated by Oral Assessment Guide (OAG) modified in 10 different evaluation periods from the start of chemotherapy. Analyses were performed by the backward method, the R (3.1.3) software, adopting a 5% significance level. Over the 10 consecutive weeks of evaluation, it was observed that: in the 1st week of chemotherapy, being female (OR = 5.84), black skin color (OR=14.85) as well as be taking chemotherapy the class of antimetabolites (OR = 3.52), depending on the increase of time after drug administration (OR=1.13), were risk factors for the occurrence of MOG, whereas in the 2nd week, risk was associated with the fact that the child / adolescent be black skin color (OR=3.53). In the 3rd week, be blood group type B (OR=4.19) was a risk factor, while the increase in blood creatinine, a protective factor (OR = 0.67).In the 4th week, time since last chemotherapy was a protective factor (OR=0.92), as well as 8 weeks (OR=0.93). On the 5th week of chemotherapy, the use of chemotherapeutic agents from the class of natural products (OR=0.19) was considered a protective factor, while the increase in the number of platelets (OR=1.04) was considered a risk factor. In the 6th week, so chemotherapy Antimetabolites type (OR=5.80), and the increase of leukocytes (OR=1.06) and blood creatinine (OR=1.60) were considered risk factors, as well as also the increase of creatinine 7 review period (OR=1.46). For the first 8 weeks of chemotherapy pediatric cancer patients was possible to build predictive models for the occurrence of severe oral mucositis from the patient's own variables and related to chemotherapy treatment regimen. It was concluded that own patient factors such as being female, color black skin, blood group type B and increase in blood creatinine level were associated with increased odds of patients presenting to MOG. As for the treatment, the more likely development of MOG were related to chemotherapy class of Antimetabolites.

**Keywords:** oral mucositis, chemotherapy, cancer.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Representação de um gráfico de obtenção da curva ROC.....	78
<b>Figura 2 -</b>	Número de pacientes incluídos no estudo e que foram avaliados durante todo o segmento de avaliação, com os respectivos motivos das perdas de segmento.....	82
<b>Figura 3 -</b>	Paciente, sexo feminino, 4 anos de idade, com todos os sítios da mucosa oral avaliados pelo OAG em condições de normalidade (todos os sítios recebem o valor "1" para o OAG e o código "0" (sem mucosite oral grave), no presente estudo).....	89
<b>Figura 4 -</b>	Paciente, sexo feminino, 7 anos de idade, com redução do fluxo salivar e alterações moderadas na pele do lábio e na mucosa jugal, sendo todas essas características quantificadas como "2" pelo OAG e recebendo o código "0" (sem mucosite oral grave), no presente estudo.....	90
<b>Figura 5 -</b>	Paciente, sexo feminino, 14 anos de idade, com ulcerações em pele e mucosa labial quantificadas como "3" pelo OAG e recebendo o código "1" (com mucosite oral grave), no presente estudo.....	91
<b>Figura 6 -</b>	Curva ROC e modelo para o 1º período de avaliação.....	115
<b>Figura 7 -</b>	Curva ROC e modelo para o 2º período de avaliação.....	117
<b>Figura 8 -</b>	Curva ROC e modelo para o 3º período de avaliação.....	118
<b>Figura 9 -</b>	Curva ROC e modelo para o 4º período de avaliação.....	120
<b>Figura 10</b>	Curva ROC e modelo para o 5º período de avaliação.....	121
<b>Figura 11</b>	Curva ROC e modelo para o 5º período de avaliação com novo ponto de corte definido.....	122
<b>Figura 12</b>	Curva ROC e modelo para o 6º período de avaliação.....	124
<b>Figura 13</b>	Curva ROC e modelo para o 7º período de avaliação.....	127
<b>Figura 14</b>	Curva ROC e modelo para o 8º período de avaliação.....	128

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1 -</b>	Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes com Leucemia na Infância.....	32
<b>Quadro 2 -</b>	Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com alto risco de recaída.....	33
<b>Quadro 3 -</b>	Classificação geral e tipos de medicações antineoplásicas.....	43
<b>Quadro 4 -</b>	Principais fármacos e efeitos colaterais observados a médio e longo prazo em crianças submetidas a tratamento quimioterápico antineoplásico.....	47
<b>Quadro 5 -</b>	Fatores associados à mucosite oral em crianças e adolescentes.....	54
<b>Quadro 6 -</b>	Síntese dos estudos selecionados sobre as complicações orais em crianças e adolescentes sob tratamento quimioterápico.....	56
<b>Quadro 7 -</b>	Matriz de classificação.....	77
<b>Quadro 8 -</b>	Qualidade de discriminação de um modelo logístico, a partir da área sob a curva ROC.....	78
<b>Quadro 9 -</b>	OAG para monitoramento da saúde oral de pacientes em quimioterapia.....	86
<b>Quadro 10 -</b>	OAG validado para crianças e pessoas jovens.....	87
<b>Quadro 11 -</b>	OAG modificado.....	88
<b>Quadro 12 -</b>	Valores obtidos para o cálculo de Kappa, na verificação de concordância interexaminador, e as respectivas avaliações.....	92
<b>Quadro 13 -</b>	Variáveis independentes incluídas no modelo múltiplo quando significantes na análise univariada.....	93
<b>Quadro 14 -</b>	Variáveis que obtiveram um p-valor menor ou igual a 0,30 na análise univariada por regressão logística binária e entraram nas análises múltiplas para cada um dos períodos de avaliação.....	109
<b>Quadro 15 -</b>	Resultados para a análise por regressão logística binária múltipla.....	111

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos pacientes quanto à doença de base. João Pessoa/PB, 2015.....	97
<b>Tabela 2</b> - Distribuição quanto ao acometimento por mucosite oral grave e tipo de quimioterápico administrado, nos diferentes períodos de avaliação (n=105). João Pessoa/PB, 2015.....	99
<b>Tabela 3</b> - Valores de Deviance, Qui-Quadrado de referência e da área sob a curva ROC para os testes diagnósticos dos modelos finais de regressão logística binária.....	114

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	20
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER INFANTIL.....	20
2.2	CLASSIFICAÇÃO DOS CÂNCERES INFANTIS.....	25
2.3	ETIOLOGIA DO CÂNCER PEDIÁTRICO.....	26
2.4	TRATAMENTO DO CÂNCER EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS.....	29
2.4.1	Linfomas.....	29
2.4.2	Leucemia.....	31
2.4.3	Retinoblastoma.....	37
2.4.4	Tumores abdominais.....	37
2.4.5	Tumores ósseos malignos.....	38
2.4.6	Sarcomas de partes moles.....	40
2.4.7	Tumores de Células Germinativas.....	41
2.4.8	Neoplasias do Sistema Nervoso Central.....	41
2.5	QUIMIOTERAPIA.....	41
2.6	COMPLICAÇÕES ORAIS DECORRENTES DA QUIMIOTERAPIA.....	49
2.6.1	Complicações orais durante o tratamento antineoplásico.....	51
2.7	ATENÇÃO MULTIDISCIPLINAR AO PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO.....	63
2.8	ATENÇÃO ODONTOLÓGICA AO PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO.....	65
2.9	MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIO.....	68
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	79
3.1	GERAL.....	79
3.2	ESPECÍFICOS.....	79
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	80
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	80
4.2	LOCALIZAÇÃO ESPACIAL DO ESTUDO.....	80
4.3	AMOSTRA.....	80

<b>4.3.1 Critérios de inclusão</b> .....	81
<b>4.3.2 Critérios de exclusão</b> .....	81
4.4 DESENHO DO ESTUDO.....	82
4.5 COLETA DE DADOS.....	83
<b>4.5.1 Instrumentos e materiais</b> .....	83
<b>4.5.2 Coleta de informações sobre a quimioterapia administrada aos pacientes</b> .....	83
<b>4.5.3 Condições de avaliação</b> .....	84
<b>4.5.4 Períodos de avaliação</b> .....	84
<b>4.5.5 OAG (Oral Assessment Guide)</b> .....	85
4.6 CALIBRAÇÃO.....	91
4.7 ANÁLISE DOS DADOS.....	92
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	96
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	131
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	132
<b>Apêndice A - Variáveis avaliadas no estudo</b> .....	148
<b>Apêndice B - Análises descritivas para as variáveis estudadas</b> .....	151
<b>Anexo 1 - Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos</b> .....	166
<b>Anexo 2 - Oral Assessment Guide (OAG) modificado</b> .....	167

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas apresentam uma alta incidência e constituem uma das principais causas de morbi/mortalidade no Brasil e no mundo (BRASIL, 2014). Da mesma forma, o câncer que acomete crianças e adolescentes (0-19 anos) possui uma incidência anual de cerca de 120 casos a cada 1 milhão de habitantes brancos e 98 casos por milhão de habitantes negros, sendo estimados 7 mil novos casos anualmente (BRASIL, 2010).

No Brasil, onde cerca de 38% da população encontra-se com idade abaixo dos 19 anos de idade (BRASIL, 2008), o câncer representa a segunda maior causa de mortalidade proporcional na faixa etária de 0 a 19 anos, para todas as regiões e, considerando a primeira causa de morte no país, que está relacionada a acidentes e situações de violência, constata-se que o câncer está em primeiro lugar como causa de morte por doenças, após 1 ano de idade, até o final da adolescência (BRASIL, 2012a).

Nos últimos anos, os significativos avanços na atenção ao recém-nascido, bem como o controle de enfermidades infecciosas e redução da desnutrição tiveram como resultado a considerável redução nos índices de mortalidade infantil. Dessa forma, o câncer infantil adquiriu uma maior importância e interesse por parte de gestores, tanto nos números de incidência, quanto nos de mortalidade; onde os registros de mortalidade devem levar em consideração não só os óbitos advindos da própria doença, como também os óbitos em decorrência dos tratamentos antineoplásicos (BRASIL, 2014). Esses fatos têm mudado o cenário da pesquisa científica e da investigação especializada, que, nos últimos anos, têm voltado a atenção a aumentar as chances de cura e melhorar a qualidade de vida desses pacientes diante das terapias antineoplásicas, entendendo a necessidade de se fortalecer a rede de cuidados em saúde para esses pacientes no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012a).

Considerada uma doença rara, quando comparado à incidência em adultos, o câncer em crianças e adolescentes corresponde de 1% a 3% de todos os tumores malignos no mundo. Esses cânceres têm, na sua maioria, curtos períodos de latência, sendo mais agressivos e de crescimento rápido, no entanto, respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico (BRASIL, 2014).



Dentre os principais tipos de neoplasias malignas em pacientes pediátricos pode-se destacar: as Leucemias, os tumores do sistema nervoso central, os linfomas, os Neuroblastomas, os tumores renais, os Retinoblastomas, os Osteossarcomas e sarcomas de partes moles (MAIA et al., 2010).

A Leucemia é considerada a doença de base mais prevalente em pacientes pediátricos; caracterizada pela produção incontrolável de leucócitos imaturos, com manifestações na cavidade oral importantes na elucidação do diagnóstico. O tratamento da doença em centros especializados tem um prognóstico favorável à cura em cerca de 77% dos casos (BARBOSA; RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010; HESPANHOL et al., 2010).

Cerca de 70% dos pacientes acometidos por neoplasias recebem quimioterapia antineoplásica no decorrer do tratamento (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002), e, isolada ou associada com cirurgia e/ou radioterapia constitui-se no principal recurso utilizado no tratamento de crianças oncológicas, consistindo no uso de fármacos injetáveis que provocam queda da imunidade, o que propicia o surgimento de uma série de alterações orais, que muitas vezes são desconhecidas pelo próprio paciente e seus familiares. Dessa forma, faz-se necessário o acompanhamento odontológico conjunto com o tratamento antineoplásico, possibilitando a prevenção e controle dessas alterações (KREUGER et al., 2009).

A quimioterapia é utilizada com o objetivo de destruir rapidamente as células malignas proliferativas; no entanto, possui o efeito colateral de afetar tecidos normais com altas taxas mitóticas como a mucosa oral, o trato gastrointestinal e o tecido hematopoiético. Dependendo do tipo, da dosagem e da frequência de administração dos agentes quimioterápicos, severas ou graves complicações na mucosa oral podem surgir (MOIZAN et al., 2010; SANTOS et al., 2010).

Sabe-se que os agentes quimioterápicos não são igualmente estomatotóxicos; e as medicações mais utilizadas para tratamento de neoplasias são: a Vincristina, o Taxol, o Citarabine, a Adriamicina, o 5-Fluorouracil, a Ciclofosfamida, a Cisplatina e o Metotrexato, sendo as quatro últimas as mais envolvidas com o surgimento das alterações na mucosa oral (SANDOVAL et al., 2003; SANTOS et al., 2010; ALBARRAN, 2012; CHENG et al., 2012).

As lesões da cavidade oral compreendem as mais frequentes complicações da quimioterapia antineoplásica em razão da alta sensibilidade dos tecidos bucais aos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. As alterações orais mais comuns

em crianças submetidas à quimioterapia são: mucosites; xerostomia; cárie rampante; doenças periodontais; infecções bacterianas, viróticas ou fúngicas e alterações na formação dos germes dentários nos casos de tratamento durante as fases da odontogênese (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002; SANTOS et al., 2010). Estudos têm mostrado que quanto mais jovens, maiores são as chances de a quimioterapia resultar em efeitos sobre a saúde oral dos pacientes (CHENG; CHANG; YUEN, 2004; COSTA et al., 2007; CHENG et al., 2011; RÍMULO et al., 2011). Tais manifestações orais podem levar a complicações sistêmicas importantes, interferindo na terapêutica médica (SANDOVAL et al., 2003; SANTOS et al., 2010).

Aproximadamente 15 dias após a sessão de quimioterapia, os pacientes costumam apresentar imunossupressão (CHENG et al., 2012). Diante disso, qualquer alteração periodontal, processos cariosos e focos de infecção odontogênica passam a constituir um grande risco ao desenvolvimento de outras infecções orais e sistêmicas, podendo comprometer a terapêutica (SANTOS et al., 2005).

Problemas orais em pacientes oncológicos costumam estar relacionados a fatores próprios do paciente e a fatores relacionados à terapia antineoplásica adotada. Os fatores relacionados ao paciente são: idade, diagnóstico e condição oral antes e durante a terapêutica. Já os fatores relacionados à terapia são: o tipo de droga quimioterápica, a dose e a frequência de administração da droga (VIEIRA; LOPES, 2006; CHENG et al., 2008; CHENG et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2013; MENDONÇA et al., 2015).

Além disso, a hospitalização das crianças em tratamento antineoplásico promove uma mudança na rotina de vida, alterando hábitos alimentares e horário de refeições, bem como o estresse relacionado ao tratamento; o que, associado ao fato de que a equipe de médicos e enfermeiros voltarem maior atenção ao tratamento das doenças que levaram a criança à hospitalização podem resultar em uma subvalorização dos cuidados em saúde bucal (CÁDIZ; URZÚA; CAMPBELL, 2011; SUNG et al., 2011).

Diante dessas informações, a atenção odontológica é de fundamental importância na promoção de saúde de pacientes pediátricos com câncer. A Odontologia, por meio de ações preventivas e de intervenção tem proporcionado aos pacientes em tratamento antineoplásico condições de saúde bucal favoráveis à boa nutrição e à redução do risco para infecções de diversas naturezas (BARBOSA;

RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010); tendo em vista que os problemas orais advindos da quimioterapia debilitam o estado de saúde geral dos pacientes, tornando-os menos responsivos ao tratamento, o que prolonga o tempo de hospitalização e os expõe a diversos tipos de regimes quimioterápicos, contribuindo para o aumento da morbidade e da mortalidade associadas principalmente às infecções (SKOLIN et al., 2006; ANIRUDHAN et al., 2008).

Assim, é necessário e relevante que seja desenvolvido um estudo sobre as complicações orais da terapia antineoplásica com uso de quimioterápicos em pacientes pediátricos oncológicos, bem como avaliar as possíveis associações entre o protocolo quimioterápico administrado e demais condições sistêmicas com a ocorrência de alterações na mucosa oral de crianças e adolescentes em tratamento, a fim de identificar fatores que possam vir a comprometer a saúde, bem como a qualidade de vida dos pacientes durante o período de tratamento, e, ainda, a avaliação de modelos preditivos para a ocorrência de lesões graves na mucosa oral, sendo essa a proposição do presente trabalho.

A exposição dos resultados desse estudo permite orientar a prática de atenção em saúde bucal para crianças e adolescentes em tratamento antineoplásico com uso de quimioterápicos, orientando a tomada de decisão frente à verificação dos fatores associados com a ocorrência de complicações graves como é o caso da mucosite oral grave ou mucosite oral severa.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Diante do tema abordado – Mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos --, realizou-se uma revisão na literatura sobre os principais estudos realizados, de forma a subsidiar a investigação proposta nesse trabalho de tese. Os assuntos foram divididos de acordo com a abordagem em tópicos temáticos, apresentados a seguir.

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER INFANTIL

Câncer é o termo utilizado para se referir a mais de 100 tipos diferentes de doenças, nas quais as células sofrem alterações genéticas, tendo em comum um crescimento desordenado de células anormais com grande potencial invasivo via circulação sanguínea e tecido linfático. Além disso, sua origem é multifatorial, podendo os fatores etiológicos atuarem em sequência ou em conjunto tanto na iniciação, quanto na promoção (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; BRASIL, 2014).

Os diversos tipos de cânceres se desenvolvem a partir de alterações moleculares que resultam da quebra da integridade funcional do ciclo celular, produzindo células tumorais. Tais alterações conferem à célula alterada habilidades responsáveis por modificações em seu comportamento, resultando em mudanças na fisiologia celular, que respondem pela biologia do câncer, onde uma célula normal adquire capacidades especiais que a torna independente das demais para a divisão celular (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). O crescimento desordenado, tido como maligno, tende a ser descontrolado e agressivo, com a formação de tumores e metástases, acometendo a funcionalidade dos órgãos envolvidos (SHIRLEY, 2002).

Na população mundial, a taxa de ocorrência de câncer na criança e no adolescente (de 0 a 19 anos) tem sido próxima à brasileira, configurando-se entre 1% e 3% de todos os tumores malignos, sendo considerada uma doença rara quando comparada às neoplasias que afetam os adultos. Em geral, a incidência total de tumores malignos na infância é maior no sexo masculino (BRASIL, 2012a).

No Brasil, para o ano de 2014, estimou-se a ocorrência de 394.450 casos novos de câncer. Como o percentual mediano dos tumores pediátricos observado nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP's) brasileiros encontra-se

próximo de 3%, estimou-se, portanto, a ocorrência de 11.840 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos. As regiões Sudeste e Nordeste apresentaram os maiores números de casos novos, 5.600 e 2.790, respectivamente, seguidas pelas regiões Sul (1.350 casos novos), Centro-Oeste (1.280 casos novos) e Norte (820 casos novos) (BRASIL, 2014).

O Brasil possui uma população jovemonde cerca de 38% dos brasileiros encontra-se abaixo dos 19 anos de idade segundo a projeção populacional estimada para o ano de 2012. As últimas informações disponíveis para a mortalidade mostram que, no ano de 2009, os óbitos por neoplasias, para a faixa etária de 1 a 19 anos, encontravam-se entre as dez primeiras causas de morte por doença no Brasil e, a partir dos 5 anos de idade, a morte por câncer corresponde à primeira causa de morte por doença em meninos e meninas (BRASIL, 2012b).

No ano de 2010, as taxas de mortalidade por câncer para a faixa etária de 0 a 19 anos em todo o país mostraram-se menores que para as demais faixas etárias, o que também foi verificado para o Estado da Paraíba, no mesmo período, sendo a maior taxa verificada para o sexo masculino, em todas as idades de 0 a 19 anos, e na faixa etária de 15 a 19 anos em ambos os sexos (BRASIL, 2012b).

Em todo o mundo a Leucemia é o tipo mais frequente de neoplasia maligna que acomete crianças e adolescentes, correspondendo a 25% até 35% de todos os tipos, sendo a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) a de maior ocorrência em crianças de 0 a 14 anos. Os linfomas correspondem ao segundo lugar em países em desenvolvimento e ao terceiro lugar em países desenvolvidos, ficando nesse último caso atrás dos Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), que possuem a principal ocorrência em crianças menores de 15 anos, com um pico na idade de 10 anos e, estima-se que cerca de 8% a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por esse grupo, sendo o mais frequente tumor sólido na faixa etária pediátrica (BRASIL, 2011; BRASIL, 2014).

Também acometem crianças e adolescentes o Neuroblastoma (tumor de células do sistema nervoso periférico, frequentemente de localização abdominal); o tumor de Willms (tipo de tumor renal); o Retinoblastoma (afeta a retina, fundo do olho); o tumor germinativo (das células que vão dar origem aos ovários ou aos testículos); o Osteossarcoma (tumor ósseo) e os sarcomas (tumores de partes moles), porém com menor frequência que os tipos já citados anteriormente (BRASIL, 2012a).

No Brasil, a incidência do câncer em crianças de 1 a 4 anos de idade, com base nos RCBP's, as Leucemias constituíram-se na maior ocorrência (31,6%); já para os adolescentes de 15 a 18 anos os Linfomas corresponderam a 35,6%; e, para os Tumores do SNC as faixas etárias de 1-4, 5-9, 10-14 apresentaram percentual médio semelhante de cerca de 26,0% de acometimento (BRASIL, 2008).

O percentual mediano dos tumores pediátricos observados nos RCBP's brasileiros encontra-se próximo de 3% e, em 2012, à exceção dos tumores da pele não melanoma, estima-se que ocorreram cerca de 11.530 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos (BRASIL, 2012a). Em relação às Leucemias, as estimativas de 2012 apontaram para todo o país uma incidência de 2.360 novos casos e, avaliando a mesma expectativa, no mesmo período, para a Região Nordeste, o percentual médio foi de 3,63% para o sexo masculino e de 3,13% para o feminino. No Estado da Paraíba, a incidência média foi de 4,27% no sexo masculino e de 3,74% no sexo feminino (BRASIL, 2011).

As características epidemiológicas de pacientes portadores de neoplasias e encaminhados para o Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) da Universidade Federal de São Paulo, entre os anos de 2000 a 2006 foram avaliadas por Prestiet al. (2012) onde se verificou que do total de 2.362 pacientes avaliados com diagnóstico de câncer, 629 (26,6%) eram adolescentes; sendo a idade média de 13,8 anos; a maioria do sexo masculino (56,8%). Em relação à cor da pele, 60,7% dos pacientes eram brancos. Os tipos de tumores mais frequentes foram: tumores do SNC (22,1%), Osteossarcomas (14,6%), Linfomas (14,5%) e Leucemias (14,5%). A sobrevivência global, em cinco anos, dos 629 pacientes do estudo foi de 73,7%. Observou-se ainda adolescentes com Rabdomyossarcoma que apresentavam a doença disseminada e histologia de pior prognóstico, contribuindo para o aumento na taxa de mortalidade nesse grupo de pacientes. Os autores concluíram que os adolescentes com câncer correspondem a um grupo de pacientes que apresenta características peculiares quando comparado a outros grupos oncológicos; havendo diferença histológica dos tumores dos adolescentes com os da infância, predominando nesse último caso leucemias e tumores do sistema nervoso central.

Registros de pacientes pediátricos com diagnóstico comprovado de Leucemia, linfoma ou tumores sólidos, foram avaliados por Rivera-Luna et al. (2013) em uma instituição médica nacional certificada no México para atender à Cooperativa Nacional de Tratamento de Câncer na Infância. Como resultado, a

análise dos dados referentes aos 4 anos (2007-2010), revelou que 8.936 crianças de todo o México haviam sido diagnosticadas com câncer, sendo a taxa de incidência de 150,3/milhão/ano em 2010 para crianças de 0 a 18 anos de idade. A maior taxa de incidência foi de 51,9 entre 0 a 4 anos de idade e os meninos foram o grupo predominante para todos os tipos de câncer. A incidência de Leucemia foi de 75,3/milhão/ano em 2010, com uma frequência média de 50,75% ao longo dos quatro anos. A taxa de mortalidade foi medida em 5,4/100.000/ano em 2010, sendo a taxa global de 5,4/100.000/ano. Os autores concluíram que há uma alta frequência e incidência de câncer infantil, no entanto, devido a um programa voltado à melhorar a qualidade de vida, o número de pacientes que abandonou o tratamento diminuiu significativamente.

Uma análise retrospectiva realizada no banco de dados do Serviço de Oncologia Hematologia Pediátrica e do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Infantil Albert Sabin de Fortaleza - CE avaliou 103 crianças portadoras de tumores cerebrais primários, diagnosticados entre janeiro de 2000 a dezembro de 2006 e investigou a influência de diversas variáveis na sobrevida, definindo fatores prognósticos de pacientes pediátricos com tumores do Sistema Nervoso Central (SNC). Uma análise multivariada de fatores influenciando a sobrevida global por regressão de Cox foi usada para definir possíveis fatores prognósticos e os resultados obtidos foram os seguintes: a mediana e a média de idade foram de 7,2 e 7,6 anos; houve predominância do sexo masculino (relação 1,22:1); a maioria dos pacientes tinha meduloblastoma ou tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) (38%) ou astrocitomas de baixo grau (18%); as topografias mais comuns foram cerebelar (49%) e tronco cerebral (21%); a sobrevida, 5 anos após o diagnóstico, foi de 84% para astrocitomas de baixo grau e 51% para meduloblastomas e PNET. Fatores prognósticos para a sobrevida global foram histopatológico (astrocitomas de alto grau e ependimomas, razão de risco entre 3,7 e 3,9), cirurgia (razão de risco 0,5 para tumores completamente ressecados) e radioterapia (razão de risco 0,5 para pacientes que receberam radioterapia). O estudo concluiu que a sobrevida global de pacientes pediátricos com tumores cerebrais foi comparável àquela dos registros populacionais dos Estados Unidos e Europa e que os fatores de prognóstico definidos para sobrevida global também se assemelham aos dados de estudos já previamente publicados (ARAÚJO et al., 2011).

A tendência de mortalidade por Leucemias no Estado do Rio de Janeiro foi avaliada por Couto et al. (2010), durante o período de 1980 a 2006 em registros de mortalidade por Leucemia em menores de 15 anos do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde para os anos de 1980 a 2006. Os resultados mostraram que no sexo masculino, a incidência foi maior comparada ao sexo feminino e foi observada uma tendência de declínio da mortalidade por Leucemias na infância no estado do Rio de Janeiro, sendo mais acentuada na capital do que na região metropolitana e no interior do estado.

Os registros de câncer no Brasil foram sistematizados e iniciaram-se de forma regular em 1967 mediante instalação dos RCBP's, existindo hoje cerca de 25 unidades no Brasil (BRASIL, 2012a), o que tem facilitado estudos de cunho epidemiológico, como o de Camargo et al. (2010) que realizaram uma análise descritiva da incidência do câncer da infância com base em dados de 14 RCBP's brasileiros, correspondendo a 15% de toda a população de crianças e adolescentes no Brasil. Os dados foram obtidos a partir das bases de dados de registro, incluindo informações sobre a qualidade de indicadores de cobertura e dados para a população, em 14 capitais brasileiras. Os resultados mostraram que os principais tipos de cânceres registrados foram Leucemia, linfoma e os tumores do sistema nervoso, sendo a taxa média de incidência de câncer na infância de 154,3 por milhão; e crianças de 1-4 anos de idade tiveram as maiores taxas de incidência. Entre os dados referentes à incidência de câncer de 0 a 19 anos nas capitais do Nordeste, o menor número de registros foi encontrado para a capital Aracaju (123), no período de 2000 a 2004. João Pessoa-PB aparece em penúltimo lugar em número total de casos de câncer (162), e, avaliando os tipos de câncer, foram verificadas as seguintes taxas de registro: Leucemias (34,63%); Linfomas (22,53%); tumores do sistema nervoso central (15,74%); Neuroblastomas (2,74%); Retinoblastomas (3,34%); tumores renais (9,59%); tumores ósseos (12,41%); tumores em tecidos moles (8,82%); tumores medulares de células germinativas (2,8%); Carcinomas (19,02%) e outros (6,91%). Os autores concluíram que os RCBP's brasileiros fornecem informações importantes sobre a incidência de câncer pediátrico e que esses dados podem ser usados como linha de base para as taxas de incidência de câncer na infância e adolescência no Brasil em futuros estudos epidemiológicos.



Albuquerque, Morais e Sobral (2007) avaliaram 59 pacientes submetidos a tratamento antineoplásico no Centro de Onco-hematologia Pediátrica (CEONH) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), localizado em Recife-PE e verificaram que quanto ao sexo, 31 (52,5%) pacientes eram do sexo masculino; a maioria (54,2%) pertencente ao grupo étnico classificado como negro. Quanto à faixa etária os pacientes encontravam-se com idade variando entre 10 meses e 18 anos, com média de 10,19 anos e mediana de 10,62 anos. As faixas etárias mais frequentes foram de 10-14 e 15-19 anos correspondendo, juntas, a 61% (36) do total de pacientes avaliados. Dos 59 casos de neoplasias malignas analisadas, 39 (66%) foram classificadas como tumores sólidos, sendo o Rabdomyosarcoma a variante mais comum com 5 casos (8,5%). Entre as neoplasias hematológicas, 12 (20,4%) foram diagnosticadas como Leucemia Linfóide Aguda (LLA), sendo 8 de alto risco.

## 2.2 CLASSIFICAÇÃO DOS CÂNCERES INFANTIS

Por apresentar características muito específicas e origens histopatológicas próprias, o câncer que acomete crianças e adolescentes deve ser estudado separadamente daquele que acomete os adultos, principalmente no que diz respeito ao comportamento clínico (BRASIL, 2014).

Desse modo, as classificações utilizadas para os tumores pediátricos são diferentes daquelas utilizadas para os tumores nos adultos, sendo a morfologia a principal característica observada, pois é ela que condiciona o prognóstico e o tratamento (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005).

O câncer infantil apresenta-se com um grande número de possibilidades, em diferentes tipos de malignidades, podendo variar de acordo com o tipo histológico, a localização primária do tumor, a idade, o sexo e a etnia do portador. De acordo com a Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI) (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005) o câncer infantil, conforme se configura, pode ser classificado em 12 diferentes grupos, sendo eles: Grupo I (Leucemias); Grupo II (Linfomas e neoplasias Reticulo-Endoteliais); Grupo III (Tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra-espinais); Grupo IV (Tumores do Sistema Nervoso Simpático); Grupo V (Retinoblastoma); Grupo VI (Tumores Renais); Grupo VII (Tumores Hepáticos); Grupo VIII (Tumores Ósseos Malignos); Grupo IX (Sarcomas de Partes Moles); Grupo X (Neoplasias de

células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais); Grupo XI (Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais); Grupo XII (Outros tumores malignos não especificados) (BRASIL, 2008).

### 2.3 ETIOLOGIA DO CÂNCER PEDIÁTRICO

As causas para a ocorrência dos cânceres pediátricos têm sido estudadas sistematicamente, sendo raros os estudos onde a qualidade e a quantidade de informações concluem sobre possíveis associações, bem como sobre potenciais fatores de risco; no entanto, para os tipos de câncer mais comuns, como a Leucemia Linfóide Aguda, estudos de metanálise têm permitido algumas evidências como a predisposição intrauterina de fetos, quando as mães durante o período gestacional são expostas a pesticidas e a infecções, que podem resultar em alterações genéticas nos organismos das crianças que são expostas a esses fatores de risco, antes mesmo de terem o sistema imunológico desenvolvido (SPECTOR; PANKRATZ; MARCOTTE, 2015).

A etiologia do câncer pediátrico está geralmente relacionada a fatores intrínsecos, genéticos ou imunológicos. No entanto, a associação entre fatores de risco e o câncer pediátrico ainda não está bem estabelecida no que diz respeito a determinantes ambientais e comportamentais associados a vários tipos de neoplasias na população adulta. Em geral, pouco se conhece sobre a etiologia do câncer na infância, principalmente por sua raridade, o que limita o poder estatístico de alguns estudos. Em razão de seu curto período de latência, as exposições durante a vida intrauterina são o fator de risco mais conhecido na etiologia desse grupo de neoplasias (BRASIL, 2011).

Tem-se verificado que existe uma relação entre a ocorrência do câncer pediátrico e a idade em que a neoplasia é diagnosticada, constatando-se que os tumores embrionários (Neuroblastoma, Tumor de Willms, Retinoblastoma) estão associados à faixa etária de 0 a 5 anos; enquanto que a Leucemia Linfóide Aguda ocorre em associação à faixa etária de 2 a 5 anos e os Osteossarcomas na adolescência, durante todo o período de crescimento puberal (HOWLADER et al., 2014).

Os cânceres pediátricos têm tido associações diferenciadas entre os sexos, sendo a grande maioria de ocorrência no sexo masculino, enquanto que os tumores

de células germinativas têm sido associados ao sexo feminino. Ainda, associação com a raça e a etnia, sendo, em todo o mundo a menor incidência registrada em negros, asiáticos e latino-americanos. A atribuição dessas ocorrências à genética, em detrimento das influências ambientais tem sido proposta por estudos que verificaram a associação de modificações genéticas nos grupos de maior ocorrência, comparado com os de menor ocorrência de cânceres pediátricos (SPECTOR; PANKRATZ; MARCOTTE, 2015).

Síndromes herdadas causadas por uma alta penetração de mutações no DNA da linha germinativa (MALKIN, 2011; SEIF, 2011), aneuploidias cromossômicas (ROSS et al., 2005) e desordens epigenéticas (DEBAUN; TUCKER, 1998) foram identificadas em uma minoria de cânceres infantis, estando associadas a 5% a 10% dos tumores mais comuns da infância (CHOONG et al., 2012). Sabe-se ainda que as variações ou modificações genéticas, isoladamente, estão mais associadas à ocorrência de tumores na infância que nos adultos (RAYNOR; PANKRATZ; SPECTOR, 2013), estando principalmente em associação com a ocorrência de LLA (CAUGHEY; MICHELS, 2009; CHU et al., 2010; MILNE et al., 2013), Sarcoma de Ewing (CHRISTENSEN; MURRAY, 2007), Neuroblastoma (JOHNSON et al., 2009; CAROZZA et al., 2012), Osteossarcoma (CHOONG et al., 2012) e Tumor de Willms (DEBAUN; TUCKER, 1998). Além dessas associações, neutropenias congênitas graves, frequentemente verificadas em pacientes que desenvolvem Leucemia Mielóide Aguda (LMA), têm sido verificadas como influenciadas por alterações em genes relacionados à produção de células sanguíneas na medula óssea (LEBEL et al., 2015).

A etiologia da Leucemia Linfocítica/Linfóide Aguda (LLA) em crianças pode ser explicada por uma combinação de fatores ambientais associados a uma suscetibilidade genética. O estágio da iniciação parece ocorrer ainda na fase embrionária. Além disso, existem evidências sugerindo que a exposição pré-concepção dos pais a agentes xenobióticos também poderia influenciar na iniciação da doença. Os estágios de promoção e progressão devem ocorrer após o nascimento. A exposição parental, pré-concepção, a hidrocarbonetos, compostos derivados de petróleo, solventes e poluição têm sido sugerida como fator de risco para a LLA infantil (SHU et al., 1999). A exposição intrauterina à radiação ionizante tem sido bem descrita como fator de risco bem como a exposição ocupacional materna a pesticidas durante a gravidez. O mecanismo envolvido

parece ser acarcinogênese transplacentar. Outros estudos sugerem que algumas doenças maternas como gripe, pneumonia e doenças sexualmente transmissíveis, ocorrendo no período de três meses antes da gravidez até o final da amamentação, podem influenciar na iniciação da LLA (PEARSON; WACHTEL; EBI, 2000; REYNOLDS et al, 2001; KWAN et al., 2006).

A etiologia da Leucemia Linfocítica/Linfóide Crônica (LLC) permanece desconhecida e difere de outras Leucemias, por não apresentar relação com exposição prévia a fatores carcinogênicos, como é o caso da radiação (FLYNN; GREVER, 1996; FARIA et al., 2007).

Para os Linfomas, estima-se que sua incidência esteja associada a doenças imunológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide e ataxia-telangiectasia; havendo ainda uma associação epidemiológica da doença ao vírus Epstein-Barr (EBV), fato que já foi demonstrado pelo achado do vírus no interior das células típicas na avaliação histológica dos tecidos tumorais (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

O Neuroblastoma, principal tumor pediátrico do sistema nervoso simpático, constitui-se em um desafio em razão de ser a neoplasia mais frequente nos primeiros anos de vida, além de seu comportamento biológico enigmático e pela dificuldade de identificação dos fatores de risco para sua etiopatogenia. Os principais fatores de risco para Neuroblastoma são: fatores genéticos, geográficos, étnicos, socioeconômicos, infecciosos, físicos, exposições ocupacionais dos pais, gestacionais, maternos e perinatais. A complexidade biológico-evolutiva do Neuroblastoma, sua frequência de ocorrência e os baixos registros em estudos epidemiológicos constituem obstáculos para a identificação dos fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento em pacientes pediátricos (TORTAJADA et al., 2005a).

Os Tumores Ósseos Malignos constituem de 6 a 7% dos cânceres pediátricos e as formas mais frequentes são o Osteossarcoma (56%) e o Sarcoma de Ewing (34%). Tais patologias encontram as suas causas relacionadas a patologias ósseas preexistentes, fatores genético-familiares, fatores químicos (substâncias antineoplásicas), fatores físicos (radiação ionizante), fatores biológicos, fatores ocupacionais dos pais, dentre outros fatores como étnico-culturais (raça branca) e o tabagismo (TORTAJADA et al., 2005b).

Os Tumores Hepáticos Malignos constituem um total de 1% dos cânceres pediátricos e são resultado de uma combinação de variáveis inerentes aos fatores de risco próprios do paciente pediátrico e provenientes do meio ambiente. Os principais tipos são o Hepatoblastoma e o Hepatocarcinoma, que correspondem juntos a 98 a 99% dos Tumores Hepáticos Malignos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento desses tumores são: a síndrome de Beckwith-Wiedemann; a síndrome da hemi-hiperplasia isolada; a polipose adenomatosa familiar; a hemocromatose; a tirosinemia hereditária tipo 1; a deficiência de alfa-1 antitripsina; as porfírias; a cirrose; a esteatose não alcoólica e a colangite esclerosante primária. Os principais fatores ambientais envolvidos são: o vírus da Hepatite B e C; a aflatoxina B1; as radiações ionizantes; o álcool; tratamentos hormonais; exposições a solventes, pesticidas, metais, tabagismo; prematuridade e baixo peso ao nascimento (TORTAJADA et al., 2008).

## 2.4 TRATAMENTO DO CÂNCER EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS

O tratamento para o câncer em crianças e adolescentes diferencia-se do tratamento em adultos, principalmente em relação à resposta do organismo ao tratamento, já que o organismo de crianças e adolescentes tem maior capacidade que o do adulto em resistir a tratamentos agressivos, além do que em crianças e adolescentes o coeficiente de proliferação dos tumores é mais elevado, tornando-os mais sensíveis à radioterapia e à quimioterapia (FERREIRA, 2007).

Há alguns anos o câncer infantil era tido como uma doença aguda e de evolução invariavelmente fatal. Sabe-se que o câncer infantil é uma doença crônica e estima-se que cerca de 70% das crianças que são acometidas podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas de maneira adequada em centros especializados (FERREIRA, 2007; GRABOIS et al., 2013).

### **Tumores hematológicos**

#### **2.4.1 Linfomas**

Em pacientes pediátricos oncológicos, o tratamento para os casos de Linfomas baseia-se em medicamentos quimioterápicos e radioterapia. Tanto para os

Linfomas de Hodgkin, quanto os Não-Hodgkin, os protocolos geralmente são denominados “híbridos” em razão da administração simultânea de vários medicamentos, para que a doença não se torne refratária e não se ultrapasse a dose máxima ou limite de nenhum quimioterápico. Em geral, os Linfomas na infância são bastante responsivos à quimioterapia, principalmente devido à alta velocidade de crescimento das células tumorais, além de constituírem uma neoplasia que possibilita o estudo de efeitos tardios do tratamento antineoplásico em razão do grande número de sobreviventes (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Para Linfomas de células B, a quimioterapia é utilizada em protocolos realizados em um curto espaço de tempo, de forma intensificada e repetitiva, com ênfase à administração de agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, combinada com altas doses de antimetabólicos, como o Metotrexato (MTX) e o Ara-C (Citarabina). Já para os Linfomas de células T, os protocolos tendem a utilizar menores quantidades de agentes alquilantes e levar o tratamento a uma duração de 18 meses ou mais. Para todos os Linfomas de alto grau, há a necessidade de terapia dirigida à prevenção de doenças do SNC utilizando agentes como Metotrexato e Aca-C (MENDES; RONDINELLI; NOVAIS, 2002).

No Brasil, para Linfomas Não-Hodgkin (LNH) está em utilização o protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Linfoma na Infância, versão 2000, onde os LNH B estágio I e II recebem quatro ciclos de CHOP (ciclofosfamida (CTX), doxorubicina, vincristina e prednisona), e os LNHT estágio I e II recebem seis ciclos de CHOP. Além disso, os LNH B avançados são divididos em três grupos de acordo com o risco de recaída. Os pacientes que apresentarem menores riscos de recaída são tratados com esquemas poliquimioterápicos que alternam a associação de CTX, vincristina (VCR) e MTX em doses intermediárias, e prednisona com VM-26 e Ara-C por quatro ciclos. Pacientes com risco intermediário para recaída recebem, associado ao protocolo anterior, três ciclos de CTX e MTX em altas doses. Já os pacientes com grande risco para recaída (infiltração do SNC e/ou comprometimento medular maior que 25%) recebem um protocolo próprio com altas doses de CTX, VCR, prednisona e altas doses de MTX, além de profilaxia do SNC com MTX intra-tecal intensivo. Os LNH T avançados são tratados com protocolo próprio que inclui um período de indução com prednisona, VCR, daunomicina, asparaginase, CTX, Ara-C e mercaptopurina, além da profilaxia do SNC com MTX intratecal e Ara-C endovenoso em altas doses, reindução com esquema semelhante

ao anterior e, então, manutenção com mercaptopurina e MTX até que se completem dois anos de terapia total (MENDES; LOPES, 2002).

A quimioterapia em altas doses associada ao resgate de células tronco (células da medula óssea ou periféricas) auxiliam os pacientes que apresentam recaída após o tratamento agressivo com protocolos que, em geral, demonstram bons resultados (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

#### **2.4.2 Leucemias**

Para as Leucemias o Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI) recomenda a utilização dos seguintes protocolos descritos nos quadros 1 e 2, baseados no tratamento das Leucemias Linfocíticas Agudas (LLA) na Infância e de acordo com o risco estimado de recaída.

**Quadro 1** - Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes com Leucemia na Infância

Etapa (duração)	Medicamentos (doses)	
<p><b>Indução da remissão</b> (4 semanas)</p>	<p>Prednisona (40mg/m<sup>2</sup>/dia) Vincristina (1,5mg/m2/semana) L-asparaginase (5000 UI/m2/dia) Daunorrubicina (25mg/m2/semana) MADIT</p>	
<p><b>Consolidação da remissão</b> (2 semanas)</p>	<p>Ciclofosfamida (1g/m2/dose) Citarabina (75mg/m2/dose) 6-Mercaptopurina (50mg/m2/dia) MADIT</p>	
<p><b>Intensificação</b> (8 semanas)</p>	<p>Metotrexato (6mg/m2/dia) Vincristina (1,5mg/m2/dose) Doxorrubicina (30mg/m2/dose) L-asparaginase (5000UI/m2/dose) Ciclofosfamida (1g/m2/dose) Tioguanina (60mg/m2/dia) MADIT</p>	
<p><b>Manutenção</b> (1 ano e meio – pacientes são aleatoriamente colocados em um dos grupos)</p>	<p><b>Grupo 1</b></p> <p>6-Mercaptopurina (50mg/m2/dia) + Metotrexato (25mg/m2/dose) contínuos</p> <p>Vincristina (1,5 mg/m2/dia) + Dexametasona (4mg/m2/dia) MADIT</p>	<p><b>Grupo 2</b></p> <p>6-Mercaptopurina (50mg/m2/dia) + Metotrexato (25mg/m2/dose) intermitentes</p> <p>Vincristina (1,5 mg/m2/dia) + Dexametasona (4mg/m2/dia) MADIT</p>

GBLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância. MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administradas intratecalmente. (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).



**Quadro 2** - Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com alto risco de recaída

Etapa (duração)	Medicamentos (doses)	
<p align="center"><b>Indução da remissão</b> (4 semanas – pacientes são aleatoriamente inseridos em um dos grupos)</p>	<p align="center"><b>Grupo A</b> Prednisona (40mg/m<sup>2</sup>/dia) Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/semana) L-asparaginase (5000UI/m<sup>2</sup>/dia) Daurrubicina (25mg/m<sup>2</sup>/dose) MADIT</p>	<p align="center"><b>Grupo B</b> Prednisona (40mg/m<sup>2</sup>/dia) Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/semana) L-asparaginase (5000UI/m<sup>2</sup>/dia) Daurrubicina (35mg/m<sup>2</sup>/dose) Metotrexato (1g/m<sup>2</sup>/dose) MADIT</p>
<p align="center"><b>Consolidação – Bloco A</b> (1 semana)</p>	<p align="center">Metotrexato (2g/m<sup>2</sup>/dose) Tiogranina (100mg/m<sup>2</sup>/dia) Citarabina (2g/m<sup>2</sup>/dose) Ciclofosfamida (200mg/m<sup>2</sup>/dose) MADIT</p>	
<p align="center"><b>Consolidação – Bloco B</b> (1 semana)</p>	<p align="center">Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/dose) Metotrexato (2g/m<sup>2</sup>/dose) 6-Mercaptopurina (150mg/m<sup>2</sup>/dia) Citarabina (2g/m<sup>2</sup>/dose) MADIT</p>	
<p align="center"><b>Intensificação</b> (8 semanas)</p>	<p align="center">Dexametasona (6mg/m<sup>2</sup>/dia) Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/dose) Doxorrubicina (30mg/m<sup>2</sup>/dose) L-asparaginase (5000UI/m<sup>2</sup>/dose) Ciclofosfamida (1g/m<sup>2</sup>/dose) Citarabina (75mg/m<sup>2</sup>/dose) Tioguanina (60mg/m<sup>2</sup>/dia) MADIT</p>	
<p align="center"><b>Consolidação – Bloco C</b> (1 semana)</p>	<p align="center">Metotrexato (2g/m<sup>2</sup>/dose) 6-Mercaptopurina (150mg/m<sup>2</sup>/dia) Etopósido (150mg/m<sup>2</sup>/dia) Citarabina (2g/m<sup>2</sup>/dose)</p>	
<p align="center"><b>Consolidação – Bloco D</b> (1 semana)</p>	<p align="center">Ifosfamida (1,8g/m<sup>2</sup>/dia) Etopósido (150mg/m<sup>2</sup>/dia) MADIT</p>	
<p align="center"><b>Consolidação tardia</b> (8 semanas)</p>	<p align="center">Dexametasona (6mg/m<sup>2</sup>/dia) Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/dose) Doxorrubicina (30mg/m<sup>2</sup>/dose) L-asparaginase (5000UI/m<sup>2</sup>/dose) Ciclofosfamida (1g/m<sup>2</sup>/dose) Citarabina (75mg/m<sup>2</sup>/dose) Tioguanina (60mg/m<sup>2</sup>/dia) MADIT</p>	
<p align="center"><b>Manutenção</b> (1 ano e meio)</p>	<p align="center">6-Mercaptopurina (50mg/m<sup>2</sup>/dia) + Metotrexato (25mg/m<sup>2</sup>/dose) contínuos Vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/semana) + Dexametasona (4mg/m<sup>2</sup>/dia) MADIT</p>	

GBLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância. MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administradas intratecalmente. (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).

Um outro protocolo de grande utilização no tratamento do LLA infantil é o BMF-95 (Berlim-Frankfurt-Munich-95), dividido em diferentes fases. A fase de indução, de duração média de 4 a 6 semanas é realizada com o objetivo de induzir a remissão completa do crescimento de células tumorais e restaurar a hematopoiese normal (DOLDERMANN, 1998). Os fármacos utilizados nessa fase são principalmente a Prednisona e a Vincristina, por atuarem de forma sinérgica e rápida, apresentando atividade antileucêmica. A adição de Daunorrubicina ou de Asparaginase contribui com a remissão do crescimento tumoral em 90% a 94% e mais de 95% das crianças com LLA entram em remissão após um mês de tratamento. Durante essa fase inicial, menos de 3% das crianças morrem de complicações e esse fato se deve às medidas de suporte, como o uso de antibióticos, as transfusões sanguíneas e a suplementação nutricional (APPPELBAUN, 1997; FERREIRA et al., 2011). Alguns pacientes com LLA persistente, podem atingir a remissão da doença com duas a quatro semanas adicionais de tratamento, com os mesmos ou com diferentes fármacos utilizados nas primeiras semanas. As incapacidades na remissão inicial da doença estão relacionados ao desenvolvimento de resistência medicamentosa, à infecções graves ou à Leucemia instalada no Sistema Nervoso Central (VAUGHAN et al., 1994).

A fase da indução do protocolo BFM-95 se divide em fase I e fase II. Na Fase I é feito o uso de prednisona por 28 dias, sendo a sua dose reduzida pela metade a cada três dias, após os 28 dias de uso. A vincristina é administrada, não excedendo a dose de 2 mg, devido à neurotoxicidade. A daunorrubicina deve ser administrada sob infusão durante uma hora, sendo diluída em soro fisiológico, observando-se a cardiotoxicidade. Outro fármaco utilizado nesta fase é a asparaginase, por via intramuscular (IM) ou endovenosa (EV). Quando EV, a infusão deve ser de uma hora, diluída em soro fisiológico. Realiza-se pré-medicação com polaramine por via oral (VO) e hidrocortisona injetável (EV). O metotrexato é utilizado sob a forma intratecal (IT). Se o hemograma do D8 apresentar blastos superiores a 1000/mm<sup>3</sup> e mais de 5% de blastos no medulograma do D33, o paciente passa a fazer uso do protocolo de alto risco (RIVERA et al., 1995).

Na Fase II são tratados os pacientes de baixo e médio risco. Nesta fase os pacientes devem possuir, no medulograma, menos de 5% de blastos no D33, remissão completa do SNC, redução inicial de 30% do tumor mediastinal, leucócitos superiores a 2.000/mm<sup>3</sup>, granulócitos acima de 500/mm<sup>3</sup> e plaquetas superiores a

50.000/mm<sup>3</sup>. Os fármacos utilizados nesta fase são: ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina e metotrexato. A ciclofosfamida é administrada por via endovenosa (EV) com hidratação de 3 l/m<sup>2</sup>/24h, furosemida 0,5 mg/kg EV em 6 e 12 horas após a ciclofosfamida e mesna na dose de 400 mg/m<sup>2</sup> às 0,4 e 8 horas após o início da infusão. Para utilizar citarabina, o hemograma do paciente deve apresentar no mínimo leucócitos superiores a 500 e plaquetas superiores a 30.000/mm<sup>3</sup>. Quando isso não ocorrer, a citarabina deve ser suspensa, assim como a mercaptopurina. Na administração da mercaptopurina deve ser observada a função hepática do paciente. A dose da mercaptopurina deve ser reduzida se os valores das transaminases estiverem cinco vezes acima do normal. O metotrexato é igualmente utilizado como na fase I, por via intratecal. Após o término da fase II do protocolo de tratamento BFM 95, tem-se um intervalo de duas semanas antes de entrar no protocolo de manutenção (RIVERA et al., 1995).

Após completada a fase de indução, inicia-se a fase de manutenção, que tem como objetivo a redução contínua do número de células leucêmicas, visando a completa eliminação das mesmas (ALPPELBAUN, 1997). Os fármacos eficazes que são empregados na quimioterapia de manutenção, conforme preconizado no protocolo BFM-95, são a combinação de mercaptopurina e metotrexato (RIVERA et al., 1995). É importante, nesta fase, supervisionar cuidadosamente as crianças, tanto na parte da toxicidade relacionada ao fármaco quanto na efetividade do mesmo. Durante estas terapias a leucemia pode sofrer recidiva, na medula óssea ou em locais extramedulares; este processo é chamado de LLA infantil recorrente. Os pacientes que recidivam enquanto estão recebendo tratamento de manutenção apresentam prognóstico precário, com poucas chances de uma segunda remissão a longo prazo. A duração da remissão após uma reindução bem-sucedida geralmente é inferior a um ano. Nesse grupo de pacientes a quimioterapia e o transplante alogênico da medula óssea oferecem a única esperança de sobrevida a longo prazo (ALPPELBAUN, 1997).

Nos esquemas terapêuticos, atualmente em uso, 20% a 30% das crianças com LLA de risco baixo e 70% a 80% das leucemias de alto risco apresentam recidivas da doença, devido ao desenvolvimento de resistência aos fármacos ou doença residual, com grande probabilidade de morte (RIVERA et al., 1995). A segunda remissão pode ser induzida em cerca de 90% dos pacientes; apesar da

maioria sofrer recidiva, alguns obtêm uma sobrevida em longo prazo (VALGHAN et al., 1994).

Conforme preconizado no protocolo BFM-95, utiliza-se o protocolo de manutenção quando os leucócitos, por  $\text{mm}^3$ , estão superiores a 1.500, granulócitos superiores a 500 e plaquetas superiores a  $50.000/\text{mm}^3$ , sendo administrado mercaptopurina com uma dose diminuída no caso de ocorrência de insuficiência hepática, metotrexato, sendo realizada hidratação com  $3000 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{dia}$  antes e após a quimioterapia e  $1.500 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{dia}$  durante a quimioterapia. Alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio ( $80\text{-}100 \text{ mEq/l}$ ) no soro de hidratação, mantendo pH urinário em torno de  $7\text{-}7,5$ . Deve ser observada a diurese a cada seis horas. Administrar  $1/10$  da dose do metotrexato em 30 minutos e o restante em 23 horas e 30 minutos (RIVERA et al., 1995).

No Protocolo de Alto Risco os pacientes devem apresentar números de granulócitos maior que 200, plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$ , creatinina normal, transaminase e bilirrubina com valores cinco vezes inferiores ao normal. Os fármacos utilizados são dexametasona, vincristina, metotrexato, ciclofosfamida, citarabina, asparaginase e MADIT (metotrexato, citarabina e dexametasona) (RIVERA et al., 1995). A vimblastina deve ser administrada por via EV, sendo a sua dose máxima de 10 mg. A daunorrubicina deve ser administrada por infusão durante 24 horas, diluída em soro fisiológico. Na administração de ifosfamida deve ser feita profilaxia para cistite hemorrágica, com hiper-hidratação ( $3 \text{ l}/\text{m}^2/\text{dia}$ ), furosemida, administração de mesna na dose de  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  antes da infusão, quatro e oito horas após. A daunorrubicina deve ser diluída em soro fisiológico e administrada sob infusão de 24 horas (RIVERA et al., 1995).

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) representa cerca de 20% das leucemias agudas na infância e mesmo com os avanços verificados nos esquemas de tratamento e nas medidas de suporte, a expectativa de sobrevida livre de doença prolongada ainda varia de 35% a 60%. Atualmente, a associação de uma antraciclina com a citarabina (Ara C) é o esquema terapêutico mais eficaz, observando-se remissão em 75% a 80% dos casos. O acréscimo de outros quimioterápicos, como o etopósido, a tioguanina ou a vincristina, tem sido utilizado por alguns grupos, porém permanece discutível se eles melhoram esses percentuais de remissão. Apesar do elevado índice de remissão, 90% dos pacientes apresentam recaída, caso não recebam quimioterapia de consolidação e de intensificação. A

consolidação/intensificação tem como finalidade a erradicação de células leucêmicas residuais não detectadas pelos métodos utilizados para avaliar a remissão. O tratamento profilático do sistema nervoso central (SNC) nos pacientes com LMA é feito geralmente com Ara C intratecal ou com Ara C em altas doses (VAUGHAN et al., 1994).

## **Tumores sólidos**

### **2.4.3 Retinoblastoma**

O planejamento terapêutico para o paciente portador de retinoblastoma depende do tamanho e da localização do tumor. Para tumores intra-oculares o tratamento oftalmológico com crioterapia e/ou laserterapia, a colocação de placa de cobalto ou iodo, a radioterapia por feixe externo e a enucleação são os métodos mais apropriados (COSTA, 2006).

Os tumores pequenos intra-oculares, estágios I e II, apresentam bons resultados de tratamento com crioterapia, fotocoagulação com xenônio e hipertermia com diodo. Tumores maiores, estágios III e IV, se unilaterais e unifocais, têm como boa opção a braquiterapia com placas episclerais, principalmente com fonte radioativa de Iodo 125, que permite excelente proteção dos tecidos orbitários. Já no caso de tumores multifocais, a primeira opção terapêutica é a quimiorredução com combinação de fármacos (carboplatina, etopósido e vincristina) complementada por tratamentos locais como a crioterapia, fotocoagulação e hipertermia (SHIELDS et al., 2002; COSTA, 2006).

### **2.4.4 Tumores abdominais**

A cirurgia é o tratamento de escolha nos casos em que a doença é localizada e com um tumor passível de ressecção. Quando o tumor for irressecável ou a cirurgia não for radical, ou ainda nos casos de doença disseminada, a quimioterapia e/ou radioterapia devem ser utilizadas (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Nos casos de Neuroblastoma, o tumor costuma ser altamente sensível à quimioterapia, que tem como objetivo torná-lo ressecável e eliminar os focos metastáticos de doença nos casos disseminados. Para isso, são utilizados diversos

agentes quimioterápicos (Cisplatina, Doxorubicina, Vincristina, Ifosfamida e Topotecan). A intensificação da dose faz-se importante, podendo aumentar a taxa de sobrevida livre de recaída. Para o controle local de foco residual da doença, ou como medida paliativa, após a quimioterapia utiliza-se a radioterapia e ainda, em alguns casos, a imunoterapia (SANTOS, 2010).

Para o Tumor de Willms a cirurgia é o tratamento fundamental, com o objetivo da retirada completa do tumor sem que haja ruptura, mediante realização de nefrectomia nos tumores unilaterais. Utiliza-se ainda, rotineiramente, o tratamento quimioterápico pré-operatório em alguns protocolos com a finalidade de avaliar a resposta e reduzir as rupturas tumorais. Os três medicamentos classicamente usados são a actinomicina D, vincristina e adriamicina; e, para os pacientes com doença localizada no rim (estádios I e II com histopatologia favorável) são necessários dois medicamentos (actinomicina D e vincristina) (PITCHARD-JONES, 2003; METZGER, 2005). Outros medicamentos também demonstram resposta, como a ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatina e etopósíde. A duração do tratamento varia de 10 semanas a 12 meses. Nos tumores com histopatologia desfavorável indica-se sempre a complementação do tratamento com radioterapia, em dose que varia de 1.200 a 4.000 cGy (FARHAT; MCLORIE; CAPOLICOHIO, 2000; TAKAMATU, 2006).

Nos tumores hepáticos a cirurgia de ressecção é a melhor alternativa de cura para os pacientes, no entanto, cerca de metade dos tumores hepáticos são considerados irresecáveis ao diagnóstico e a cirurgia pré-quimioterapia está relacionada com uma alta morbidade e mortalidade de pacientes. A quimioterapia pré-operatória é capaz de proporcionar melhores condições cirúrgicas, possibilitando menor morbidade operatória e diminuindo o comprometimento das margens cirúrgicas. Entre os quimioterápicos mais eficazes no tratamento do hepatoblastoma destacam-se a Cisplatina, a Doxorubicina e a Carboplatina (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

#### **2.4.5 Tumores ósseos malignos**

O tratamento de tumores ósseos malignos, principalmente do Osteossarcoma e do sarcoma de Ewing é realizado principalmente por meio de quimioterapia e cirurgia. A radioterapia é utilizada em alguns casos como paliativo para aliviar a dor.

O tratamento quimioterápico é realizado principalmente com a utilização de Adriblastina, mas outros medicamentos, como o Metotrexato em altas doses, Ifosfamida, Cisplatina, Etopósido e Carboplatina têm tido respostas favoráveis. O protocolo utilizado é, geralmente, 24 semanas de doxorubicina e cisplatina, intercaladas com altas doses de ifosfamida, num total de quatro semanas para cada ciclo. Para os pacientes portadores de doença metastática administra-se ciclofosfamida em altas doses nas duas semanas prévias ao início do protocolo, com a intenção de avaliar a resposta e toxicidade a esse medicamento (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

A utilização de um protocolo com um esquema efetivo de quimioterapia pré-operatória permite aos tecidos adjacentes desenvolverem uma capa de tecido reacional, convertendo a margem friável do tumor em uma envoltura fibro-óssea não tumoral relativamente espessa; além de evitar o aparecimento de focos metastáticos microscópicos no local primário e à distância, destruindo os focos já presentes ao diagnóstico. Além disso, a quimioterapia pré-operatória tornou possível a realização mais frequente de cirurgias conservadoras, evitando-se amputações e desarticulações, permitindo melhor recuperação funcional do paciente (OLIVEIRA, 2011).

Nos casos específicos de tumor de Ewing o tratamento visa curar o paciente preservando a função do membro acometido, minimizando os riscos de sequelas precoces e tardias. Acredita-se que pacientes com Tumores da Família Ewing (TFE) apresentam micrometástases e, por esse motivo, faz-se necessário um tratamento sistêmico, com a utilização de quimioterápicos associados ao tratamento do tumor primário com cirurgia e/ou radioterapia. A interação dessas três modalidades terapêuticas tem melhorado a sobrevida dos pacientes portadores de TFE. Ainda nesses casos, a combinação de múltiplos agentes quimioterápicos promove o controle da doença sistêmica e reduz o volume do tumor primário, facilitando a ressecção cirúrgica. Os medicamentos que têm sido mais eficazes no tratamento do tumor de Ewing são a ifosfamida, a actinomicina D, a ciclofosfamida, a doxorubicina e vincristina (GUERRA et al., 2012).

#### **2.4.6 Sarcomas de partes moles**

Nos casos de sarcomas de partes moles na infância, a estratégia de tratamento é a realização de intervenção inicial no sítio do tumor primário, observando o estadiamento e o subtipo histológico (ANTONELLI et al., 2003).

Nos tumores de órbita, as chances de cura têm sido aumentadas com a utilização de quimioterapia (vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida) associada à radioterapia localizada em órbita, frequentemente sem necessidade de cirurgia (ANTONELLI et al., 2003; FRIEDMAN, 2015).

Os tumores parameningeos têm o pior prognóstico devido à sua localização, razão pela qual geralmente não é possível realizar a ressecção cirúrgica. Nesse caso o tratamento é feito por meio de quimioterapia agressiva (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida, ifosfamida e/ou doxorubicina) e altas doses de radioterapia no sítio do tumor primário, que deve ser iniciada o mais rápido possível quando há infiltração da base do crânio pelo tumor. Ainda, pacientes com comprometimento do líquido cefalorraquidiano devem receber quimioterapia intratecal (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Os rhabdomyosarcomas são os sarcomas de partes moles mais comuns na infância, acometendo principalmente a região de cabeça e pescoço, sendo a órbita o sítio primário mais comum e por isso, necessitam, geralmente, de quimioterapia agressiva em altas doses, podendo-se ainda indicar cirurgia radical para ressecção completa do tumor (NEVES et al., 2003; MERKS et al., 2014).

Nos tumores retroperitoneais o tratamento é realizado utilizando-se protocolos de quimioterapia agressiva, além de cirurgia para ressecção completa do tumor e radioterapia abdominal devido ao alto índice de recidiva local (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Tumores de bexiga e próstata são tratados geralmente com ressecção cirúrgica pré-quimioterapia. Já para os tumores de vulva, vagina e útero a quimioterapia tem obtido respostas favoráveis à cura (MALZYNER; CAPONERO, 2013).



### **2.4.7 Tumores de Células Germinativas**

As combinações quimioterápicas compõem os protocolos utilizados no tratamento de tumores de células germinativas na infância. Para os tumores ovarianos, a combinação PVB (cisplatina, vinblastina e bleomicina) tem se mostrado com melhores resultados que a combinação VAC (vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida) (CARVALHO et al., 2011).

Já para tumores testiculares, existe uma tendência para realização de ressecções conservadoras para lesões de comportamento benigno. No entanto, a quimioterapia adjuvante nos tumores testiculares da infância ganha papel relevante na sobrevivência de lesões mais avançadas, como terapia adjuvante e nos casos de metástase, seguindo um esquema padrão contendo bleomicina, etopósido e cisplatina. Deve-se levar em consideração nesses casos, que o tratamento quimioterápico pode, devido à sua toxicidade, resultar em uma diminuição da função testicular e consequente infertilidade (TEIXEIRA; ROSSINI; PAIM, 2009).

### **2.4.8 Neoplasias do Sistema Nervoso Central**

O tratamento das neoplasias do SNC baseia-se em três princípios: cirurgia, como sendo o mais importante, com remoção completa da lesão; a quimioterapia, onde existem diversos protocolos de tratamento com o objetivo de ultrapassar com eficácia a barreira hematoencefálica e atingir níveis satisfatórios dos medicamentos dentro do parênquima cerebral e, após a cirurgia de algumas lesões, a radioterapia é o tratamento de escolha, no entanto, deve ser postergada em crianças menores de 5 anos de idade, já que nesse grupo de crianças a mielinização ainda está incompleta e os danos neurológicos causados nesse período são gravíssimos (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

## **2.5 QUIMIOTERAPIA**

A quimioterapia compreende o uso de fármacos empregados no tratamento das enfermidades neoplásicas e tem como função impedir a multiplicação de células neoplásicas ou cancerosas. Tais fármacos são denominados citotáticos ou

citotóxicos. Além disso, a quimioterapia tem uma grande limitação que é sua pequena especificidade (ALBARRAN, 2012).

Durante muito tempo o único tratamento para o câncer resumia-se a cirurgias e uso de radiações. O primeiro agente quimioterápico, o gás mostarda, teve seu uso iniciado na 2ª Guerra Mundial como arma química e, somente no período Pós-Guerra, em 1942, Alfred Gilman e Fred Phillips o administraram em ratos e, em seguida em uma pessoa portadora de Linfoma. Devido à melhora na sintomatologia do paciente, diversos estudos foram realizados a partir de então para o desenvolvimento de derivados químicos do gás mostarda capazes de serem utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer (TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

O gás mostarda e a radiação, no entanto, não surtiram efeito no tratamento de pacientes com Leucemias e não havia, para esse tipo de câncer, tratamento cirúrgico em razão da afecção com comprometimento da medula óssea e do sangue, o que dificultava tratamentos de abordagem local. Dessa forma, ao estudar o sangue de pacientes com Leucemia, Rudolf Virchow, em 1945, observou uma grande proliferação de glóbulos brancos, comparado aos glóbulos vermelhos, além de redução no número de plaquetas, o que levou pesquisadores a se debruçarem em estudos sobre novas terapias (DUARTE; RUANO; CALDEIRÓN, 2001).

A partir de 1950, com a utilização de novos agentes, a quimioterapia começou a mostrar-se efetiva na cura de cânceres que exerciam comprometimento mais amplo do organismo, como no caso dos cânceres hematológicos. Além disso, mostrou-se também capaz de reduzir recidivas que poderiam se desenvolver a partir de metástases microscópicas à distância e redução de tumores sólidos tratados cirurgicamente. Em razão de estudos e desenvolvimento no campo do tratamento oncológico mediante utilização da quimioterapia antineoplásica, a pediatria oncológica do século XXI tem possibilitado a cura de mais de 65% das enfermidades malignas na infância (ALBARRAN, 2012).

O mecanismo de ação dos fármacos utilizados nas quimioterapias consiste em agir ao nível celular, provocando alterações na síntese de ácidos nucléicos, divisão celular ou síntese de proteínas e a ação dos mesmos varia de acordo com as doses e frequências administradas e, devido à baixa especificidade, outras células e tecidos normais do organismo são afetados, principalmente os que se encontram em processo de divisão e constante atividade celular (HESPANHOL et al., 2010).

Os agentes quimioterápicos utilizados em oncologia podem ser diferenciados nos seguintes grupos: agentes alquilantes; antimetabólitos; antibióticos antitumorais; derivados de plantas e quimioterápicos específicos. O tratamento quimioterápico pode incluir ainda a utilização de hormônios específicos e de cisplatina e derivados. O mecanismo geral dos agentes alquilantes é o dano induzido ao DNA celular, tanto da célula neoplásica, como da célula sadia. Mediante a incorporação de grupos alquila, esses agentes fazem com que a divisão celular não ocorra. O Clorambucil e o Melfalan são exemplos de agentes alquilantes utilizados em quimioterapias. Os antimetabólitos são substâncias análogas a componentes naturais, como exemplos temos o Metotrexato (análogo do ácido fólico); a 6-mercaptopurina (análogo da purina); o 5-fluoracil e o Ara-C (análogos da pirimidina) (ALBARRAN, 2012).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2013) reuniu em um quadro os diferentes grupos de medicações antineoplásicas e suas representações, conforme é possível observar no quadro 3.

**Quadro 3** - Classificação geral e tipos de medicações antineoplásicas

<b>Classe</b>	<b>Tipo</b>	<b>Medicações</b>
<b>Agentes alquilantes</b>	Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalam Clorambucil
	Etileniminas e metilmelaminas	Tiotepa Altretamina TEM
	Alquil sulfonato	Bussulfam
	Nitrosuréias	Carmustina Lomustina Semustina Estreptozocina
	Triazenos	Dacarbazina Temozolomida

Continua

Continuação

<b>Classe</b>	<b>Tipo</b>	<b>Medicações</b>
<b>Antimetabólitos</b>	Análogo do ácido fólico	Metotrexato
	Análogos das pirimidinas	5-Fluorouracil Floxuridina Idoxuridina Citarabina Capecitabina Azacitidina Gencitabina
	Análogos das purinas	Mercaptopurina Fludarabina Tioguanina Pentostatina Cladribina
<b>Produtos naturais</b>	Alcalóides da Vinca (antimitóticos)	Vincristina Vimblastina Vinorelbina Vindesina
	Taxanas (promoção de microtúbulos)	Paclitaxel Docetaxel
	Epipodofilotoxinas (complexação com Topoisomerase II e DNA)	Etopósido Teniposida
	Análogos da camptotecina (inibição de topoisomerase I)	Irinotecam Topotecam
	Antibióticos	Dactinomicina Daunorubicina Doxorubicina Valrubicina Idarubicina Epirubicina Mitoxantrona Bleomicina Mitomicina Plicamicina
	Modificadores de resposta biológica	Interferon alfa Interleucina 2

Continua

Continuação

<b>Classe</b>	<b>Tipo</b>	<b>Medicações</b>
	Enzimas	L-asparaginase
<b>Miscelânea</b>	Complexos de platina	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina
	Uréia substituída	Hidroxiuréia
	Derivado de metilidrazina	Procarbazina
	Supressor adrenocortical	Mitotano Aminoglutetimida
	Inibidor da tirosina quinase	Imatinib Trastuzumab Rituximab

Fonte: Brasil (2013)

Os Agentes alquilantes são antineoplásicos pioneiros (PORTICH et al., 2014; ALMEIDA et al., 2005), já que em 1942, o Agente alquilante tipo mostarda nitrogenada, chamado de meclorometamina, foi utilizado com sucesso para induzir remissão tumoral em um paciente portador de linfoma, acontecimento que marcou o início da era moderna de quimioterapia contra o câncer (TEIXEIRA; FONSECA, 2007). Os Agentes alquilantes constituem importantes agentes antitumorais usados na atualidade, sendo capazes de formar ligações com o DNA exercendo um efeito alquilante celular, impedindo a divisão celular (PORTICH et al., 2014).

Já os agentes Antimetabólitos exercem seus efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA e, portanto, são restritos à fase de síntese do ciclo celular (MUÑOZ, 2015).

A inclusão de diversos medicamentos no grupo dos Produtos naturais deve-se à natureza não-sintética das mesmas. Dentre alguns produtos naturais citotóxicos, usados clinicamente no tratamento de neoplasias, têm-se os alcalóides de diversas naturezas, os antibióticos e as enzimas. A ação dos compostos que compõem os Produtos naturais dá-se com interferências na produção de proteínas importantes para a divisão celular, com o impedimento da formação do fuso mitótico e ainda interrupção do ciclo celular na metáfase, impedindo a replicação celular (OLIVEIRA; ALVES, 2002; FERNANDES et al., 2014).

A classe de quimioterápicos do tipo Miscelânea é composta principalmente pelos complexos de platina em que os agentes antitumorais mais utilizados nas

terapêuticas desse grupo são os compostos de platina, em especial a Cisplatina, que é um agente antitumoral que age tendo como alvo principal o DNA celular, onde ocorre a ligação atômica entre a Cisplatina e o DNA celular, havendo distorção estrutural do mesmo e alteração das funções celulares. Efeitos adversos a esses compostos têm sido relatados, principalmente relacionados à toxicidade neural (ALMEIDA et al., 2015; APPS; CHOI; WHEATE, 2015).

O efeito dos fármacos antitumorais é essencialmente o bloqueio da multiplicação celular. Tal efeito é completamente inespecífico e indiscriminado. Dessa forma, o efeito citotóxico que se espera para as células tumorais, inevitavelmente produzirá um efeito tóxico sobre células normais no organismo do paciente. Tais efeitos colaterais ou indesejáveis tendem a afetar principalmente os órgãos com maiores atividades proliferativas, como é o caso dos órgãos hematopoiéticos. E é justamente a mielotoxicidade o efeito adverso mais importante associado à quimioterapia antitumoral, condicionando reduções ou até mesmo suspensão do tratamento quimioterápico, prejudicando a eficácia do tratamento. Dessa forma, as doses recomendadas dos citotáticos são resultado de um ajuste entre sua eficácia e a toxicidade prevista, observada anteriormente com estudos em animais e depois confirmada em indivíduos doentes e sadios (ensaios de fase I e fase II) (ALBARRAN, 2012).

A quimioterapia tem tido grande êxito nos tratamentos para Leucemias e Linfomas, com elevadas chances de cura. No entanto, essas chances são reduzidas quando se trata de tumores sólidos avançados ou metastáticos. Menos da metade dos pacientes obtém redução no tamanho dos tumores (NAVARRO et al., 2004; GRABOIS et al., 2013).

O tratamento quimioterápico do câncer em crianças requer um protocolo diferente do que é realizado em adultos, tendo em vista que pacientes pediátricos são mais quimiosensíveis. Os protocolos internacionais destinados ao tratamento pediátrico do câncer têm sido indicados para pacientes de 0 a 18 anos, podendo-se estendê-lo até a idade de 21 anos (ALBARRAN, 2012).

Nos últimos anos, os efeitos secundários imediatos da quimioterapia em crianças têm sido minimizados em razão da utilização associada de antieméticos. No entanto, são os efeitos a médio e longo prazo que preocupam os especialistas responsáveis pelo tratamento desse grupo de pacientes. Albarran (2012) relacionou os principais efeitos colaterais a médio e longo prazo, como se observa no quadro 4.

**Quadro 4** - Principais fármacos e efeitos colaterais observados a médio e longo prazo em crianças submetidas a tratamento quimioterápico antineoplásico

Órgão	Toxicidade	Fármacos
Medula óssea	Leucopenia	Todos os fármacos, exceto: esteróides, Bleomicina e L-Asparaginada
Tubo digestivo	Estomatite, gastrite, diarreia íleo paralítico	Adriamicina, Bleomicina, 5-florouracil, Actinomicina, Corticosteróides, Metotrexato, Vincristina.
Pele	Hiperpigmentação, alopecia	Bleomicina, Bulsulfan, Adriamicina, Ciclofosfamida, Actinomicina D, Vimblastina, Vincristina.
Sistema nervoso	Parestesia, neuropatia periférica, surdez, letargo.	Vincristina, Vimblastina, Cisplatina, L-asparaginase.
Coração	Insuficiência cardíaca	Doxorrubicina, Daunomicina, Corticosteróides.
Pulmões	Fibrose	Bleomicina, Busulfan, Metotrexato, Ciclofosfamida.
Pâncreas	Pancreatite	L-asparaginasa
Útero	Sangramento uterino	Estrógenos, antiestrógenos.
Bexiga	Cistite	Ciclofosfamida
Fígado	Fibrose	Metotrexato, L-asparaginase, Mitramicina.
Rim	Necrose tubular	Metotrexato, Cisplatina e Mitramicina.

Fonte: Albarran (2012)

Baseando-se no fato de que a Leucemia é a principal neoplasia maligna que acomete crianças e adolescentes, particularmente as agudas, e que a hiperproliferação clonal de precursores hematopoiéticos, combinada à terapia antineoplásica, induz a um variável grau de comprometimento imunológico com consequente aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas, Gabe, Almeida e Siqueira (2009) descreveram a frequência das Leucemias e os principais eventos infecciosos oportunistas em crianças e adolescentes atendidos na região de Passo Fundo-RS. Por meio de um estudo de coorte retrospectivo, foram analisados 92 prontuários de pacientes com idade de 8 meses a 17 anos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007. Como resultado, foram encontrados 72 casos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), 18 de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e 2 de

Leucemia Mielóide Crônica (LMC) (78,2%, 19,6% e 2,2%, respectivamente). A LLA mostrou maior e menor taxa de acometimento, respectivamente, em crianças de 0 a 4 anos (51,3%) e de 13 a 17 anos (12,5%). Além disso, para a faixa etária mais acometida por LLA, a frequência absoluta de óbitos foi de 10/3 em relação à LMA. A doença infecciosa mais frequente foi a pneumonia, seguida da septicemia (principal causa de óbito), sendo as bactérias os principais microrganismos isolados, responsáveis por 52,4% das infecções. Doenças parasitárias, virais e fúngicas corresponderam a 20,6%, 19% e 7,9%, respectivamente. Os autores concluíram que os resultados corroboraram com a condição de que doenças oportunistas são as principais complicações do paciente leucêmico, as quais aumentam a morbimortalidade dos mesmos.

Albarran (2012) estudou de forma prospectiva 110 pacientes oncológicos pediátricos em tratamento quimioterápico no Hospital Infantil de Morelia “Prof. Eva Samano de Lopez Mateos”, no México, entre os anos de 2000 a 2006, dos quais 109 apresentaram reação adversa à quimioterapia. Do total, 57 (51,8%) pacientes eram do sexo feminino, a maioria com idade entre 5 e 15 anos (71,5%), seguidos por pacientes entre 1 e 4 anos (27,5%) e um menor número para crianças abaixo de 1 ano de idade (0,9%). Dentre os fármacos utilizados no tratamento antineoplásico desses pacientes, os maiores registros de efeitos adversos foram notificados para o medicamento Vincristina (37,6%), seguido de Metotrexato (19,2%) e Doxorrubicina (15,5%). Dentre os antineoplásicos tidos como menos agressivos foram encontrados com menor número de notificações o Cisplatina, o Etopósido e a Citarabina, cada um com 5 notificações (4,5%). As reações adversas mais notificadas foram febre (12,0%); mucosite oral (8,9%) e neutropenia (7,7%), associadas em sua maioria ao uso de Vincristina, com o falecimento de 3 pacientes após complicações durante a utilização desse fármaco. Pôde-se observar ainda nesse estudo que para o sexo feminino houve maior associação com efeitos adversos aos medicamentos oncológicos e que os efeitos colaterais incluíram ainda: náuseas e vômitos, perda de apetite, lesões bucais, perda de cabelo, cansaço, risco aumentado para infecções, mudanças no ciclo menstrual e hematomas. Além disso, observou-se que os efeitos colaterais ocorreram principalmente após a suspensão da administração dos antineoplásicos.

Abarran (2012) recomenda que os serviços de oncologia tenham como rotina o registro dos medicamentos utilizados que incorreram na geração de efeitos



adversos à saúde dos pacientes, com a instituição de uma farmacovigilância mediante a constituição de um grupo interdisciplinar, a fim de estimar a realidade de efeitos dos quimioterápicos utilizados, fazendo com que toda a equipe médica e demais especialistas responsáveis pelo cuidado do paciente possam tomar as melhores decisões de tratamento, levando a um resultado mais favorável para a saúde do paciente.

## 2.6 COMPLICAÇÕES ORAIS DECORRENTES DA QUIMIOTERAPIA

A mucosite oral severa ou grave induzida por quimioterápicos utilizados no controle dos cânceres é um dos mais importantes efeitos indesejados, promovendo os piores quadros de morbidade para os pacientes, aumentando o tempo de internação dos mesmos e, com frequência, agravando o quadro de debilitação provocado pelos efeitos secundários dos agentes antineoplásicos; já que as lesões ulcerativas resultantes dos quadros de mucosite podem ser uma importante fonte de infecção sistêmica, em especial nos pacientes imunossuprimidos (SONIS, 1998). Além das complicações infecciosas, a mucosite oral grave condiciona o paciente pediátrico a uma redução alimentar, o que repercute no seu estado nutricional, tornando-o menos responsivo ao tratamento (GREEN; HORN; ERIKSON, 2010). Soniset al. (1999) verificaram que 78% de pacientes que recebem quimioterapia apresentaram mucosite em algum período do tratamento.

A mucosite oral grave (MOG) decorrente dos tratamentos quimioterápicos é descrita como uma inflamação e ulceração dolorosa, apresentando formação de pseudomembrana, estando sua incidência e severidade influenciadas por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento antineoplásico a que ele é submetido. Nesse contexto, a mucosite é consequência de dois mecanismos maiores: a toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento; sendo sua fisiopatologia composta por quatro fases interdependentes: fase inflamatória/vascular, fase epitelial, fase ulcerativa/bacteriológica e fase de reparação. Além disso, tal condição é considerada um fator potencial para o surgimento de infecções com risco de morte, sendo ainda a principal causa de interrupção de tratamentos antineoplásicos, uma vez que é necessário interromper a terapêutica de combate ao câncer para tratar as infecções oportunistas (VOLPATO et al., 2007).

Dhillon, Kalrae Mathur (2012) baseando-se no fato de que a Leucemia é o tipo mais comum de malignidades em crianças na Índia, realizaram um estudo na literatura sobre as complicações orais que podem estar relacionadas à própria situação sistêmica promovida pela doença ou às manifestações resultantes da terapia oncológica, seja ela quimio ou radioterapia. Como resultado, os autores encontraram registros de infecções oportunistas causadas com cândida, herpes simples, hemorragias, mucosites, alterações no paladar e aumento na incidência de cárie dentária. Além disso, verificaram que essas complicações podem se constituir em causas significantes de morbidade e mortalidade de pacientes oncológicos infantis submetidos às diferentes terapias antineoplásicas. Os autores concluíram que uma adequada higiene oral em crianças com Leucemia é fundamental para a prevenção e controle de problemas que possam se agregar aos comprometimentos já existentes e decorrentes das terapias, além de ser necessário uma profunda compreensão da natureza da doença e seu tratamento. Os autores acrescentam ainda que um esforço combinado de hematologista ou oncologista com uma equipe de saúde bucal é fundamental para aliviar as complicações orais antes, durante ou após a terapia antineoplásica em crianças, a fim de maximizar as chances de sucesso do tratamento.

Para avaliar as complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica, bem como a importância da atuação do cirurgião-dentista durante o tratamento, Paiva et al. (2010) realizaram uma revisão de literatura e encontraram que é comum, em pacientes submetidos ao tratamento contra o câncer, o desenvolvimento de complicações orais agudas ou tardias e que esses distúrbios na integridade e na função da cavidade bucal se devem ao fato de que a radioterapia e quimioterapia não são capazes de destruir as células tumorais sem lesionar células normais. Dentre as principais complicações orais relatadas nos estudos avaliados, destacaram-se: a mucosite, xerostomia, disgeusia, as infecções fúngicas, bacterianas e virais, as cáries de radiação, trismo, osteorradionecrose, neurotoxicidade, e, em pacientes pediátricos, ainda o comprometimento da formação óssea, muscular e dentária. O estudo concluiu que esses efeitos geralmente variam a cada paciente dependendo de variáveis relacionadas ao tratamento, ao paciente e às características inerentes ao tumor, sendo imprescindível que os pacientes oncológicos sejam acompanhados antes, durante e após a terapia antineoplásica por uma equipe odontológica, a fim de que o cirurgião-dentista possa elaborar um

plano de tratamento adequado às suas necessidades, de forma a prevenir ou controlar a ocorrência dessas complicações.

Observando que na Arábia Saudita a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a mais comum malignidade pediátrica acometendo cerca de 75% de todos os recém-diagnosticados com Leucemias e sendo responsáveis por 25% de todas as neoplasias malignas na infância, Javed et al. (2012) realizaram um estudo na literatura com o objetivo de verificar o estado de saúde bucal em crianças com LLA. Os resultados mostraram que as condições inflamatórias periodontais e a mucosite oral foram relatadas como significativamente mais elevados em crianças que em controles saudáveis.

## **2.6.1 Complicações orais durante o tratamento antineoplásico**

### *2.6.1.1 Hemorragias*

De todas as complicações orais em pacientes pediátricos oncológicos, a hemorragia é a mais previsível e passível de ser prevenida. É importante que a equipe multidisciplinar e os profissionais em saúde bucal estejam atentos à contagem de plaquetas nos hemogramas recentes do paciente antes de qualquer intervenção cirúrgica, tendo em mente que uma contagem menor ou igual a 75.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> predispõe ao estabelecimento de uma hemorragia, o que deve adiar intervenções eletivas quando os exames configurarem esses valores. Na evidência de trombocitopenia inferior a 40.000 plaquetas e da necessidade de intervenção cirúrgica, a equipe médica deve ser contatada para a transfusão de concentrado de plaquetas (ANTUNES et al., 2004; PERES et al., 2014).

### *2.6.1.2 Infecções*

As funções imunológicas comprometidas em razão da quimioterapia conferem ao paciente uma capacidade comprometida para combater infecções. Quando pacientes desenvolvem uma patologia bucal como mucosite, xerostomia, sangramento oral ou outras lesões na boca, a preocupação principal deve ser a de prevenir infecções sistêmicas e locais secundárias (SADLER et al., 2003).

A exacerbação de uma infecção preexistente na cavidade bucal, de origem endodôntica ou periodontal, ou ainda em decorrência de lesões por mucosite oral grave, podem ser a origem de uma infecção local ou sistêmica em pacientes submetidos à terapia antineoplásica. Em ambiente hospitalar, o tratamento de infecções é feito de forma empírica, com antibióticos específicos para a microbiota local ou de acordo com o resultado da hemocultura (ALBUQUERQUE; MORAIS; SOBRAL, 2007; ALBARRAN, 2012).

As infecções herpéticas são as lesões virais mais comuns em pacientes com neoplasia maligna, e podem envolver qualquer área da mucosa bucal, não mais ficando apenas restritas à mucosa queratinizada (FERRETI et al., 1990).

A candidíase constitui uma das infecções fúngicas oportunistas mais comuns em pacientes pediátricos oncológicos. Diversos fatores contribuem para a instalação e o desenvolvimento de processos infecciosos por espécies de *Cândida*, entre eles a mielossupressão, o comprometimento do fluxo salivar e as injúrias à mucosa, bem como as lesões de mucosite (GORDÓN-NÚÑEZ; PINTO, 2003). A candidíase bucal ocorre frequentemente, porém seus episódios podem ser significativamente diminuídos com a utilização de medidas profiláticas adequadas e, em pacientes neutropênicos, a candidíase bucal pode causar infecção sistêmica utilizando como porta de entrada as lesões ulcerativas da mucosa ou pelo comprometimento do trato gastrointestinal. Muitos casos de óbito entre pacientes com câncer resultam da septicemia fúngica, sendo 60% dos casos associados a infecções preexistentes (FERRETI et al., 1990; MORAIS et al., 2014).

O tratamento dessas infecções, tão logo seja detectada influencia significativamente na redução da dor localizada e da propagação para um comprometimento maior. Recomenda-se uma cultura se houver suspeita de uma infecção, além de uso rotineiro de profilaxias orais e medicamentos específicos para combater os microrganismos identificados como causadores do processo infeccioso (SADLER et al., 2003; MENDONÇA et al., 2015).

### *2.6.1.3 Mucosite oral*

A mucosite oral é caracterizada por uma inflamação (forma leve) ou ulceração da mucosa oral (forma severa ou grave) e tem sido a mais importante complicação oral relatada em estudos com pacientes submetidos tanto à radioterapia quanto à

quimioterapia (BELLM et al., 2000, OTMANI et al., 2008; CHENG et al., 2008; CHENG et al., 2011; AMARAL, 2012).

De etiologia multifatorial, a mucosite poder ser causada diretamente pelo efeito citotóxico dos agentes quimioterápicos e da radioterapia ou indiretamente pela neutropenia (SPIJKERVET; SONIS, 1998; XU et al., 2014; YANG et al., 2015; TSURUSAWA et al., 2015). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979) criou um sistema de graduação para as mucosites e reações inflamatórias das outras mucosas do trato digestivo baseado na sintomatologia. De acordo com esse sistema, as mucosites podem ser graduadas de 0 a 4. O grau 0 é conferido quando a mucosite oral não acontece e grau 4 àqueles casos mais severos, nos quais as lesões são tão intensas que se fazem necessárias a alimentação enteral ou parenteral e a suspensão do tratamento até que o paciente se recupere. A manutenção de cuidados pode contribuir para uma redução na incidência de mucosite de 44% para menos de 26% (GRZYBOWSKA et al., 1997; BARKER, 1998).

O desenvolvimento da mucosite oral induzida por quimioterápicos envolve os seguintes mecanismos: (1) dano direto ao tecido epitelial e tecido conjuntivo; (2) resposta inflamatória ao dano; (3) redução das células de reparo tecidual (SONIS, 2004; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Adicionalmente, os altos níveis de mediadores da inflamação como a Interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral-TNF- $\alpha$  (SONIS, 2004; LOGAN et al., 2008), a Interleucina-10 (IL-10) (SONIS, 2004) e as matrizes de metaloproteinase (MMP's), bem como os baixos níveis do fator de crescimento epidérmico (EGF) (SONIS et al., 1992) também estão associados ao desenvolvimento da mucosite oral.

Em um relato de caso descrito por Ribeiro et al. (2015), um paciente de 11 anos, sexo masculino, foi acompanhado desde o início do tratamento quimioterápico para um linfoma de Hodgkin e teve as alterações na mucosa oral monitoradas por 5 ciclos de quimioterapia, sendo as avaliações realizadas no 1º e no 15º dias de cada ciclo, com a utilização do *Oral Assessment Guide* modificado. Ao diagnóstico da neoplasia, identificou-se positividade para o vírus Epstein Barr. Observou-se, a ocorrência de alterações moderadas em todos os períodos de avaliação, e alterações severas ou graves no 15º dia do 1º ciclo (ulceração na mucosa labial), no 15º dia do 2º ciclo (ulceração na mucosa labial) e no 1º dia do 3º ciclo (ausência total de saliva). Os autores recomendam que o acompanhamento dos efeitos da terapia antineoplásica é essencial para a identificação de agravos que podem resultar em

complicações sistêmicas e recomendam o uso do OAG modificado no monitoramento de alterações na mucosa oral durante a quimioterapia.

Os resultados de Scully, Epstein e Sonis (2003) para um estudo na literatura sobre os principais fatores de risco para a mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos estão descritos no quadro 5.

**Quadro 5** - Fatores associados à mucosite oral em crianças e adolescentes

<b>Fatores de risco relacionados à quimioterapia</b>	
<b>Agentes quimioterápicos</b>	<b>Antimetabólitos</b>
	Citarabina (Ara C)
	5-fluorouracil
	Metotrexato
	<b>Antibióticos antitumorais</b>
	Actinomicina D
	Amsacrina
	Mitramicina
	Micomicina
	Daunorrubicina
	Doxorrubicina
	<b>Agentes alquilantes</b>
	Busulfan
	Ciclofosfamida
	Mecloretamina
Procarbazina	
<b>Transplante de células hematopoiéticas</b>	Alógenas > autólogas
<b>Combinação de terapias</b>	Quimioterapia + Radioterapia
<b>Fatores de risco relacionados ao paciente</b>	
<b>Idade</b>	Crianças tem um risco aumentado devido à maior taxa de renovação celular
<b>Fatores genéticos</b>	Genes associados com o metabolismo dos quimioterápicos podem desencadear importantes mecanismos na iniciação e desenvolvimento da mucosite oral.
<b>Saúde e higiene oral</b>	Comorbidades dentais e infecções orais podem aumentar as chances de complicações em mucosites
<b>Estado nutricional</b>	Estados de desnutrição podem retardar a cicatrização de lesões de mucosite oral
<b>Experiências prévias</b>	Histórias de mucosite oral prévias podem ser preditoras de futuros episódios de mucosite oral.

Estudos com dados primários, de diferentes naturezas foram realizados em algumas regiões do mundo para verificar associações entre variáveis de interesse e a ocorrência de complicações orais, entre elas a mucosite oral, em crianças e adolescentes, estando descritas no quadro 6.

**Quadro 6 - Síntese dos estudos selecionados sobre as complicações orais em crianças e adolescentes sob tratamento quimioterápico**

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Albuquerque; Morais; Sobral.	2007	Recife (Brasil)	59	0 – 18 anos	Todos	CT / RT	Prospectivo	Avaliar e identificar a presença de complicações orais agudas decorrentes do tratamento antineoplásico.	Análise descritiva	A mucosite (23,9%) e a candidíase (32,1%) foram as alterações bucais mais comuns em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico.
Cheng et al.	2008	Hong-Kong (China)	102 (51 casos e 51 controles)	5-18 anos	Hematológico	CT	Caso-controle	Determinar os fatores de risco associados com a mucosite oral induzida por quimioterapia em crianças.	Regressão logística multivariada.	O menor peso corporal, a redução na contagem de neutrófilos e um maior nível de creatinina foram significativamente associados com um maior risco para desenvolvimento de mucosite oral.

Continua



Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Otmani et al.	2008	Rabat (Marrocos)	641	2 meses - 16 anos	Todos	CT	Prospectivo	Determinar possíveis associações entre a idade, o sexo, a doença de base, o tipo de quimioterapia e o tipo sanguíneo de pacientes portadores de malignidades com a ocorrência de mucosite orofaríngea.	Regressão logística multivariada.	Há associação entre portadores de doenças hematológicas, o uso de drogas antimetabólicas e dos tipos sanguíneos "O", "A" e "B" no risco aumentado para a ocorrência de mucosite orofaríngea.
Figliolia et al.	2008	São Paulo (Brasil)	169	5 meses - 18 anos	Hematológico (LLA)	CT	Retrospectivo	Estimar a prevalência e fatores de risco de mucosite oral em pacientes infantis.	Teste Qui-quadrado. Análise de regressão logística multivariada.	Maior risco de desenvolvimento de mucosite oral nos pacientes tratados com o protocolo quimioterápico ALL-BFM-95.

Continua

Continuação

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Anirudhan et al.	2008	Nova Deli (Índia)	70	6 meses–15 anos	LLA	CT	Prospectivo	Estudar a etiologia da mucosite oral frente à neutropenia e avaliar o seu potencial para a ocorrência de sepse.	Teste Qui-Quadrado	A mucosite oral é comum em crianças com neutropenia durante a fase de indução da quimioterapia para ALL com fungos entre os microrganismos mais comumente isolados na cavidade oral, não havendo relação entre infecções orais e sistêmicas.
Mouchrek Júnior e Trovão	2010	São Luís-(Brasil)	32	3 – 15 anos	Todos	CT/RT	Prospectivo	Avaliar as manifestações bucais em tecidos moles de crianças submetidas a tratamento antineoplásico durante e após o tratamento.	Análise descritiva	Concluiu-se que é alta a porcentagem de crianças com câncer que desenvolvem manifestações bucais em decorrência do tratamento.

Continua

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Hespanhol et al.	2010	Juiz de Fora (Brasil)	97	3 – 93 anos	Todos	CT	Transversal	Realizar uma análise das prevalências das manifestações orais em relação ao sexo, idade e tipo de tumor.	Análise descritiva	A mucosite associada ou não a outras lesões foi a lesão oral mais incidente, em ambos os sexos, em todas as faixas etárias, com prevalência nos pacientes masculinos da faixa etária de 0-10 anos
Cheng et al.	2011	Hong-Kong (China)	140	6-18	Tumores sólidos e hematológicos	CT	Prospectivo Coorte 14 dias (diário)	Avaliar a incidência e fatores de risco associados com a MO em pacientes pediátricos e adolescentes submetidos à quimioterapia.	Regressão logística múltipla; Regressão ordinal e riscos proporcionais de Cox.	A mucosite oral em crianças e adolescentes foi associada ao acometimento anterior por mucosite oral, à ansiedade do paciente quando do início do tratamento antineoplásico e com a neutropenia apresentada pelos pacientes submetidos à quimioterapia.

Continua

Continuação

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Moura	2012	João Pessoa (Brasil)	72	3-24 anos	Todos	CT	Transversal	Avaliar o estado de saúde bucal de pacientes em tratamento quimioterápico	Teste Qui-Quadrado	A mucosite oral esteve presente em 27,7% dos pacientes. Não houve associação entre a ocorrência de mucosite com a doença de base nem com o sexo.
Nascimento et al.	2013	Maceió (Brasil)	40	1-17 anos	Todos	CT	Transversal	Identificar a prevalência das alterações bucais decorrentes do tratamento antineoplásico e sua correlação com o hemograma em crianças e adolescentes internos.	Estatística descritiva Teste de Mann-Whitney	Houve alta ocorrência de alterações na mucosa oral e correlação entre o menor número de leucócitos e de plaquetas e a mucosite oral severa, e entre a ocorrência de gengivite ulcerativa necrosante e a faixa etária de adolescentes.

Continua

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Ip et al.	2014	Hong-Kong (China)	140	6-18 anos	Todos	CT	Prospectivo	Determinar os fatores associados à mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia.	Teste Qui-Quadrado ANOVA-1 fator Modelagem multinível	Pacientes neutropênicos, com história prévia de mucosite oral, ou com altos níveis de ansiedade têm uma maior incidência de mucosite oral, com início precoce e maior gravidade, alterando as funções orais.
Mendonça et al.	2015	Campinas (Brasil)	103	0-19 anos	LLA	CT	Prospectivo Avaliações: 14 dias e 56 dias após o início do tratamento	Investigar associações entre a microbiota oral, a contagem de leucócitos, de neutrófilos e de plaquetas e o nível de hemoglobina com a severidade da mucosite oral em pacientes com LLA, submetidos à quimioterapia.	Teste Qui-Quadrado	A presença do vírus da herpes simples tipo 1, a contagem de plaquetas e a presença de <i>Cândida ssp.</i> estiveram associados à severidade da mucosite oral no 14º dia após o início da quimioterapia e, a contagem de neutrófilos e o vírus da herpes simples tipo 1 estiveram associados com a severidade da mucosite oral no 56º dia após o início da quimioterapia.

Continua

Autores	Ano	Local	Amostra	Idade	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Desenho do estudo	Objetivo	Análise estatística	Conclusões
Kung et al.	2015	Hong-Kong (China)	69	0-18 anos	Todos	CT	Transversal	Estudar a condição de saúde bucal de crianças e adolescentes chineses submetidos à quimioterapia	Teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher	A mucosite oral e as petéquias foram as duas mais comuns complicações dos pacientes em quimioterapia, estando associadas às drogas dos tipos antibióticos citotóxicos e agentes alquilantes.

CT=Quimioterapia; RT=Radioterapia; LLA=Leucemia Linfóide Aguda.

#### 2.6.1.4 Xerostomia

A xerostomia é definida como a sensação de boca seca em razão de uma condição clínica caracterizada pela redução quantitativa e qualitativa no fluxo salivar, exercendo influência na capacidade tampão, o que aumenta os níveis de desmineralização dos elementos dentários; na proteção promovida por elementos de defesa, como as imunoglobulinas; na quantidade de mucina, o que deixa a mucosa oral desprovida de sua proteção contra traumas e desidratação; e na sua propriedade lubrificante, dificultando a deglutição (PINTO-COELHO et al., 2002).

A redução salivar induzida pela quimioterapia tem como resultado comum a mucosite, que pode se estender desde a cavidade oral a todo o trato gastrointestinal (AMARAL et al., 2012) causando morbidades como dificuldades para engolir e falar (SONIS, 2004; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Além disso, componentes importantes da saliva, como fatores antimicrobianos são significativamente reduzidos durante o regime quimioterápico, facilitando a proliferação de microrganismos e a instalação de infecções (KAROLEWSKA et al., 2008; JENSEN et al., 2010).

Durante o tratamento quimioterápico a estimulação salivar seja ela mecânica ou elétrica (TENS – *transcutaneous electrical nerve stimulation*) tem como resultado um aumento no fluxo salivar, reduzindo as chances de os pacientes apresentarem graus avançados de mucosite, bem como aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes (AMARAL et al., 2012).

### 2.7 ATENÇÃO MULTIDISCIPLINAR AO PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO

O paciente pediátrico oncológico necessita, quando em tratamento dentro da unidade hospitalar, de um cuidado holístico, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar que precisa ser realizada não só dentro da mesma instituição, como também é imprescindível que as diferentes instituições que prestam cuidados oncológicos interajam entre si, numa partilha de conhecimentos e competências, garantindo um cuidado amplo em função de proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente (FERREIRA, 2007; CÁDIZ; URZÚA; CAMPBELL, 2011; SUNG et al., 2011).

Sadler et al. (2000) realizaram avaliações em uma clínica de ensino de oncologia de Detroit, Michigan, EUA, sobre a otimização da promoção de saúde entre seus pacientes submetidos à regimes quimioterápicos. O estudo envolveu a equipe de oncologia clínica, mediante entrevistas com os mesmos e avaliação de seus currículos, bem como avaliações de acompanhamento direcionadas às práticas clínicas. Como resultados, o estudo evidenciou que não houve abordagem da equipe na rotina de atenção sobre os cuidados em saúde bucal preventivamente, antes do início da quimioterapia. Os autores concluíram o estudo orientando que os cuidados em saúde bucal paralelos à rotina de tratamentos antineoplásicos, principalmente com uso de quimioterápicos, é importante para ajudar a reduzir o risco de sequelas orais para os pacientes, reduzindo os danos e riscos de *déficit* no prognóstico e aumentando da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes. Os autores sugerem ainda que outros hospitais integrados às redes de ensino devam também realizar avaliações como essa a fim de determinarem se eles também poderiam melhorar o atendimento ao paciente e a educação profissional na área por meio da incorporação de uma avaliação odontológica prévia ao tratamento de pacientes com câncer.

A contribuição do cirurgião-dentista na melhoria da saúde bucal de crianças hospitalizadas foi estudada na literatura por Silva et al. (2009), onde observou-se que nas unidades hospitalares a atenção da equipe médica está voltada principalmente para o tratamento das doenças sistêmicas que motivaram as crianças à hospitalização; sendo as condições de higiene oral negligenciadas, o que predispõe esses pacientes a uma maior susceptibilidade aos principais problemas orais, especialmente infecções nos tecidos moles e elementos dentários, que podem ser responsáveis pelo agravamento no quadro de saúde desses pacientes. Os autores concluíram que é de extrema importância que medidas educativas e preventivas sejam implantadas no intuito de evitar o aparecimento de complicações orais. Essas envolvem instruções à equipe de enfermagem quanto à higiene bucal e conscientização dos responsáveis a respeito da influência dos problemas orais na saúde geral, além da necessidade da presença de um dentista no hospital para atender à demanda de crianças hospitalizadas com problemas orais.

Em uma abordagem qualitativa, de natureza exploratória, Santos et al. (2010) analisaram o conhecimento e a prática de uma equipe de enfermagem no Hospital Infantil Joana de Gusmão–Florianópolis/SC, no que se refere à saúde oral. Para



isso, foram avaliados 2 enfermeiros e 10 técnicos de enfermagem. Foram realizadas entrevistas semi-estruturadas e o conteúdo foi analisado considerando dois grupos temáticos: conhecimento sobre a saúde oral e práticas e significados de cuidados de saúde. Os resultados revelaram a falta de atenção aos cuidados de saúde oral em crianças hospitalizadas para tratamento com antineoplásicos. O estudo concluiu que existe uma clara necessidade de se adotar medidas no sentido de cuidados de saúde oral para promover a saúde geral do paciente bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes pediátricos internados. Além disso, foram sugeridos como pontos importantes a discussão e a implantação de cursos de formação sobre a saúde oral em oncologia pediátrica, e a inclusão de um cirurgião-dentista na equipe de funcionários do hospital.

Barbosa, Ribeiro e Caldo-Teixeira (2010) avaliaram os conhecimentos e práticas em saúde bucal junto a crianças hospitalizadas com câncer no Hospital Infantil Joana Gusmão em Tubarão-SC. A amostra foi constituída por um grupo formado pela equipe de enfermagem, cuidadores e crianças, aos quais foi aplicado um questionário relacionado ao conhecimento geral sobre saúde bucal, métodos e instrumentos utilizados para a higiene oral e dados socioeconômicos. Os resultados mostraram que quem realiza a higiene oral das crianças são os cuidadores (90,7%), que receberam orientações da equipe de enfermagem em 21,4% dos casos. Com relação ao desconforto na cavidade bucal, a equipe de enfermagem reportou que todos apresentaram manifestações clínicas, enquanto apenas 62,8% dos cuidadores reportaram a observância desses casos. Todos os participantes consideraram importante haver um cirurgião-dentista no setor de oncologia. O estudo concluiu que não existe um protocolo de cuidados com a higiene bucal de crianças hospitalizadas com câncer e que as manifestações bucais mais frequentes entre os pacientes em tratamento antineoplásico foram: mucosite, enjoos, vômitos, xerostomia e ausência de paladar.

## 2.8 ATENÇÃO ODONTOLÓGICA AO PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO

O tratamento odontológico para crianças e adolescentes deve ter início tão logo seja determinado que o paciente se submeterá a uma terapia antineoplásica. Após avaliação de uma radiografia panorâmica e da observação clínica, dentes decíduos que se encontrarem em esfoliação devem ser extraídos; opérculos

relacionados a dentes em erupção devem ser removidos, evitando-se, assim, que se tornem futuras áreas de infecção; aparelhos ortodônticos devem ser removidos, pois os bráquetes podem tanto interferir na higiene, dificultada pela xerostomia, como provocar o aparecimento de úlceras nos tecidos orais. Os aparelhos removíveis também devem ter seu uso interrompido. A aplicação de selantes pode ser uma medida preventiva contra lesões de cárie. O tratamento de lesões de cárie, tratamentos endodônticos e exodontias também devem ser realizados antes da terapia; devendo todos os procedimentos contarem com a liberação da equipe médica responsável pelo diagnóstico do câncer e plano de tratamento do paciente (CAMARGO, 2001).

Santos, Albinder e Cavalcanti (2003) verificaram as principais manifestações clínicas gerais e bucais da Leucemia em crianças e adolescentes, antes do diagnóstico da doença e durante a terapêutica adotada, além de enfatizar a participação do cirurgião-dentista no diagnóstico e no acompanhamento da saúde bucal desses pacientes. Foram entrevistados e examinados 33 pacientes com diagnóstico de leucemia que estavam em tratamento ou em acompanhamento de manutenção no Grupo de Pediatria Oncológica de São José dos Campos-SP. Antes do diagnóstico de Leucemia, as manifestações gerais mais relatadas foram febre, fraqueza, cansaço, palidez e as manifestações bucais foram palidez de mucosa, sangramento gengival, candidíase, ulcerações e hiperplasia gengival. Durante a terapêutica adotada, náuseas e vômitos foram as manifestações gerais mais relatadas e ulcerações, candidíase, sangramento gengival e xerostomia, as manifestações bucais. Os autores concluíram que a Leucemia pode ter suas primeiras manifestações na boca, o que reafirma a participação do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce da doença e integrando a equipe multidisciplinar de atendimento a esse tipo de paciente, e que, após o diagnóstico, a presença desse profissional na equipe de tratamento oncológico pode contribuir para a redução da morbidade e a mortalidade relacionadas às complicações bucais, assim como aumentar o conforto e a qualidade de vida dos pacientes durante a terapia.

Um estudo na literatura realizado por Camargo, Batistella e Ferreira (2004) mostrou que as manifestações bucais imediatas ao tratamento quimioterápico oncológico em pacientes pediátricos são: mucosite, xerostomia, infecções, hemorragias e alterações periodontais. Os autores orientam que os pacientes pediátricos que realizam terapias oncológicas devem ser sempre acompanhados por

especialistas, havendo a necessidade de um tratamento multidisciplinar, envolvendo oncologista e odontopediatra. Além disso, após concluído o diagnóstico o paciente deve receber orientações e medicações profiláticas, para, assim, minimizar os efeitos da terapia; prevenir, tratar e minimizar as complicações bucais decorrentes do tratamento oncológico, pois, assim, se garantirá uma melhor qualidade de vida nesses pacientes. Orientam ainda que o odontopediatra deve conhecer as principais manifestações bucais decorrentes da doença e do seu tratamento, de forma a poder decidir sobre o melhor tratamento e realizar instruções de higiene oral a fim de que a criança possa manter-se em condições de saúde.

Stolzet al. (2011) realizaram um estudo observacional retrospectivo dos procedimentos odontológicos realizados e das patologias de base encontradas nos registros de pacientes odontológicos do setor da hemato-oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e traçaram um perfil dos pacientes tratados no período de 1997 até 2009. Os resultados mostraram que 60% dos pacientes foram do gênero masculino, entre 10 e 20 anos de idade (28,41%). Os procedimentos odontológicos mais executados foram exame clínico (19,1%), restauração dentária (11,9%), e exodontias (8,7%). Os principais tipos de neoplasias malignas foram as Leucemias, principalmente a Leucemia Linfocítica Aguda (22%) e a Leucemia Mielóide Aguda (11%). O estudo conclui que os procedimentos odontológicos precisam contemplar mais os aspectos de prevenção de lesões bucais necessitando uma maior integração entre os serviços de Odontologia, Medicina e Enfermagem nos setores de tratamento oncológico.

Um estudo longitudinal foi desenvolvido por Yavuz e Yilmaz (2015), com o objetivo de investigar os efeitos do fornecimento de informações de cuidados em saúde bucal para pacientes de oncologia pediátrica e seus cuidadores, no grau de mucosite oral. A amostra do estudo incluiu 16 crianças com idades entre 8 e 18 anos que foram internadas no centro de oncologia e hematologia pediátrica de um hospital universitário da Turquia. Os resultados revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grau de mucosite oral antes e depois da educação em saúde bucal proporcionada às crianças submetidas à quimioterapia ( $p < 0,05$ ). Os valores da mediana para a dor foram significativamente diferentes antes e depois da educação em saúde bucal ( $p < 0,05$ ) e verificou-se também uma correlação estatisticamente significativa entre o grau de mucosite oral e escore médio de dor antes e após a educação em saúde bucal ( $p < 0,001$ ). Concluiu-se que tanto o grau de mucosite oral

quanto o nível de dor diminuíram após as crianças receberem educação sobre cuidados de higiene oral.

A hospitalização de crianças com câncer possui características específicas, que determinam uma série de impactos na vida da criança e que são determinadas pela própria doença e pelo tratamento instituído, como, na maioria dos casos: o mau prognóstico, a caráter crônico da doença, a duração do tratamento, os internamentos frequentes, os traumas físicos e psíquicos, a terapêutica agressiva, a alteração da autoimagem e a alta mortalidade, podendo-se somar ainda os problemas de ordem familiar provocados pelo diagnóstico e durante o tratamento (LIMA et al., 1996; SANTOS; ALBINDER; CAVALCANTI, 2003; CAMARGO; BATISTELLA; FERREIRA, 2004; SILVA et al., 2009).

Mutti, Paula e Souto (2010) mapearam as produções científicas brasileiras na temática de câncer em crianças. Para tanto, foi realizado um estudo de revisão, a partir de trabalhos com estudos nacionais mediante uma abordagem descritiva quanti-qualitativa segundo as variáveis: ano, região, sub-área e tipo de estudo; e a análise da tendência e natureza. Dos 44 artigos analisados tiveram maior destaque a região Sudeste, seguida pela Sul e evidenciou-se um traçado ascendente do quantitativo das publicações na distribuição por período, entre 1982-2007. Na Área das Ciências da Saúde, destacaram-se as produções tipo pesquisa, principalmente nas subáreas da Enfermagem e Medicina. A natureza predominante das pesquisas foi a clínico-epidemiológica, seguida da sociocultural; e a tendência foi absolutamente curativa. O estudo concluiu que o processo de adoecimento da criança com câncer é complexo, assim como o prejuízo biopsicossocial que afeta a criança, a família e os profissionais envolvidos neste processo, além de a oncologia pediátrica configurar um desafio para os pesquisadores e para a equipe multiprofissional, tanto na prevenção quanto no cuidado paliativo evidenciando que essas ações ainda representam lacunas na produção científica brasileira.

## 2.9 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIO

A regressão logística é uma técnica estatística que, a partir de variáveis explicativas ou independentes, produz um modelo que permite a predição dos valores assumidos por uma variável dependente dicotômica (binária), e torna possível a aferição de uma probabilidade de ocorrência direta desse evento ocorrer (DANIEL,

2009; FÁVERO, 2009; MEDRONHO et al., 2009).

Em Epidemiologia, a regressão logística tem como objetivo descrever a relação entre um resultado (variável dependente ou resposta) e um conjunto simultâneo de variáveis (preditoras ou independentes), mediante um modelo em que se tenha bom ajuste. A análise mediante regressão logística pode controlar grande número de variáveis simultaneamente, permitindo que os dados sejam utilizados mais eficientemente. Dessa forma, os dados obtidos foram analisados e, a partir dessa análise foram geradas informações importantes ao pretendido pelos objetivos desse estudo (GIMENO; SOUZA, 1995; ABREU; SIQUEIRA; CAIAFFA, 2009).

A regressão logística teve seu uso iniciado em 1960, na tentativa de realizar previsões com a finalidade de explicar a ocorrência de determinados fenômenos quando a variável dependente fosse de natureza binária. Um dos estudos mais famosos que utilizou esse modelo estatístico foi o *Framingham Herat Study* realizado em colaboração com a Universidade de Boston, tendo como principal objetivo identificar fatores que concorrem para desencadear doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial e o infarto agudo do miocárdio (CORRAR; PAULO; DIAS FILHO; 2009).

A partir de 1980 o uso da regressão logística teve seu uso expandido, em razão do aumento de recursos computacionais, bem como do acesso dos pesquisadores a esses recursos, de forma que as metodologias de estudos epidemiológicos passaram a contar com esse poderoso recurso (SOUZA et al., 2006).

Modelos de decisão que têm como base a realização da regressão logística são bastante aplicados quando é necessário escolher entre duas ou mais opções referentes à questão de interesse. O modelo de regressão logística permite a análise de variáveis respostas dicotômicas com bastante flexibilidade e com facilidade de utilização, além de permitir uma interpretação de resultados bastante rica e direta (HOSMER; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

O modelo de regressão logística pertence à classe dos Modelos Lineares Generalizados (MLG), que constituem uma classe extensa de modelos que incluem modelos de regressão para variáveis dependentes com distribuição normal, modelos alternativos para variáveis contínuas, que não presumem normalidade, e modelos para variáveis dependentes discretas ou categóricas (AGRESTI; FINLAY, 2012).

Comparado a outros modelos de regressão, a regressão logística requer uma quantidade menor de suposições, já que não é necessário assumir a normalidade e homoscedasticidade (a variância condicional dos erros aleatórios é igual para todas as observações) (PREARO; GOUVEA; MONARI, 2009).

Ao se ajustar um modelo de regressão logística binária, objetiva-se encontrar um modelo matemático que relacione o comportamento de uma determinada variável dependente dicotômica  $Y$  (LAZZARI, 2013) em relação a um conjunto de  $k$  variáveis independentes  $(x_1, x_2, \dots, x_k)$ . Assume-se também que o valor esperado dos resíduos seja igual a zero e apresente ausência de autocorrelação (a covariância entre os termos de erro seja nula), ausência correlação entre os resíduos e as variáveis explicativas e ausência de multicolinearidade (não há dependência linear perfeita entre as variáveis explicativas).

No modelo de regressão logística binária considera-se a variável resposta dicotômica, com distribuição de Bernoulli e não satisfaz o pressuposto de normalidade (KUTNER; NACHTSHEIM; NETER, 2005; WALPOLE, 2010).

Supondo que  $Y$  seja uma variável aleatória de Bernoulli, pode-se afirmar a seguinte distribuição de probabilidade, sendo o desfecho para a ocorrência do evento de interesse e a outra para a não ocorrência do evento de interesse:

- $P(Y = 1) = p_i$ , sendo  $Y=1$  (probabilidade de ocorrência do evento de interesse), e
- $P(Y = 0) = 1 - p_i$ , sendo  $Y=0$  (probabilidade de não ocorrência do evento de interesse).

Como observado, admitindo-se a resposta  $Y$  dicotômica, tem-se que  $E(Y)$ , dada na Equação 1, é resultado da proporção de vezes que o valor de  $Y$  é igual a 1, ou melhor, que o evento de interesse ocorre. Portanto,  $E(Y|x_i)$  é a probabilidade do evento de interesse ocorrer.

$$E(Y|x_i) = P(Y = 1) = p_i \quad (1)$$

A obtenção da Equação 1 possibilita uma modificação estrutural substituindo ocorrência da variável resposta dicotômica pela probabilidade do evento,  $p$ . Com isso, a resposta que era 0 ou 1, passa a estar entre 0 e 1, ou seja,  $0 \leq E(Y|x_i) \leq 1$  (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Observamos que  $p_i$  pode assumir valores menores que 0 e maiores que 1, o que provoca uma incompatibilidade. Essa inconsistência é contornada mediante o uso da transformação logística, transformação que é chamada de *logit* ( $p_i$ ) (KIM; DAILEY, 2008) e denotada por:

$$p_i = P(Y = 1|x_{i1}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1}}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_{i1})}} .$$

A mesma abordagem pode ser aplicada ao modelo de regressão logístico múltiplo, resultando em uma função que é dada a seguir (KLEINBAUM; KLEIN, 2010):

$$\text{logit}(p_i) = \ln\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik} ,$$

Logo, teremos que:

$$p_i = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_j}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_j}} .$$

### Estimação dos parâmetros beta ( $\beta$ )

O ajuste de um modelo de regressão logística a um conjunto de dados, ou seja, a estimação dos parâmetros  $\beta_j$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots, k$ , pode ser realizado utilizando-se um método, conhecido como o Método da Máxima Verossimilhança (MMV) (FÁVERO, 2009; KIM; DAILEY, 2008).

A estimação dos parâmetros  $\beta_j$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots, k$ , objetiva atribuir uma ponderação às variáveis explicativas estabelecendo a importância de cada variável

para ocorrência do evento de interesse, bem como possibilitar o cálculo da probabilidade de ocorrência desse evento (FÁVERO, 2009).

### **Seleção de variáveis**

A realização da seleção de variáveis explicativas, dentre as variáveis que podem ter associação com o evento de interesse, consiste em verificar quais das variáveis independentes são significativas para o modelo, ou seja, quais delas exercem alguma influência sobre o desfecho, de acordo com o nível de significância adotado pelo pesquisador. Para isso, utilizam-se métodos de seleção de variáveis que têm como base algoritmos estatísticos que averigam e balizam o pesquisador para a manutenção ou não de uma variável em um modelo de regressão, baseando-se em uma regra de decisão fixa, que tem como referência o nível de significância adotado pelo pesquisador (KUTNER; NACHTSHEIM; NETER, 2005, SILVA, 2006).

Dentre os métodos utilizados para a seleção de variáveis em regressão logística, tem-se o método *stepwise* que busca, em cada passo do procedimento, a variável mais importante em termos estatísticos. A variável escolhida é aquela que produz a maior mudança no logaritmo da verossimilhança em relação ao modelo que não contém a variável. Esse método tem por objetivo identificar as variáveis que maximizam a previsão com o menor número de variáveis empregadas, selecionando variáveis para o modelo por inclusão progressiva (*forward stepwise*) ou por eliminação regressiva (*backward stepwise*) até que se alcance um modelo preditivo que concentre apenas variáveis significativamente importantes para o modelo, ou seja, que possuam associação de risco ou de proteção com a ocorrência do evento de interesse.

Além dos métodos para a seleção de variáveis, existem critérios que devem ser seguidos também para a seleção de modelos preditivos em regressão logística, sendo melhores os baseados no máximo da função de verossimilhança (MFV). De acordo com esses critérios, para cada modelo é obtido um valor e aquele que apresentar a menor magnitude é considerado como o “melhor” modelo (KUTNER; NACHTSHEIM; NETER, 2005).



## Interpretação dos parâmetros em um modelo de regressão logística

A interpretação dos parâmetros em um modelo de regressão logística pode ser obtida com a observação da razão de chances ou *Odds Ratio*(OR). A razão de chances é uma medida da intensidade do efeito da variável  $x_j$  sobre a probabilidade de obter um determinado resultado esperado. A razão de chances reflete de que forma as chances de sucesso aumenta (ou diminui) conforme certas mudanças ocorrem no valor da variável explicativa de interesse (KLEINBAUM; KLEIN, 2010; WALPOLE, 2010; HOFFMANN, 2012),

Dessa forma, considerando uma determinada condição A, em que uma variável independente tem um valor particular  $x_0$ , e uma condição B, em que essa mesma variável independente tem um valor  $x_0 + 1$ , e dado que as demais variáveis independentes permanecem inalteradas, OR é dada por:

$$OR = \frac{\frac{p_B}{1-p_B}}{\frac{p_A}{1-p_A}},$$

em que  $p_B$  é a probabilidade da condição B ocorrer e  $p_A$  é a probabilidade da condição A ocorrer.

Na regressão logística a razão de chance é obtida mediante o cálculo da probabilidade do evento ocorrer nos indivíduos dos grupos A e B, utilizando os seguintes modelos logísticos:

$$\text{logit}(p_A) = \ln\left(\frac{p_A}{1-p_A}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_{0k}; \quad (2)$$

$$\text{logit}(p_B) = \ln\left(\frac{p_B}{1-p_B}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k (x_{0k} + 1). \quad (3)$$

Considerando que as demais variáveis são constantes, subtraindo a Equação (2) da (3), percebe-se que a razão de chances apenas dependerá do parâmetro  $\beta_k$ , conforme é demonstrado a seguir:

$$\text{logit}(p_B) - \text{logit}(p_A) = \beta_k[(x_{0k} + 1) - x_{0k}] = \beta_k,$$

resultando em:

$$\ln \left( \frac{\frac{p_B}{1-p_B}}{\frac{p_A}{1-p_A}} \right) = \beta_k. \quad (4)$$

Pela resolução da equação (4), obtém-se que:

$$\frac{\frac{p_B}{1-p_B}}{\frac{p_A}{1-p_A}} = e^{\beta_k}. \quad (5)$$

Na Equação (5) demonstramos que através da regressão logística é possível obter a equação que corresponde ao cálculo da Razão de Chances (OR), ou seja:

$$OR = \frac{\text{odds}_B}{\text{odds}_A} = e^{\beta_j}, j = 1, 2, \dots, k.$$

Ainda, é possível observar que, se:

$$\begin{aligned} \beta_j > 0 &\rightarrow OR > 1 \rightarrow p(x_j + 1) > p(x_j); \\ \beta_j < 0 &\rightarrow OR < 1 \rightarrow p(x_j + 1) < p(x_j). \end{aligned}$$

Considerando o valor da OR, tem-se a probabilidade de que o evento ocorra nos indivíduos na condição B em relação aos indivíduos na condição A, já que a OR avalia a relação entre a chance de um indivíduo exposto a determinado fator (condição B =  $x_{0k} + 1$  | dado que as outras variáveis independentes sejam constantes) possuir a condição de interesse, comparada à do não exposto (condição A =  $x_0$  | dado que as outras variáveis independentes sejam constantes).

Com base no exposto, é possível utilizar um modelo de regressão logística, adotando-se um desfecho binário, ter e não ter mucosite oral grave, observando o comportamento de variáveis de interesse, que a literatura cita como influenciadoras

do risco da ocorrência do evento (mucosite oral grave) frente à ocorrência desse evento, de forma que as chances do evento ocorrer na dependência de cada variável de interesse seja interpretado a partir dos parâmetros obtidos para cada variável independente que se mostrar importante para o modelo. O valor da exponencial de um determinado parâmetro  $\beta_j$  corresponde ao valor da OR (MEDRONHO et al., 2009).

A interpretação dos valores de OR indicam se a variável comporta-se como um fator de risco, quando a OR é maior que 1, ou como um fator de proteção, quando a OR é menor que 1, em relação à ocorrência do desfecho ou do evento de interesse (KUTNER; NACHTSHEIM; NETER, 2005).

### **Diagnóstico de um modelo de regressão logística**

Ao final da seleção de variáveis tem-se o modelo final. Este deve ser avaliado quanto à sua validade preditiva, já que a falta de um ajuste adequado prejudicará ou enviesará a estimação do evento. A observância de um ajuste entre valores observados e valores preditos por um determinado modelo logístico é utilizada para validar a qualidade de um modelo (KLEINBAUM; KLEIN, 2010).

Uma medida de ajuste muito utilizada no diagnóstico de modelos adequados é a função desvio, também chamada de *Deviance* (D), considerada uma medida de bondade de ajuste, representada pela distância entre o logaritmo da função de verossimilhança do modelo saturado (ou completo- com  $n$  parâmetros), e o modelo sob investigação (com  $p$  parâmetros), que corresponde ao modelo ajustado, avaliado a partir das estimativas de máxima verossimilhança  $\hat{\beta}$  obtidas (PAULA, 2010). O *Deviance* é dada por:

$$D = 2\hat{l}_n - 2\hat{l}_p$$

em que,

$\hat{l}_n$  = logaritmo do valor máximo da função de verossimilhança do modelo saturado, e

$\hat{l}_p$  = logaritmo do valor máximo da função de verossimilhança do modelo sob investigação.

O *Deviance* (D) tem, aproximadamente, uma distribuição amostral Qui-Quadrado com  $n-p$  graus de liberdade e 95% de nível de confiança ( $D \sim \chi_{n-p}^2$ ). Se  $D$

é maior em relação à distribuição  $\chi^2_{n-p}$ , então tem-se evidência contra a hipótese nula de que o modelo investigado se ajusta bem aos dados. Se  $D$  é menor em relação a distribuição qui-quadrado ( $\chi^2_{n-p}$ ), então tem-se evidência suficiente para aceitar a hipótese nula de que o modelo investigado se ajusta bem aos dados.

Para realizar a análise do poder preditivo do modelo, pode-se lançar mão de uma matriz de classificação, também denominada de matriz de confusão ou tabela de contingência, conforme expressa no Quadro 7, em que as linhas representam os valores previstos pelo modelo, e as colunas representam os valores observados no conjunto de dados. Na matriz de classificação estão dispostos, na diagonal principal, o número de acertos (verdadeiros positivos (sensibilidade) e verdadeiros negativos (especificidade)), e os demais elementos, são os erros de classificação.

A construção da matriz de classificação dá-se pelo estabelecendo de um ponto de corte  $c$ , chamado de *classification cutoff*, que possibilita a classificação da previsão pelo modelo estudado, sendo que os valores acima deste ponto indicam a presença da ocorrência do evento de interesse e os valores abaixo, a ausência de ocorrência do evento de interesse (FÁVERO, 2009).

**Quadro 7** - Matriz de classificação

Valores estimados pelo modelo de regressão logística	Valores observados		
	0	1	Total
0	Verdadeiro negativo (acerto)	Falso positivo (erro)	Número de negativos na amostra
1	Falso negativo (erro)	Verdadeiro positivo (acerto)	Número de positivos na amostra
Total	Número de preditivos negativos	Número de preditivos positivos	Número de elementos da amostra

Mediante a matriz de classificação, pode-se calcular a sensibilidade (percentual de acerto dos casos de ocorrência do evento de interesse  $Y$ ),

especificidade (percentual de acerto dos casos de não ocorrência do evento de interesse  $Y$ ) e o percentual de acerto do modelo (FÁVERO, 2009), sendo que os resultados da sensibilidade e especificidade variam de acordo com o ponto de corte escolhido (KLEINBAUM; KLEIN, 2010).

Uma discriminação perfeita ocorrerá se a sensibilidade e a especificidade forem iguais a 1, ou a 100%. Estes casos ocorrem quando o nível de falso negativos e de falso positivos são iguais a zero (KLEINBAUM; KLEIN, 2010).

Os valores de sensibilidade e de especificidade variam, portanto é possível a construção de uma medida de desempenho de predição para um determinado modelo logístico, a chamada Curva ROC, que vem do termo inglês *Receiver-Operating Characteristic Curve* e é originária da teoria da detecção de sinais em meios ruidosos. A análise da curva ROC tem sido mais utilizada como um teste de adequação de modelos preditivos em Medicina, Psicologia, Demografia e outras áreas a fim de explorar grandes conjuntos de dados, sendo considerada uma ferramenta estatística de grande importância na avaliação da acurácia do modelo, ou seja, uma técnica para obter a exatidão do modelo de regressão logística binária ajustado. Essa curva traça a sensibilidade e especificidade para toda uma gama de possíveis pontos de corte (SARKAR; MIDI, 2010). A construção da curva ROC é realizada colocando-se os valores da sensibilidade nas ordenadas (eixo  $Y$ ) e o complemento da especificidade (1-especificidade) nas abcissas (eixo  $X$ ) para os diferentes pontos de corte (MEDRONHO et al., 2009).

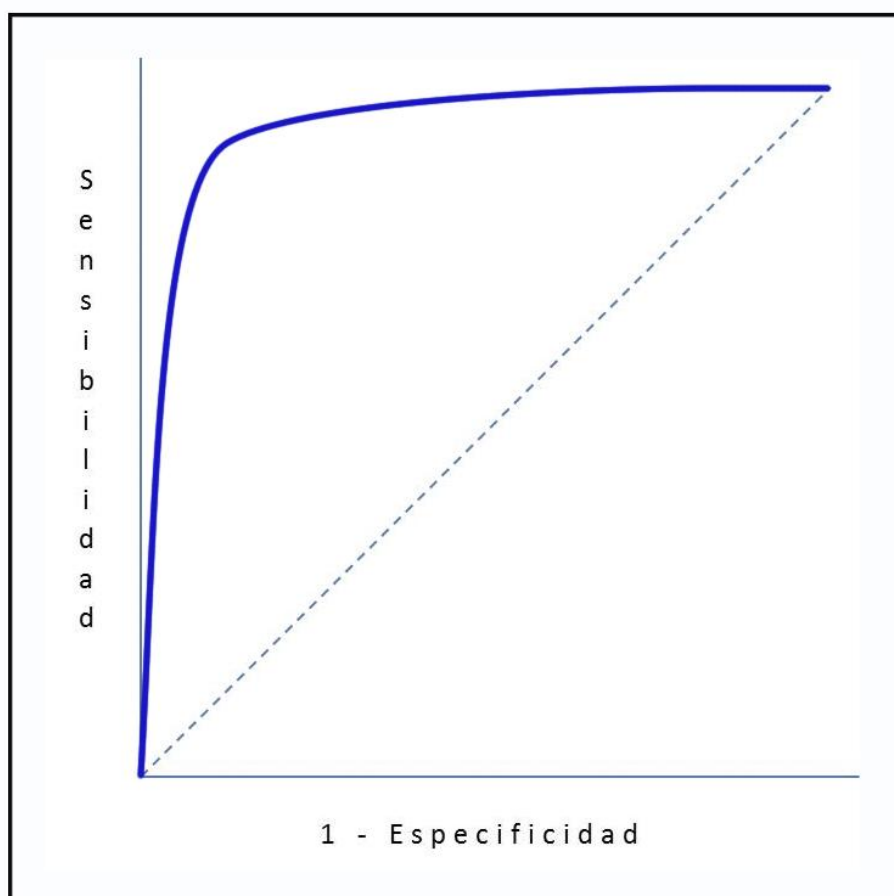
A área sob a curva ROC (AUC (*Area Under Curve*)) fornece a medida de precisão do modelo, ou seja, a AUC fornece uma medida da capacidade do modelo de discriminar entre aqueles indivíduos que vivenciam o desfecho de interesse daqueles que não o fazem. Quanto maior a AUC, maior é a capacidade do modelo em discriminar a ocorrência ou não ocorrência do evento de interesse, e, quanto mais próxima a curva ROC estiver da reta diagonal no gráfico, pior é o poder discriminatório do modelo (FÁVERO, 2009; KLEINBAUM; KLEIN, 2010; MEDRONHO et al., 2009; SARKAR; MIDI, 2010). Dessa forma, pode-se observar as seguintes situações de acordo com a AUC:

**Quadro 8** - Qualidade de discriminação de um modelo logístico, a partir da área sob a curva ROC

Área sob a curva ROC (AUC)	Discriminação do modelo
1	Perfeita
0,90-0,99	Excelente
0,80-0,89	Boa
0,70-0,79	Moderada
0,60-0,69	Pobre
0,50-0,59	Falha

O melhor ponto de corte na curva ROC localiza-se no extremo da curva próximo ao canto superior esquerdo do gráfico (Figura 1). Este ponto permite evidenciar os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade (MEDRONHO et al., 2009).

**Figura 1** - Representação de um gráfico de obtenção da curva ROC



Fonte: Molina, 2013.

## 3OBJETIVOS

### 3.1 GERAL

Construir modelos estatísticos para o surgimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos oncológicos, a partir de variáveis próprias do paciente e relacionadas ao regime de tratamento quimioterápico, nas 10 primeiras semanas de quimioterapia.

### 3.2 ESPECÍFICOS

Avaliar o grau de mucosite ao longo do tempo, durante o tratamento quimioterápico;

Avaliar a influência do sexo, idade, cor de pele, cidade de residência e ter ou não doença hematológica na ocorrência da mucosite oral grave;

Avaliar a influência do grupo sanguíneo e do fator Rh na ocorrência da mucosite oral grave;

Identificar se existe relação de dependência entre a ocorrência de mucosite oral grave e a classe de quimioterápicos utilizada na terapia antineoplásica;

Verificar se a ocorrência da mucosite oral grave está relacionada ao número de leucócitos, de plaquetas e ao nível sanguíneo de creatinina;

Inferir sobre os potenciais fatores de risco para a mucosite oral, nos diferentes períodos de avaliação;

Avaliar de que forma os modelos estatísticos gerados podem orientar a tomada de decisão por parte da equipe interdisciplinar quanto aos cuidados com os pacientes incluídos dentre os de risco para a ocorrência da mucosite oral grave.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos, sob CAAE de número –12922113.8.0000.5188 de 23 de abril de 2013 (Anexo 1).

### 4.2 LOCALIZAÇÃO ESPACIAL DO ESTUDO

Esse estudo foi realizado no setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano, no município de João Pessoa-PB, que é um centro de referência na prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer para todo o Estado da Paraíba, realizando cerca de 7 mil atendimentos mensais entre consultas, exames e cirurgias, oferecendo tratamento a cerca de 3,3 mil pacientes por mês (PARAÍBA, 2012).

### 4.3 AMOSTRA

Esse estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, na qual foram incluídos todos os pacientes de 0 a 19 anos atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Hospital Napoleão Laureano, que foram diagnosticados e tratados para algum tipo de neoplasia maligna no período de abril de 2013 a julho de 2015 e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos no estudo 115 pacientes durante todo o período de avaliação, que corresponderam a todos os pacientes que deram entrada no Hospital para diagnóstico e tratamento no referido período, selecionados mediante análise do censo hospitalar, semanalmente; no entanto, por terem sido contabilizadas 10 perdas ao longo dos segmentos, a amostra final, sobre a qual foram realizadas as análises e inferências desse estudo é de 105 pacientes. As perdas ao longo dos segmentos de avaliação, bem como as causas das mesmas estão descritas na figura 2.



#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo os pacientes que atenderam aos seguintes critérios:

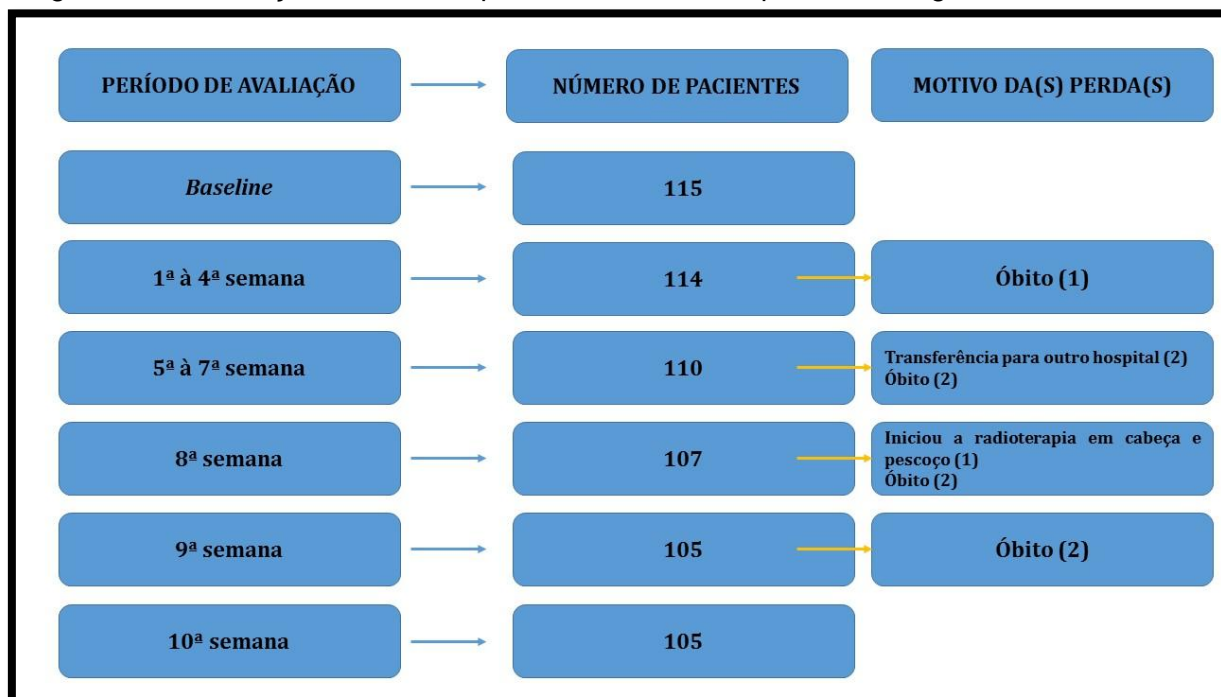
- Idade entre 0 e 19 anos;
- Diagnóstico primário de neoplasia maligna;
- Tratamento no Hospital Napoleão Laureano pelo SUS;
- Somente quimioterapia como tratamento nos primeiros meses;
- Não ter iniciado o tratamento quimioterápico;
- Não ter inflamação na mucosa oral anteriormente à quimioterapia.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

Os pacientes que apresentaram as condições elencadas a seguir foram excluídos do estudo:

- Inflamações na mucosa oral no momento do diagnóstico;
- Início do tratamento radioterápico e/ou cirúrgico concomitante com a quimioterapia, antes da conclusão do segmento de avaliações;
- Reinício de tratamento para uma neoplasia recidivante;
- Estado de saúde comprometido;
- Não obtenção do consentimento do responsável ou da criança/adolescente em participar do estudo;
- Atendimento por convênios particulares;
- Interrupção, por qualquer motivo, do segmento de acompanhamento do presente estudo.

**Figura 2** -Número de pacientes incluídos no estudo e que foram avaliados durante todo o segmento de avaliação, com os respectivos motivos das perdas de segmento



#### 4.4 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, observacional, onde foram realizadas abordagens indutivas e realização de procedimentos comparativo-estatísticos e técnica de observação direta intensiva mediante avaliação das condições clínicas orais anteriormente (*baseline*) e durante o tratamento quimioterápico e extensiva por meio do preenchimento de formulários (LAKATOS; MARCONI, 2010). Foram ainda avaliadas todas as informações necessárias relacionadas ao tratamento quimioterápico instituído e ao resultado dos exames nos prontuários de cada paciente.

A coleta de dados foi realizada semanalmente, sendo cada paciente avaliado por 10 semanas consecutivas, imediatamente após o início do tratamento quimioterápico. A escolha deste período de avaliação se baseou no fato de um tempo médio de 2 meses e meio ser suficiente para identificar alterações na mucosa oral decorrentes da quimioterapia instituída (CHENG; CHANG; YUENC, 2004; CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010 CHENG et al., 2011).

## 4.5 COLETA DE DADOS

As variáveis de interesse foram: sexo, idade, cor de pele, cidade de residência, tipo de doença de base (hematológica ou não), grupo sanguíneo, fator Rh (coletadas quando do diagnóstico); tempo desde a última vez que tomou a quimioterapia, classe do quimioterápico, frequência de doses do quimioterápico, número de leucócitos e de plaquetas, nível sanguíneo de creatinina, realização do laser e frequência de realização do laser, desde a última avaliação (coletadas a cada um dos 10 períodos de avaliação). As classificações dessas variáveis, bem como os códigos utilizados para inseri-las no banco de dados e analisá-las podem ser vistas no Apêndice A (Quadro 1).

### 4.5.1 Instrumentos e materiais

Utilizou-se um Guia de Avaliação Oral Modificado (OAG) (Quadro 11), para cada um dos pacientes, nos diferentes períodos de avaliação e as demais informações foram coletadas em um formulário contendo todas as informações de interesse, para todos os períodos.

As avaliações foram realizadas com a utilização dos seguintes instrumentais e materiais:

- Espelhos bucais planos nº 5;
- Jaleco ou bata branca, óculos de proteção, luvas, máscara e gorro descartáveis;
- Lanternas ou refletores (nos casos de avaliação em leitos de internação)

### 4.5.2 Coleta de informações sobre a quimioterapia administrada aos pacientes

As informações sobre o regime quimioterápico a que foram submetidos os pacientes foram coletadas nos prontuários médicos de cada um dos pacientes, com todas as informações de interesse coletadas somente ao final do segmento de avaliação, de forma a não influenciar nas análises dos graus de mucosite oral, com prioridade às seguintes informações:

- Tipo de quimioterápicos administrados;

- Frequência de administração do quimioterápico (nº de vezes que o paciente recebeu a medicação desde a última avaliação).

#### **4.5.3 Condições de avaliação**

As avaliações da presença de mucosite oral foram realizadas no consultório odontológico do setor de pediatria do hospital Napoleão Laureano, na sala onde os pacientes eram submetidos à quimioterapia ou nos leitos em que os pacientes encontravam-se internados. Na impossibilidade de realizar as avaliações sob a iluminação ideal, que é a do consultório odontológico, os pacientes foram avaliados nos leitos sob condições adaptadas de iluminação, com a utilização de lanternas.

Os pacientes, à medida em que foram incluídos no estudo e ao longo de todo o período de acompanhamento, receberam o tratamento odontológico necessário, de acordo com as necessidades percebidas no exame oral inicial, e, em alguns casos a realização de uma adequação bucal inicial foi solicitada pelos médicos oncopediatras, quando da verificação de que o comprometimento da mucosa oral ou de elementos dentários poderiam resultar na interrupção do tratamento antineoplásico, o que implicaria em prejuízos ao andamento do tratamento. Ademais, desde o contato inicial e por todo o período de avaliação, foram fornecidas aos pacientes instruções de higiene oral, a fim de que fosse assegurada a manutenção desse fator, sendo possível avaliar com maior propriedade os problemas orais decorrentes do tratamento quimioterápico.

#### **4.5.4 Períodos de avaliação**

Os pacientes foram avaliados semanalmente, em 10 diferentes períodos, sendo a avaliação inicial realizada de acordo com os critérios de inclusão, sendo os responsáveis pelos pacientes e os pacientes convidados a participar e inseridos no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento. No primeiro momento, foram coletados os dados referentes ao sexo, idade, cor de pele, cidade de residência, tipo sanguíneo e fator Rh e relacionados à doença de base diagnosticada.

A segunda etapa constituiu a avaliação da mucosa oral, mediante aplicação do Guia de Avaliação Oral Modificado (*Oral Assessment Guide - OAG*) (EILERS et

al., 1988, modificado por CHENG; CHANG; YUEN, 2004). Esse instrumento foi utilizado para a coleta de informações sobre alterações na mucosa oral em todo o seguimento (10 períodos/avaliações), sendo essas avaliações realizadas da seguinte maneira:

- 1º - Avaliação *baseline*, ao diagnóstico ou anteriormente ao início do protocolo quimioterápico instituído pela equipe médica;
- 2º - Avaliações semanais (intervalo de 7 dias), totalizando 10 avaliações.

#### **4.5.5 OAG (*Oral AssessmentGuide*)**

O OAG é um guia de avaliação oral inicialmente proposto por Eilers, Berger e Peterson (1988) para avaliar alterações na mucosa oral resultantes do tratamento antineoplásico com uso de quimioterápicos. De fácil aplicação, esse instrumento foi construído especialmente para avaliar a mucosite oral em crianças, principalmente pela simplicidade, limitada a um total de 8 itens, e aplicabilidade, requerendo apenas de 3 a 4 minutos para a completa avaliação.

Esse instrumento permite avaliar 8 itens, de acordo com a escalas de comprometimento da saúde oral, sendo atribuídos valores de 1 a 3 para cada item, sendo: 1, para condições onde é verificada normalidade; 2, para a verificação de alterações leves a moderadas em relação à integridade epitelial ou à função; 3 para um comprometimento severo (Quadro 9). Ao final, o total verificado para a mucosite varia de 8 a 24, não havendo um ponto de corte entre esses valores para a estimativa da mucosite.

**Quadro 9** - OAG para monitoramento da saúde oral de pacientes em quimioterapia

Categoria	Método de administração	Escore		
		1	2	3
<b>Voz</b>	Conversar com o paciente. Ouvir o choro.	Normal	Rouca	Dificuldade para falar ou chorar ou dor.
<b>Engolir</b>	Questionar o paciente.	Normal	Dor ao deglutir	Impossibilidade de deglutir.
<b>Lábios e cantos da boca</b>	Observar perda tecidual.	Róseo e úmido	Seco ou rachado	Ulcerado ou sangrante.
<b>Língua</b>	Observar a aparência do tecido.	Rósea e úmida, com presença de papilas	Papilas reduzidas, com aparência brilhante ou sem papilas. Infecção fúngica.	Empolada ou rachada.
<b>Saliva</b>	Observar a consistência e qualidade da saliva.	Aquosa	Viscosa	Ausente
<b>Membranas Mucosas</b>	Observar a aparência do tecido.	Rósea e úmida	Avermelhada ou esbranquiçada, sem ulceração. Infecção fúngica.	Ulcerada, com ou sem sangramento.
<b>Gengiva</b>	Pressionar o tecido com o dedo.	Rósea e firme	Edemaciada com ou sem vermelhidão.	Sangramento espontâneo ou à pressão digital.
<b>Dente (sem dente – escore=1)</b>	Visual. Observar a aparência dos dentes.	Limpos e sem detritos.	Placa ou detritos localizados entre os dentes	Placa ou detritos em toda a linha da gengiva.

Fonte: Traduzido de Eilers; Berger; Peterson, 1988.

Gibson et al. (2006) validaram uma versão adaptada da versão original de Eilers, Berger e Peterson (1988) para crianças e jovens, ficando o OAG com a configuração do quadro 10.

Quadro 10 - OAG validado para crianças e pessoas jovens

Categoria	Método de administração	Escore		
		1	2	3
<b>Engolir</b>	Questionar a criança ou observar o processo de deglutição. Questionar os parentes sobre alguma alteração notável.	Normal, sem dificuldade.	Dificuldade para engolir	Impossibilidade de deglutir tudo.
<b>Lábios e cantos da boca</b>	Observar a aparência do tecido.	Normal, róseo e úmido	Seco ou rachado ou inchado	Ulcerado ou sangrante.
<b>Língua</b>	Observar a aparência do tecido utilizando iluminação.	Normal, firme sem fissuras (rachaduras ou fendas) ou papilas proeminentes. Rósea e úmida.	Papilas reduzidas, com aparência brilhante ou sem papilas e/ou cândida oral.	Ulcerada, empolada ou rachada.
<b>Saliva</b>	Observar a consistência e qualidade da saliva.	Normal, fina e aquosa	Viscosa	Ausente
<b>Membranas Mucosas</b>	Observar a aparência do tecido usando iluminação.	Normal, rósea e úmida	Avermelhada ou esbranquiçada, sem ulceração e/ou cândida oral.	Ulcerada, com ou sem sangramento.
<b>Gengiva</b>	Observar a aparência do tecido usando iluminação.	Normal, rósea, pontilhada, com margens bem definidas, sem inchaço.	Edemaciada com ou sem vermelhidão.	Sangramento espontâneo.
<b>Dente (sem dente – escore=1)</b>	Observar a aparência dos dentes usando iluminação. .	Normal, limpos e sem detritos.	Placa ou detritos localizados entre os dentes	Placa ou detritos em toda a linha da gengiva.
<b>Voz</b>	Conversar com a criança. Questionar os parentes sobre mudanças notáveis.	Normal, tom e qualidade normais, ao falar e chorar.	Rouca	Dificuldade para falar, chorar ou ausência de fala.

Fonte: Traduzido de Gibson et al. (2006).

Em razão da presença do item “Dente” no instrumento adaptado por Gibson et al. (2006), no presente estudo, optou-se por trabalhar com o OAG modificado por Cheng, Chang e Yuen (2004)(Quadro 11), onde foi possível realizar avaliações na mucosa oral do paciente de forma mais ampla, já que o item “Dente” não aparece e o item “Membranas mucosas” é dividido em “Mucosa jugal/palato” e “Mucosa labial”.

**Quadro 11** - OAG modificado

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

**Fonte:** Traduzido de Cheng, Chang e Yuen (2004).

As figuras 3,4 e 5 permitem observar as características quantificadas com os códigos 1 e 2 no OAG (desfecho “0” no presente estudo) e com o código 3 no OAG (desfecho “1” no presente estudo).



**Figura 3** - Paciente, sexo feminino, 4 anos de idade, com todos os sítios da mucosa oral avaliados pelo OAG em condições de normalidade (todos os sítios recebem o valor "1" para o OAG e o código "0" (sem mucosite oral grave), no presente estudo)



**Fonte:** Ribeiro, ILA. Hospital Napoleão Laureano, 2013.

**Figura 4** - Paciente, sexo feminino, 7 anos de idade, com redução do fluxo salivar e alterações moderadas na pele do lábio e na mucosa jugal, sendo todas essas características quantificadas como “2” pelo OAG e recebendo o código “0” (sem mucosite oral grave), no presente estudo



**Fonte:** Ribeiro, ILA. Hospital Napoleão Laureano, 2014.

**Figura 5** - Paciente, sexo feminino, 14 anos de idade, com ulcerações em pele e mucosa labial quantificadas como “3” pelo OAG e recebendo o código “1” (com mucosite oral grave), no presente estudo



**Fonte:** Ribeiro, ILA. Hospital Napoleão Laureano, 2014.

#### 4.6 CALIBRAÇÃO

A calibração para a identificação da mucosite oral, mediante utilização do *Oral Assessment Guide* modificado foi realizada entre um pesquisador considerado o padrão-ouro (doutor em Estomatologia) e o pesquisador que realizou as avaliações durante todos os períodos de avaliação. A calibração foi realizada no ambiente do consultório odontológico do Hospital Napoleão Laureano, onde foram avaliados 20 pacientes entre 0 e 19 anos, que já estavam sob regime de tratamento somente com uso de quimioterápicos.

O cálculo de Kappa para a verificação de concordância foi realizado da seguinte maneira:

**Concordância observada (%) – Concordância esperada (%)**

**1 – Concordância esperada (%)**

Para a verificação da adequação do avaliador para os exames, adotou-se como referência os seguintes parâmetros, sendo considerado o pesquisador calibrado quando da obtenção de escore Kappa superior a 0,6 (ASSAF et al., 2006), de acordo com a classificação verificada no Quadro 12:

**Quadro 12** - Valores obtidos para o cálculo de Kappa, na verificação de concordância interexaminador, e as respectivas avaliações

Valor de Kappa	Avaliação
> 0,8	Excelente
0,6 – 0,8	Bom
0,4 – 0,6	Regular
< 0,4	Ruim

Fonte: Assaf et al. (2006)

O valor de Kappa obtido para o avaliador foi de 0,87, indicando que o mesmo obteve uma avaliação excelente quando comparado com o padrão-ouro, estando, portanto, calibrado para a realização das avaliações.

#### 4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram devidamente categorizados (Quadro 1 / Apêndice A) e organizados em um banco de dados do *Microsoft Excel* para permitir a realização das análises estatísticas em dois programas estatísticos diferentes, o *software IBM SPSS (21.0)* (estatística descritiva) e o *software R (3.1.3)* (regressão logística binária e testes diagnósticos para os modelos logísticos).

Foram realizadas análises descritivas, mediante valores de frequência absolutas e percentuais, para todas as variáveis de interesse e as análises inferenciais constituíram-se de modelos de regressão logística binária múltipla, sendo o desfecho a ocorrência de mucosite oral grave em qualquer dos sítios da cavidade oral avaliados no OAG, para cada um dos períodos de avaliação; na busca pelos fatores associados com as condições mais graves de comprometimento da mucosa oral durante o tratamento quimioterápico.

Na análise dos dados mediante regressão logística binária múltipla, o desfecho foi determinado, levando-se em consideração que, no OAG, a condição que recebe o valor “3” é a condição que pode resultar para o paciente nas principais limitações quanto à fala, deglutição e exposição à infecções locais e sistêmicas, modificando sobremaneira a qualidade de vida, e ainda comprometer o andamento da terapia antineoplásica, com a interrupção da mesma para a instituição de um tratamento com antibióticos para conter uma provável infecção instalada. Tendo em vista esses aspectos, optou-se com agrupar os valores para o OAG “1” e “2” em uma categoria nominal chamada “sem mucosite oral grave”, que recebeu no banco de dados o código “0” e o valor “3” em uma outra categoria nominal chamada de “com mucosite oral grave”, que recebeu no banco de dados o código “1”, sendo esse último o desfecho de interesse e, ficando, dessa maneira, o desfecho dicotomizado. Adotando-se esse critério, na verificação do valor “3” em um ou mais dos sítios da cavidade oral avaliados no OAG, a condição do paciente para a mucosite oral passou a ser caracterizada como com presença de mucosite oral grave, já que indicava a presença de ulceração em um ou mais sítios, o que torna o quadro clínico, diante dessa condição, mais preocupante, frente as demais condições avaliadas no OAG.

De forma que as primeiras variáveis aqui listadas se repetiram em todas as 10 análises por regressão logística binária múltipla, já as últimas variáveis aqui listadas variaram conforme cada período de avaliação da ocorrência ou não do desfecho de interesse. As variáveis que se repetiram ao longo das avaliações, bem como as que variaram estão descritas no quadro 13

**Quadro 13** - Variáveis independentes incluídas no modelo múltiplo quando significantes na análise univariada

<b>Variáveis independentes incluídas no modelo múltiplo</b>	
<b>Variáveis coletadas no início do estudo</b>	<b>Variáveis coletadas 10 períodos de avaliação</b>
Sexo	Tempo desde a última quimioterapia
Idade	Classe do quimioterápico
Cor de pele	Frequência de doses do quimioterápico
Cidade de residência	Número de leucócitos
Doença de base hematológica ou não	Número de plaquetas
Grupo sanguíneo	Nível sanguíneo de creatinina
Fator Rh	Laserterapia
	Frequência de laserterapia



Inicialmente foi realizada uma análise univariada por regressão logística binária entre o desfecho e cada uma das variáveis de interesse, adotando-se um p-valor menor ou igual a 0,30, de forma a selecionar o maior número possível de variáveis para a análise múltipla.

Em seguida, para cada período de avaliação foi realizada uma análise por regressão logística múltipla, onde concorreram para com o desfecho, todas as variáveis que obtiveram p-valor menor ou igual a 0,30 na análise univariada. Nessa análise múltipla, utilizou-se o método *backward* na seleção das variáveis, e considerou-se um nível de significância de 5% para a permanência no modelo, de forma que, ao ser gerado o modelo inicialmente, se porventura uma ou mais das variáveis incluídas obtivessem um p-valor maior que 0,05 essa seria eliminada do modelo, que seria gerado novamente sem a inclusão dessa variável e, no caso de ser apenas uma das categorias de uma variável, essa seria incluída na primeira categoria da variável, ou na categoria de referência da variável. Essa remoção ou inclusão de categorias foi realizada seguindo-se as indicações do método de *backward* até que fosse obtido um modelo no qual todas as variáveis ou categorias fossem importantes para o desfecho ( $p \leq 0,05$ ). Nos casos em que a sequência de remoções de variáveis e inclusão de categorias resultaram em um modelo com todas as variáveis apresentando um p-valor maior que 0,05, para esse período de avaliação não se observou um modelo de regressão logística, de forma que nenhuma das variáveis incluídas nesse estudo esteve associada ao desfecho de interesse.

Os dados referentes ao número de leucócitos e de plaquetas foram divididos por 1.000 (mil) e 10.000 (dez mil), respectivamente, para que houvesse uma redução nos números referentes a essas duas variáveis, de forma a facilitar e tornar mais robusta a análise estatística. Dessa forma, a interpretação dos resultados da análise de regressão logística, implica em dizer que há aumento ou não da chance (*Odds Ratio*) de o paciente apresentar a mucosite oral grave mediante o aumento ou a redução de mil unidades, para os leucócitos, ou de dez mil unidades, no caso das plaquetas. Para o nível sanguíneo de creatinina, o valor que aparece nos exames (variando de 0 a 1) foi dividido por 0,1, sendo a interpretação feita pelo aumento ou redução em uma unidade (unidade decimal) do nível sanguíneo de creatinina.

Após a finalização da análise de regressão logística binária múltipla utilizando o método de *backward*, foram realizados os diagnósticos dos modelos, para cada

período de avaliação, sendo avaliados o ajuste e a adequação dos modelos na predição do desfecho, mediante a análise do Deviance e comparação com o qui-quadrado de referência, bem como a geração da curva ROC e a avaliação da área sob a curva ROC; além da observação dos valores de sensibilidade (verdadeiros positivos) e de especificidade (verdadeiros negativos) para cada um dos modelos ajustados.

As análises descritivas foram realizadas no *software* IBM SPSS (21.0) e as análises de regressão logística binária, bem como os testes diagnósticos para os modelos gerados foram realizados no *software* R (3.1.3).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse estudo foram incluídas as faixas etárias correspondentes a crianças (0-12 anos incompletos) e adolescentes (12-18 anos completos) (BRASIL, 1990; BRASIL, 2014), já que a faixa etária de 0-19 anos é de responsabilidade da oncopediatria, principalmente a faixa dos 15-19 anos, que por muito tempo foi deixada de lado, tanto em estudos epidemiológicos, quanto no foco dos atendimentos em oncologia, em razão de não se ter a definição de quem deveria cuidá-los. Além disso, ao se identificar a semelhança na histologia e no comportamento dos tumores em crianças e adolescentes, esses últimos passaram a ser incorporados aos programas e protocolos de tratamento voltados antes somente às crianças (BLEYER, 2002); principalmente por observações que concluíram que os tumores que afetavam adolescentes eram mais responsivos à terapêutica aplicada às crianças que à aplicada a adultos (BOISSEL, 2003).

A média de idade dos pacientes do presente estudo foi de 7,30 anos ( $\pm 5,17$ ), com mediana de 7,30, mínimo de 0 e máximo de 18 anos, havendo maior concentração de acometimentos pela neoplasia maligna das idades de 2 (n=18; 17,0%), 3 (n=10; 9,5%) e 4 anos (n=16; 15,2%), corroborando com os achados de Camargo et al. (2010). A média e o desvio-padrão encontrados no presente estudo, apresentaram valores próximos aos encontrados por Cheng et al. (2008), que verificaram uma média de 7,6 e um desvio-padrão de 5,2 para os 102 pacientes avaliados em seu estudo. A distribuição completa pode ser verificada no apêndice B(Tabela 1).

Dos 105 pacientes incluídos no presente estudo, 57 (54,3%) eram do sexo masculino, e 48 (45,7%) do sexo feminino. O maior acometimento do sexo masculino também foi verificado em outros estudos (CHENG et al., 2008; MOUCHREK JÚNIOR; TROVÃO, 2010; MOURA, 2012; KUNG et al., 2015).

A cor de pele parda predominou frente às demais concentrando 50 (47,5%) dos casos, seguida pela cor de pele branca (n=32; 30,6%), negra (n=22; 21,0%) e indígena (n=1; 0,9%). No presente estudo, utilizou-se na coleta de dados para a cor de pele/raça, o mesmo instrumento utilizado na pesquisa epidemiológica nacional de saúde bucal, a SB Brasil 2010 (BRASIL, 2009) que orienta que o preenchimento dessa variável se dê a partir do autorreferenciamento.



A doença de base mais prevalente foi a Leucemia Linfóide Aguda (n=42; 40,0%), seguida do Tumor de Willms (n=18; 17,2%). Dentre as doenças hematológicas, a Leucemia Linfóide Aguda tem sido a doença de base de maior acometimento de crianças e adolescentes em muitos estudos disponíveis na literatura (MOUCHREK JÚNIOR, TROVÃO, 2010; MOURA, 2012; JAVED et al.; 2012, KUNG et al., 2015). Além disso, no presente estudo verificou-se que a Leucemia Linfóide Aguda correspondeu a 40,0% de todas as doenças de base e a 77,7% das doenças hematológicas, confirmando que essa é a principal neoplasia entre crianças e adolescentes (ALBUQUERQUE; MORAIS; SOBRAL, 2007; RIVERA-LUNA et al., 2013; BRASIL, 2014; MENDONÇA et al., 2015).

A descrição completa das neoplasias de base pode ser observada na tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes quanto à doença de base. João Pessoa/PB, 2015

DOENÇA DE BASE	N	%
Linfoma de Hodgkin	1	0,9
Linfoma Não-Hodgkin	8	7,8
Leucemia Linfóide Aguda	42	40,0
Tumor de Willms	18	17,2
Osteossarcoma	13	12,4
Melanoma	1	0,9
Neuroblastoma	3	2,8
Tumor de Células Germinativas	2	1,8
Adenocarcinoma	4	3,8
Rabdomiossarcoma Embrionário	5	4,8
Astrocitoma	2	1,9
Leucemia Mielóide Aguda	3	2,9
Linfoepitelioma	1	0,9
Sarcoma Alveolar de Partes Moles	1	0,9
Sarcoma Sinovial	1	0,9
Total	105	100,0

Um total de 51 (48,6%) das neoplasias eram tumores sólidos, localizados principalmente no Rim esquerdo (n=13; 25,5%), seguido pela localização no Fêmur direito (n=9; 17,6%). O percentual de tumores sólidos do presente estudo assemelha-se ao encontrado por Kung et al. (2015), ao avaliar 69 pacientes, onde 43,4% das doenças de base constituíam tumores sólidos e outros tumores. A distribuição completa das localizações dos tumores sólidos pode ser vista no apêndice B (Tabela 2).

Pode-se observar que houve uma pequena diferença entre tumores sólidos e tumores que atingem os tecidos sanguíneos e linfáticos (n=54; 51,4%). Outros

estudos também têm mostrado uma maior prevalência de acometimento de crianças e adolescentes por doenças de base hematológicas, comparadas aos tumores sólidos (CHENG et al., 2011; IP et al., 2014; KUNG et al., 2015).

Além do que foi observado anteriormente, dentre os tumores sólidos, chama a atenção o número de diagnósticos de Tumor de Willms e de Osteossarcomas, que juntos constituem 60,7% de todos os tumores sólidos. A mesma frequência de acometimento para os Osteossarcomas verificada no presente estudo foi verificada por Presti et al. (2012), que encontraram um acometimento de 14,6%.

Dos 105 pacientes, 53 (50,6%) eram do grupo sanguíneo tipo A; 41 (39,0%) do grupo O; 10 (9,5%) do grupo B e 1 (0,9%) do grupo AB. Quanto ao fator Rh, 92 (87,6%) eram positivo e 13 (12,4%) eram negativo.

O tempo médio da fase de indução da remissão dos tumores sob regime quimioterápico dura de 1 a 2 meses e meio e, em geral, é após esse período que são associados à quimioterapia os demais tratamentos como a radioterapia e a cirurgia (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010). Além disso, as principais complicações por mucosite oral costumam aparecer nesse período inicial do tratamento (CHENG; CHANG; YUEN, 2004; CHENG et al., 2011). Por essas razões optou-se por realizar as avaliações nas 10 primeiras semanas de tratamento, contemplando uma média de tempo de 2 meses e meio, onde foi possível avaliar em que momentos do tratamento quimioterápico a mucosite oral grave esteve presente.

Na tabela 2 estão descritas a frequência da mucosite oral grave e as classes de quimioterápicos utilizadas em cada um dos 10 períodos de avaliação.

**Tabela 2** - Distribuição quanto ao acometimento por mucosite oral grave e tipo de quimioterápico administrado, nos diferentes períodos de avaliação (n=105). João Pessoa/PB, 2015

Período	Frequência de pacientes com mucosite oral grave	Classe de quimioterápico	
1	19 (18,1%)	Agentes alquilantes	21 (20,0%)
		Antimetabólitos	42 (40,0%)
		Produtos naturais	58 (55,2%)
		Miscelânea	15 (14,3%)
2	33 (31,4%)	Agentes alquilantes	14 (13,3%)
		Antimetabólitos	47 (44,8%)
		Produtos naturais	57 (54,3%)
		Miscelânea	17 (16,2%)
3	29 (27,6%)	Agentes alquilantes	15 (14,3%)
		Antimetabólitos	45 (42,9%)
		Produtos naturais	60 (57,1%)
		Miscelânea	15 (14,3%)
4	27 (25,75)	Agentes alquilantes	11 (10,5%)
		Antimetabólitos	50 (47,6%)
		Produtos naturais	54 (51,4%)
		Miscelânea	15 (14,3%)
5	21 (20,0%)	Agentes alquilantes	12 (11,4%)
		Antimetabólitos	56 (53,3%)
		Produtos naturais	47 (44,8%)
		Miscelânea	16 (15,2%)
6	31 (29,5%)	Agentes alquilantes	13 (12,4%)
		Antimetabólitos	51 (48,6%)
		Produtos naturais	54 (51,4%)
		Miscelânea	17 (16,2%)
7	22 (21,0%)	Agentes alquilantes	12 (11,4%)
		Antimetabólitos	56 (53,3%)
		Produtos naturais	49 (46,7%)
		Miscelânea	17 (16,2%)
8	33 (31,4%)	Agentes alquilantes	11 (10,5%)
		Antimetabólitos	57 (54,3%)
		Produtos naturais	49 (46,7%)
		Miscelânea	17 (16,2%)
9	17 (16,2%)	Agentes alquilantes	14 (13,3%)
		Antimetabólitos	53 (50,5%)
		Produtos naturais	49 (46,7%)
		Miscelânea	18 (17,1%)
10	17 (16,2%)	Agentes alquilantes	13 (12,4%)
		Antimetabólitos	55 (52,4%)
		Produtos naturais	49 (46,7%)
		Miscelânea	17 (16,2%)

Como é possível observar na distribuição da tabela anterior (Tabela 2), a mucosite oral grave, no presente estudo, variou entre 16,2% e 31,4% quanto ao acometimento, nos diferentes períodos de avaliação, apresentando um acometimento de 18,1% da amostra já na 1ª semana após o início da quimioterapia e os maiores valores na 2ª (14 dias) e 8ª (56 dias) semanas, acometendo nesses dois últimos períodos, 31,4% das crianças e adolescentes em tratamento quimioterápico. Embora Mendonça et al. (2015) tenham realizado um estudo

avaliando apenas dois momentos para a ocorrência de mucosite oral grave em crianças e adolescentes sob regime de tratamento quimioterápico, os mesmos períodos de tempo foram avaliados (14<sup>o</sup> e 56<sup>o</sup> dias), sendo verificada a ocorrência de um número ainda maior de casos, com 63,1% e 36,9% de 103 pacientes avaliados, respectivamente. O estudo em questão avaliou apenas pacientes com LLA e incluiu os casos de inflamação na mucosa oral, na ausência de ulceração, além dos casos considerados no presente estudo como de mucosite oral grave, que Mendonça et al. (2015) consideraram como mucosite severa. Esse último fato pode ser a razão pela qual o percentual de acometimento apresentado pelos pacientes incluídos no referido estudo é maior, para os dois períodos de tempo que são comuns aos do presente estudo.

O resultado obtido no primeiro período de avaliação do presente estudo para a ocorrência da mucosite oral grave está de acordo com os resultados encontrados por Cheng et al. (2011), que foi um dos poucos estudos na literatura a discriminar a mucosite ulcerativa dos demais tipos de mucosite, encontrando, em um período de 14 dias, uma taxa de 2 a 18% de ocorrência de mucosite oral grave, após iniciado o tratamento quimioterápico, corroborando com os achados do presente estudo para o período inicial do tratamento.

Apesar de terem estudado a mucosite oral grave e a severidade da mucosite oral, os dois estudos citados anteriormente (CHENG et al., 2011 e MENDONÇA et al., 2015), foram os que mais se aproximaram em termos metodológicos do presente estudo, em razão de terem realizado um estudo prospectivo a partir do momento inicial do tratamento quimioterápico e de terem estudado variáveis próximas e realizado análises estatísticas similares às desse estudo, no entanto, os segmentos avaliativos foram curtos, com relatórios diários feitos pelos próprios pacientes e seus cuidadores, durante os 14 primeiros dias da terapêutica (CHENG et al., 2011) e com avaliações no 14<sup>o</sup> e no 56<sup>o</sup> dias após o início da quimioterapia (MENDONÇA et al., 2015), o que pode demonstrar a importância do ineditismo do presente estudo em realizar avaliações por 10 semanas consecutivas, em um tempo de  $\pm 70$  dias ( $\pm 2$  meses e meio), correspondendo à uma das fases mais críticas do tratamento antineoplásico, que é a fase de indução da remissão dos tumores (DOLDERMANN, 1998; RIVERA et al., 1995; CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010), com uma margem de extensão para os protocolos que porventura tiveram que ser interrompidos por algum motivo, inclusive pela ocorrência da mucosite oral grave.

Como apresentado na metodologia desse estudo, assim como no estudo de Cheng et al. (2011) não só as lesões ulcerativas foram tidas como caracterizando uma mucosite oral grave, mas também a dor e a dificuldade de falar (WHITE et al., 2011); a incapacidade de engolir (CHENG et al., 2012); e a ausência total de saliva, além do sangramento gengival (CHENG et al., 2012). Tais fatores, limitam a qualidade de vida e condicionam a taxa de sobrevivência desses pacientes, em razão de que a dor e a dificuldade para falar estão associadas à inflamação/perda de continuidade tecidual dos revestimentos por mucosa (CHENG et al., 2010; CHENG et al., 2012). Da mesma forma, a incapacidade de engolir está intimamente associada à alterações teciduais, além do que, de acordo com Scully, Epstein e Sonis (2003) o estado de desnutrição pode atuar retardando o processo de cicatrização de lesões de mucosite oral; o que torna o quadro clínico do paciente preocupante, já que a nutrição é fundamental em todas as etapas de um tratamento antineoplásico (SANTOS; SOUZA, 2015); podendo ser condicionada pelas limitações decorrentes de lesões por mucosite na cavidade oral (CHENG et al., 2012; PINTO, 2014). Esses fatores podem condicionar ainda mais o estado de saúde do paciente, agravando as suas comorbidades, tendo em vista que, ao diagnóstico, muitos dos pacientes já iniciam a terapia antineoplásica com baixo peso e desnutridos, em razão da falta de apetite promovida pela doença em desenvolvimento (ORGEL et al., 2014).

Ao iniciar o tratamento, o ideal é que os pacientes pediátricos oncológicos passem a receber uma dieta nutritiva, por via oral, o que pode não ser possível caso algumas dessas comorbidades por mucosite oral grave venham a ocorrer. Uma alteração em quaisquer dos fatores avaliados nesse estudo pelo OAG modificado podem contribuir para a redução da frequência e aceitação de alimentos por via oral, em razão da dor e do incômodo que alimentar-se na ausência de saliva, com dor para engolir ou para mastigar/movimentar o alimento na boca podem gerar (CHENG et al., 2012).

Diante desses fatos, o presente estudo foi realizado ainda que medidas de tratamento para a mucosite oral grave tenham sido instituídas ao longo dos períodos de avaliação, para todos os pacientes que apresentaram-se com mucosite oral grave, sendo essas medidas a administração diária, até a remissão da(s) lesão(ões) de uma solução, manipulada no próprio hospital onde esse estudo foi realizado, composta por Nistatina com função antifúngica, o Decadron ou Dexametasona como

anti-inflamatório, a Difenidramina como antialérgico, a Morfina como analgésico potente, a Lidocaína como anestésico local e o Complexo B como adjuvante do metabolismo celular para o reparo tecidual, de forma que esses agentes são fundamentais para que o paciente suporte a presença da lesão enquanto não houver total remissão (RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR, 2010), impedindo a progressão da resposta inflamatória e a destruição tecidual (PERES et al., 2013), além de evitar instalação de infecções oportunistas (SKOLIN et al., 2006). A cada 24 horas a solução para mucosite é renovada, garantindo a ação e efetividade de todos os seus princípios ativos.

Além da solução para mucosite, o protocolo de tratamento dessas lesões compreendeu o uso da laserterapia de baixa potência, que tem sido considerado como uma terapia eficiente no tratamento da mucosite oral (LIMA et al., 2010), não havendo ainda um consenso quanto à quantidade de energia a ser utilizada, mas o comprimento de onda em geral situa-se entre 660nm e 670nm e a potência entre 40 e 60 mW (FIGUEIREDO; CATTONY; FALCÃO, 2013). Para as crianças que apresentaram a mucosite oral grave, utilizou-se a aplicação de laser de baixa potência (ECCO Fibras e Dispositivos/Brazil; n/s – 040401; modelo – BM0004A) calibrado para um comprimento de onda de 670nm, uma potência de 40mW e uma dose de  $4\text{J}/\text{cm}^2$ , aplicado de forma pontual por 30seg. nas regiões avermelhadas e ulceradas com ou sem pseudomembrana.

Além do protocolo de tratamento para as lesões ativas, durante o monitoramento da presença/ausência de mucosite oral, houve um constante aconselhamento da criança/adolescente e/ou do cuidador ou responsável para os cuidados de higiene oral, sendo as principais orientações: a escovação com escovas macias em movimentos leves, circulares, com as cerdas perpassando pelos dentes e gengiva e realizada sempre que o paciente se alimentar; o uso cuidadoso do fio ou da fita dental à noite; bochecho com solução de Clorexidina 0,12% sem álcool uma vez ao dia (para pacientes acima de 2 anos de idade); além da orientação para a ingestão frequente de água e o uso de um hidratante labial.

Não seria o objetivo desse estudo avaliar a progressão de lesões de mucosite oral, impedindo que os possíveis tratamentos fossem instituídos, já que o objetivo principal está na determinação de predições para a ocorrência de mucosite oral grave em diferentes períodos de forma a auxiliar a equipe envolvida no tratamento dessas crianças e adolescentes a prever e prevenir a ocorrência dessas lesões.

Ressalta-se que não há ainda no hospital um protocolo para prevenção de lesões em mucosa oral, além do que não há, na literatura, um estudo que demonstre a influência de alguns fatores incluídos, da forma em que foi realizado no presente estudo. Dessa forma, embora tenham sido adotadas medidas de tratamento para todas as lesões identificadas nesse estudo, esse fato não comprometeu a identificação de fatores de proteção e de risco associados à ocorrência da mucosite oral identificada nos diferentes períodos em taxas relativamente significantes (entre 16,2% e 31,4%). Pelo contrário, o fato de as crianças e adolescentes terem recebido tratamento para as lesões só reforça a tese de que as taxas de ocorrência em cada período de avaliação são preocupantes, já que a maioria das crianças tratadas para as lesões em uma semana, em uma próxima avaliação (uma semana após) essas lesões geralmente estavam cicatrizadas, ou incluídas como uma mucosite oral grau “2” pelo OAG modificado; indicando a possibilidade de que em um segundo momento de avaliação (com intervalo de 7 dias), os que apresentaram-se com mucosite oral grave podiam ser novos pacientes.

Adotou-se, para o levantamento dos quimioterápicos, a classificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2013), que classifica os diferentes compostos antineoplásicos em 4 classes, Agentes alquilantes, Antimetabólitos, Produtos naturais e Miscelânea. Depreende-se da tabela 13 (Apêndice B) que os agentes alquilantes foi a classe de quimioterápicos menos administrada aos pacientes juntamente com a classe do tipo miscelânea, sendo a utilização desses dois grupos de medicações feito por 10,5% a 20,0%, e de 14,3% a 17,1% dos pacientes, para os Agentes alquilantes e a classe do tipo Miscelânea, respectivamente.

Para todos os pacientes incluídos no presente estudo, observou-se uma utilização de Antimetabólitos por 40,0% a 54,3% em todos os períodos de avaliação, sendo a classe de quimioterápicos mais utilizada nos 5º, 7º, 8º, 9º e 10º períodos de avaliação.

Juntamente com os Antimetabólitos, os fármacos do tipo Produtos naturais foram os mais utilizados na quimioterapia das crianças e adolescentes incluídos nesse estudo, com uma taxa de utilização variando de 44,8% a 57,1%, sendo essa classe ainda mais administrada do que a dos Antimetabólitos. Há uma tendência atual para a utilização das medicações antineoplásicas incluídas no grupo dos Produtos naturais em razão de que pesquisas recentes têm permitido a produção de

agentes quimioterápicos menos agressivos ao organismo como um todo, com mais seletividade para as células tumorais (LUO et al., 2014; EID et al., 2015).

Diante da semelhança entre as características amostrais do presente estudo com as das diversas pesquisas sobre a temática descritas na literatura, realizados em diferentes locais do Brasil e do mundo (KUNG et al., 2015 (Hong-Kong, China); MENDONÇA et al., 2015 (Campinas-Brasil); DHILON; KALRA; MATHUR (2012) (Nova-Deli-Índia); ALBARRAN (2012) (Morelia-México); CHENG et al., 2011 (Hong-Kong, China); MOUCHREK JÚNIOR; TROVÃO (2010) (São Luís-Brasil); GABE; ALMEIDA; SIQUEIRA (2009) (Passo Fundo, Brasil); CHENG et al., 2008 (Hong-Kong, China), OTMANI et al., 2008 (Rabat, Marrocos); FIGLIOLIA et al. (2008) (São Paulo, Brasil) ALBUQUERQUE; MORAIS; SOBRAL (2007) (Recife, Brasil)), quanto às características próprias das crianças e adolescentes acometidos pelo câncer e, tendo em vista que as variáveis incluídas nesse estudo não contemplam em sua maioria, determinantes sociais, as informações descritas e geradas, mediante recursos estatísticos no presente estudo podem ser discutidas e ainda orientar o cuidado de pacientes pediátricos oncológicos em qualquer lugar do Brasil e do mundo.

Esse estudo foi realizado em 10 semanas consecutivas, caracterizando os 10 diferentes períodos de tempo. No entanto, não necessariamente, embora o intervalo entre os períodos tenha sido de 07 dias, o tempo desde a última quimioterapia deveria ser de um tempo aproximado a 07 dias. Isso porque para cada criança/adolescente os protocolos de tratamento variam de acordo com intervalo de tempo para a administração dos fármacos antineoplásicos, principalmente nesse estudo, onde foram incluídas todas as crianças com câncer, não havendo seleção de subtipos. Além disso, a depender de resultados dos exames sanguíneos, da condição nutricional e da existência de infecções orais ou sistêmicas, o tratamento quimioterápico precisa ser interrompido até que haja reversão ou melhora nos quadros clínicos dos pacientes. Tais interrupções resultaram em intervalos de tempo maiores entre a última vez que o paciente avaliado recebeu a quimioterapia e o período em que foi avaliado. No entanto, as interrupções temporárias entre uma quimioterapia e outra não constituiu um fator limitante para as avaliações desse estudo em relação à variável “tempo” tendo em vista que, se todas as crianças/adolescentes fizessem o uso dos quimioterápicos com um mesmo intervalo de tempo, não seria possível testar a hipótese de que o tempo é um fator



condicionante para o surgimento da mucosite oral grave, como fez Cheng et al. (2011) testando o tempo como influenciador do surgimento da mucosite oral e encontrando que o tempo médio para a ocorrência da mucosite oral foi de  $4,7 \pm 2,7$  dias.

No apêndice B (Tabela 14), observa-se que, dentre os pacientes que tiveram a mucosite oral grave, comparado com os que não a tiveram, nos diferentes períodos, os fármacos mais consumidos foram: no 1º período (Metotrexato (21,0%) e Ara C (15,8%)); no 2º período (Metotrexato (24,3%), Vincristina (24,2%) e Ara C (21,2%)); no 3º período (Metotrexato (20,0%) e Vincristina (27,5%)); no 4º período (Vincristina (25,9%)); no 5º período (Metotrexato (47,7%)); no 6º período (Ara C (38,7%)); no 7º período (Ara C (31,8%)); no 8º período (Metotrexato (24,3%) e Vincristina (24,3%)); no 9º período (Ara C (23,5%)) e, no 10º período (Vincristina (41,1%)).

Os principais quimioterápicos utilizados nos pacientes do presente estudo e que apresentaram frequências percentuais de uso maiores que as dos demais tipos para os pacientes que com MOG nos diferentes períodos (Metotrexato, Ara C e Vincristina) também estão descritos na literatura como os mais associados a efeitos adversos, incluindo a mucosite oral (SCULLY, EPSTEIN e SONIS, 2003; SANDOVAL et al., 2003; SANTOS et al., 2010; ALBARRAN et al., 2012). Além disso, um dos quimioterápicos que apresentou menor frequência de uso dentre os pacientes que apresentaram MOG nos diferentes períodos, a Cisplatina, também é descrita por Albarran et al. (2012) como os antineoplásicos menos agressivos e menos associadas a reações adversas, como a mucosite oral.

Observando os valores de referência para a contagem de leucócitos, da tabela 15 (Apêndice B) constata-se que a mediana desses valores estiveram abaixo dos valores de referência nas crianças que apresentaram MOG nos 1º, 6º, 7º e 8º períodos, sendo ainda nesses mesmos períodos a mediana menor que nos pacientes que não tiveram MOG. No entanto, para o 6º período, embora a mediana do número de leucócitos tenha sido abaixo dos valores de referência nos pacientes com MOG, comparado com os que não a apresentaram, os valores da média e, em especial do desvio-padrão foram bastante elevados, quando comparado ao da mediana, o que ocorreu, além de nesse período, nos 4º, 8º e 10º períodos. A razão para essas discrepâncias entre os valores das medianas e das médias em cada um desses 4 períodos (4º, 6º, 8º e 10º) deve-se ao elevado valor dos desvios padrões,

que, por sua vez, podem ter sido elevados em razão da administração de Granulokine®, que é um Filgrastina (G-CSF) que é um fator estimulante de colônias de granulócitos humanos que atua sobre a medula óssea induzindo o aumento na produção de neutrófilos (FERREIRA et al., 2011) e, em algumas crianças que apresentaram-se neutropênicas nos diferentes períodos, essa medicação foi administrada pela equipe médica com o objetivo de elevar rapidamente o número dessas células no sangue. Uma elevação transitória na contagem de neutrófilos é observada de 1 a 2 dias após iniciada a terapêutica com Granulokine®, no entanto, para se ter o retorno da contagem de neutrófilos aos níveis considerados normais é necessário um tratamento de até 14 dias, a depender do tipo de quimioterápico que está sendo administrado à criança/adolescente, bem como da sua toxicidade (CREUTZING et al., 2006; FERREIRA et al., 2011).

Já o número de plaquetas, de acordo com os valores de referência, não esteve abaixo do valor mínimo de referência em nenhum dos períodos, estando inclusive acima do valor máximo, em todos os períodos para as crianças/adolescentes que apresentaram a mucosite oral grave, sendo a mediana no 5º período de avaliação a maior para a contagem de plaquetas, frente aos demais períodos de avaliação. Em algumas dessas crianças/adolescentes que apresentaram-se plaquetopênicos também foram realizadas administrações de concentrados de plaquetas o que pode ter influenciado nos valores de mediana, média e desvio-padrão para a contagem de plaquetas.

Na tabela 16 (Apêndice B) é possível observar as frequências absolutas e percentuais de pacientes que receberam o Granulokine®, e o concentrado de plaquetas em cada um dos períodos de avaliação, de acordo com a ocorrência ou não de mucosite oral grave.

A tabela 16 (Apêndice B) reforça as hipóteses levantadas com a distribuição dos dados na tabela 15 (Apêndice B), de que os desvios-padrões podem ter sido influenciados pela administração do Granulokine e do concentrado de plaquetas aos pacientes em alguns períodos, de forma que, dentre os pacientes que apresentaram a MOG, no 6º período 22,6% fizeram uso de Granulokine, contra 2,7% de uso dessa medicação pelos que não apresentaram MOG. O mesmo ocorreu nos 8º e 10º períodos, onde a frequência de uso da medicação foi de 12,1% e 11,8%, respectivamente entre os que apresentaram MOG frente a 1,4% e 5,7%, respectivamente, nos que não a apresentaram.

Ainda quanto às hipóteses sugeridas na avaliação da tabela 15 (Apêndice B), verificou-se que no 5º período de avaliação 28,6% dos pacientes que foram identificados com a MOG receberam o concentrado de plaquetas, contra 6,0% dos que não tiveram a MOG e também receberam o concentrado. O mesmo ocorreu nos 9º e 10º períodos, mas com uma diferença menor entre as taxas, sendo de 5,9% e de 5,9%, respectivamente para os que receberam o concentrado de plaquetas e apresentaram a MOG, e de 0,0% e 1,1%, respectivamente, para os que receberam o concentrado e não apresentaram a MOG (apêndice B / Tabela 16).

A inclusão da creatinina nesse estudo e sua análise nos 10 diferentes períodos como um potencial influenciador da ocorrência de mucosite oral grave deveu-se ao fato de que a avaliação do nível sanguíneo de creatinina indica o potencial de filtração glomerular e conseqüentemente, a eliminação dos quimioterápicos. Portanto, a inclusão dessa variável nesse estudo, esteve relacionada à hipótese de que a toxicidade e, conseqüentemente, a estomatotoxicidade dos fármacos antineoplásicos podem aumentar em função da menor eliminação (DALTON et al., 2011), estimada pelo aumento do nível de creatinina no sangue, podendo ser, esse aumento, influenciador da ocorrência de mucosite oral grave.

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina no músculo, e é produzida em uma taxa relativamente constante pelo organismo, diretamente proporcional à massa muscular de uma pessoa. Mediante análise dos valores sanguíneos da creatinina, do volume urinário em 24 horas e da creatinina urinária é possível estimar a taxa de filtração glomerular, que é um parâmetro utilizado em exames médicos para avaliar a função renal. Se a função renal está deficiente, os níveis sanguíneos de creatinina aumentam, indicando que houve redução na função renal, ou seja, na filtração glomerular e, conseqüentemente, na eliminação de substâncias presentes na circulação sanguínea. A referência para mulheres são valores de 0,5 a 1,0 mg/Dl e para homens de 0,7 a 1,2 mg/Dl; no entanto, pequenas variações nos valores da creatinina em exames sanguíneos, em diferentes momentos, ainda que esses valores estejam dentro do intervalo dos valores de referência, podem indicar alterações clinicamente importantes (DALTON, 2011, XU et al., 2014; YANG et al., 2015).

Os valores para a concentração sanguínea de creatinina, ainda na tabela 15 (Apêndice B), variaram, e, conforme a indicação de Dalton (2011) de que pequenas

variações, ainda que dentro dos valores de referência, podem ser significativas para a saúde, essas possíveis diferenças foram calculadas, entre as medianas e entre as médias dos que tiveram ou não a MOG, nos diferentes períodos, estando dispostas na tabela 17 (Apêndice B), onde observa-se que os maiores valores para uma diferença negativa (valores menores nos que tiveram MOG, do que nos que não tiveram) tanto para a mediana, quanto para a média no 3º período, seguido pelos 10º e 1º períodos, em ordem crescente de valores (negativos). Já para as diferenças positivas (valores maiores nos que tiveram MOG, do que nos que não tiveram) as maiores diferenças foram identificadas nos 6º e 7º períodos.

Diante das informações apresentadas e discutidas até aqui e da intenção de testar hipóteses sobre informações descritas ou não na literatura, optou-se por potencializar o poder de entrada do máximo de variáveis de interesse nos modelos múltiplos de regressão logística, de forma que as variáveis que foram coletadas em cada período de tempo concomitantes com a identificação da mucosite oral grave nos diferentes pacientes concorressem juntas para o desfecho (presença de mucosite oral grave), possibilitando a construção de modelos logísticos preditivos para a ocorrência de mucosite oral grave em diferentes períodos de avaliação durante a fase inicial da terapêutica para a remissão de diferentes tipos de tumores em pacientes pediátricos. A seleção inicial de possíveis variáveis associadas com o desfecho pode ser vista no quadro 14.

## Seleção de variáveis

**Quadro 14** - Variáveis que obtiveram um p-valor menor ou igual a 0,30 na análise univariada por regressão logística binária e entraram nas análises múltiplas para cada um dos períodos de avaliação

Período	Variável (is)	p-valor
1	Sexo (feminino)	0,243
	Idade	0,237
	Cor de pele (negra)	0,003
	Tempo	0,155
	Classe (Antimetabólito)	0,218
	Classe (Miscelânea)	0,107
	Frequência de administração	0,114
	Leucócitos	0,040
	Creatinina	0,136
2	Idade	0,273
	Cor de pele (negra)	0,010
	Fator Rh	0,198
	Tempo	0,219
	Frequência de administração	0,090
3	Cor de pele (negra)	0,271
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,059
	Doença hematológica	0,180
	Grupo sanguíneo (tipo B)	0,108
	Tempo	0,214
	Classe (Agentes alquilantes)	0,196
	Classe (Antimetabólitos)	0,259
	Frequência de administração	0,182
	Leucócitos	0,234
	Plaquetas	0,237
Creatinina	0,029	
4	Grupo sanguíneo (tipo B)	0,076
	Tempo	0,057
	Classe (Miscelânea)	0,249
	Laser	0,191
	Frequência (Laser)	0,191
5	Idade	0,247
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,164
	Grupo sanguíneo (tipo O)	0,116
	Tempo	0,134
	Classe (Agentes alquilantes)	0,304
	Classe (Antimetabólitos)	0,069
	Classe (Produtos naturais)	0,101
Plaquetas	0,038	
6	Idade	0,290
	Cor de pele (Parda)	0,167
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,123
	Doença hematológica	0,192
	Classe (Antimetabólitos)	0,012
	Leucócitos	0,097
	Plaquetas	0,253
Creatinina	0,011	

Continua

Continuação

Período	Variável (is)	p-valor
<b>7</b>	Idade	0,105
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,122
	Grupo sanguíneo (tipo O)	0,207
	Frequência de administração	0,272
	Leucócitos	0,067
	Plaquetas	0,109
	Creatinina	0,011
<b>8</b>	Cor de pele (Negra)	0,140
	Tempo	0,026
	Classe (Miscelânea)	0,191
	Leucócitos	0,104
	Plaquetas	0,181
<b>9</b>	Sexo (Feminino)	0,241
	Cor de pele (Parda)	0,271
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,146
	Grupo sanguíneo (tipo B)	0,225
	Classe (Antimetabólitos)	0,205
	Classe (Produtos naturais)	0,127
	Leucócitos	0,289
<b>10</b>	Sexo (Feminino)	0,241
	Cidade de residência (interior do Estado)	0,146
	Grupo sanguíneo (tipo O)	0,074
	Tempo	0,141
	Classe (Antimetabólitos)	0,271
	Leucócitos	0,082
	Creatinina	0,106

**Modelos finais ajustados por regressão log  
ística múltipla**

**Quadro 15** - Resultados para a análise por regressão logística binária múltipla

Período	Variável	B	DP	Sig.	OR	Interpretação	Categoria de referência	Unidade de referência
1	Sexo (Feminino)	1,765	1,088	0,000	<b>5,841</b>	Aumenta em 5,84 vezes a chance	Sexo masculino	
	Cor de pele (Negra)	2,698	0,715	0,013	<b>14,850</b>	Aumenta em 14,85 vezes a chance	Cores de pele (branca, parda e indígena)	
	Tempo	0,128	0,761	0,000	<b>1,136</b>	Aumenta em 1,13 vezes a chance		A cada aumento de 01 dia
	Classe 2 (Antimetabólitos)	1,259	0,633	0,015	<b>3,521</b>	Aumenta em 3,52 vezes a chance	Não ter sido tratado com esse tipo	
2	Cor de pele (Negra)	1,264	0,497	0,010	<b>3,539</b>	Aumenta em 3,53 vezes a chance	Cores de pele (branca, parda e indígena)	
3	Grupo sanguíneo (B)	1,434	0,717	0,045	<b>4,195</b>	Aumenta em 4,19 vezes a chance	Grupos sanguíneos (A, AB e O)	
	Creatinina	-0,392	0,161	0,015	<b>0,675</b>	Reduz em 1,48 vezes ou em 32,548,1% a chance		A cada aumento de 0,1 unidade do nível sanguíneo
4	Tempo	-0,076	0,040	0,051	<b>0,926</b>	Reduz em 1,0708 vezes ou em em 87,40% a chance		A cada aumento de 01 dia

Continua

Continuação

Período	Variável	B	DP	Sig.	OR	Interpretação	Categoria de referência	Unidade de referência
5	Classe 3 (Produtos Naturais)	-1,612	0,613	0,008	<b>0,199</b>	Reduz em 5,02 vezes ou em 80402,15% a chance	Não ter sido tratado com esse tipo	
	Plaquetas	0,048	0,016	0,003	<b>1,049</b>	Aumenta em 1,04 vezes a chance		A cada aumento de 10.000 plaquetas
6	Classe 2 (Antimetabólitos)	1,758	0,550	0,001	<b>5,800</b>	Aumenta em 5,80 vezes a chance	Não ter sido tratado com esse tipo	
	Leucócitos	0,063	0,030	0,038	<b>1,065</b>	Aumenta em 1,06 vezes a chance		A cada aumento de 1.000 leucócitos
	Creatinina	0,474	0,157	0,002	<b>1,606</b>	Aumenta em 1,60 vezes a chance		A cada aumento de 0,1 unidade do nível sanguíneo
7	Creatinina	0,380	0,159	0,017	<b>1,462</b>	Aumenta em 1,46 vezes a chance		A cada aumento de 0,1 unidade do nível sanguíneo
8	Tempo	-0,072	0,032	0,026	<b>0,930</b>	Reduz em 1,075 vezes ou em 7,05% a chance		A cada aumento de 01 dia

111





Mediante a avaliação dos modelos finais ajustados pela regressão logística múltipla (Quadro 15), é possível observar que, nas primeiras semanas (1ª e 2ª semanas), variáveis próprias do paciente, como o sexo (OR=5,84, na 1ª semana), a cor de pele (OR=14,85 e OR=3,53), nas 1ª e 2ª semanas, respectivamente e o grupo sanguíneo tipo B (OR=4,19, na segunda semana) constituíram todos fatores de risco, em especial a cor de pele negra, que foi fator de risco durante as 2 primeiras semanas. Essas informações chamam a atenção, já que características como essas são possíveis de serem identificadas, antes mesmo de ser iniciada a quimioterapia, quando da abertura do prontuário da criança/adolescente. Dessa forma, a previsibilidade desses fatores potencializa a execução de uma prevenção da mucosite oral grave nos pacientes com essas características.

Já do 3º ao 8º período, os fatores que configuram entre os de risco/proteção, estão relacionados às condições sistêmicas apresentadas pelos pacientes ao logo do tratamento, bem como a características inerentes ao protocolo de tratamento, como o tipo de quimioterápico e o tempo desde a última quimioterapia.

Uma condição sistêmica que variou em diferentes modelos foi o nível sanguíneo de creatinina, que na 3ª semana comportou-se como de proteção (OR=0,67), mas nas 6ª e 7ª semanas comportou-se como de risco, sendo a variável que apresentou os maiores valores para o risco de ocorrência de mucosite oral grave (OR=1,60 e OR= 1,46), nos 6º e 7º períodos, respectivamente.

Já as demais condições sistêmicas durante a terapia antineoplásica com quimioterápicos verificadas nos modelos finais foram o número de leucócitos e de plaquetas, ambos considerados fatores de risco, em diferentes períodos de tempo, as plaquetas no 5º período (OR= 1,04) os leucócitos no 6º período (OR=1,06).

Os agentes Antimetabólitos configuraram fator de risco em dois momentos diferentes, logo na 1ª semana de tratamento (OR=3,52) e na 6ª semana (OR=5,80), já a outra classe de quimioterápicos que permaneceu no modelo final foi a dos Produtos naturais, que mostrou-se como um fator de proteção para a ocorrência da mucosite oral grave no 5º período de avaliação (OR=0,19).

Quanto à variável tempo, desde a última quimioterapia, a mesma permaneceu no modelo final ajustado em 3 momentos distintos, sendo, na 1ª semana, considerado como de risco (OR=1,13) e, nos 4º e 8º períodos como fator de proteção (OR=0,92 e OR=0,93), respectivamente.

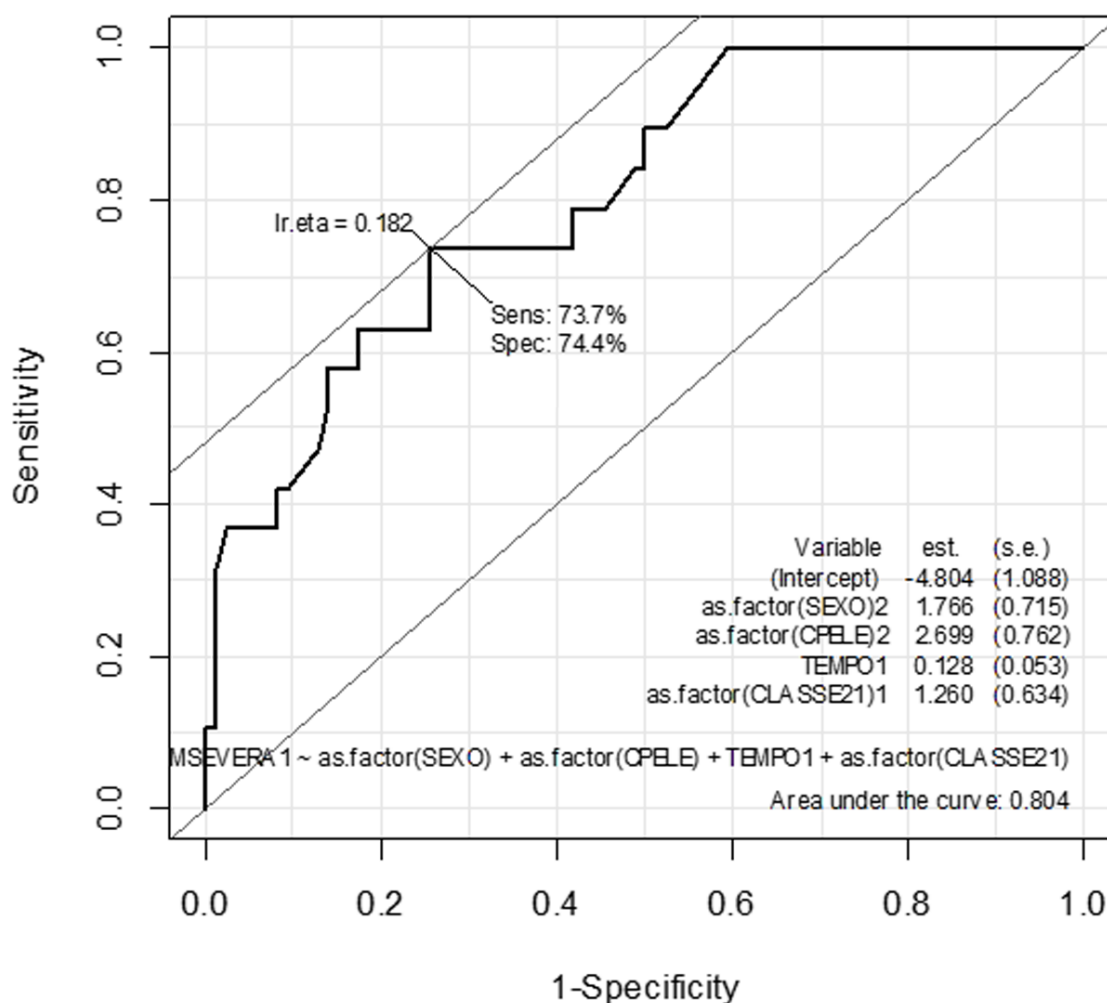
### Diagnóstico para os modelos de regressão, em cada um dos períodos

Ao final do ajuste dos modelos de regressão logística múltipla em cada um dos períodos foi realizado o diagnóstico dos mesmos mediante análise do valor de Deviance, Qui-Quadrado e da área sob a curva ROC (Tabela 3). Nos 8 primeiros períodos de avaliação observou-se um conjunto de variáveis significantes para o desfecho de interesse, sendo todos considerados ajustados mediante a análise do Deviance. A área sob a curva ROC variou entre os diferentes períodos de avaliação e será discutida a seguir, junto à apresentação das figuras com as curvas para cada modelo em cada período. Nos 9º e 10º períodos de avaliação, na seleção de variáveis do modelo múltiplo, ao final, nenhuma das variáveis de interesse foram estatisticamente significativamente para o desfecho ao nível de 5% de significância e, portanto, para esses dois últimos períodos de avaliação, não foi gerado um modelo explicativo, bem como testes de diagnóstico.

**Tabela 3** - Valores de Deviance, Qui-Quadrado de referência e da área sob a curva ROC para os testes diagnósticos dos modelos finais de regressão logística binária

Modelo/Período de avaliação	Deviance	Qui-Quadrado	AUC
1	77,90	124,34	0,804
2	124,20	127,68	0,612
3	114,46	126,57	0,674
4	115,47	127,68	0,595
5	92,72	126,57	0,758
6	103,95	125,45	0,781
7	101,27	127,68	0,633
8	121,44	127,68	0,618

**Figura 6** - Curva ROC e modelo para o 1º período de avaliação.



O modelo ajustado para o 1º período (7 dias após o início do tratamento quimioterápico) é o modelo que apresentou a melhor sensibilidade, considerando verdadeiros positivos e verdadeiros negativos, de acordo com a área sob a curva ROC, indicando que, conjuntamente, uma avaliação das variáveis sexo, cor de pele, tempo desde a última quimioterapia e o tipo de agente quimioterápico a identificação de 73,7% dos casos de mucosite oral grave, ou seja, a avaliação desses fatores pode auxiliar na previsão de possíveis casos já quando da instituição do protocolo de tratamento, já que todas as variáveis relacionadas com o risco nesse momento são variáveis próprias do paciente e relacionadas ao agente quimioterápico.

O sexo feminino foi considerado um fator de risco (OR=5,84), para a mucosite oral grave, comparado com o masculino; assim como a cor de pele negra (OR=14,85), comparada às demais referidas. A literatura em similaridade com as investigações do presente estudo não têm estimado o risco para a mucosite oral

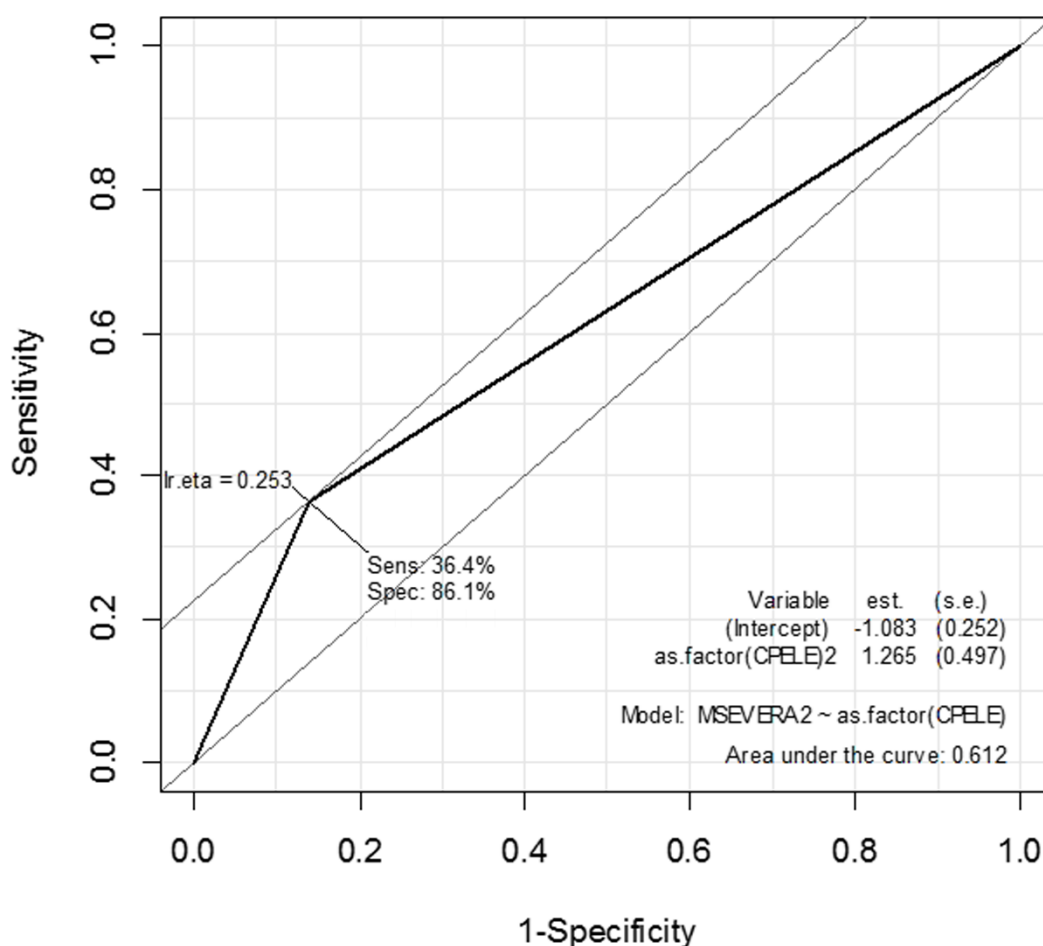
grave nos sexos e nas diferentes cores de pele ou etnias (CHENG et al., 2008; IP et al., 2014), com raras associações entre a ocorrência de mucosite oral grave e o sexo masculino (ANIRUDHAN et al., 2008), no entanto, Meeshe et al. (2015) ao avaliar a toxicidade da quimioterapia nas quatro primeiras fases do tratamento quimioterápicos em crianças tratadas para LLA de alto risco, observaram que os pacientes do sexo feminino apresentaram os piores graus de toxicidade gastrointestinal relacionado ao uso de quimioterápicos comparado com o masculino, requerendo ainda maior utilização de antibióticos e de transfusões sanguíneas, maior tempo de hospitalização e ainda apresentando um risco 2,8 vezes maior de terem falecido em decorrência de causas relacionadas ao tratamento quimioterápico que os do sexo masculino; o que é ainda concordante com os achados do presente estudo, em virtude da alta estomatotoxicidade associada aos fármacos da classe dos Antimetabólitos que foi a mais utilizada nos pacientes nesse 1º período (Ara C e Metotrexato).

A observação de o tempo desde a última quimioterapia ter sido considerado nesse momento um fator de risco (OR=1,13), diferentemente do que foi verificado nos 4º e 8º períodos, pode estar relacionada ao fato de que existe a necessidade de um maior tempo para que a droga atinja níveis capazes de promover a estomatotoxicidade, já que tanto os efeitos terapêuticos quanto os tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática dos fármacos, sendo essa toxicidade variável para os diversos tecidos e dependente do tipo de medicação utilizada (BONASSA, 1992, MAKIN, 2014). Cheng et al. (2011) verificaram que a mucosite oral desenvolveu-se de 2,0 a 7,4 dias após o início da quimioterapia, no entanto a abordagem metodológica diferenciou-se da do presente estudo, na medida em que avaliou a severidade da mucosite oral e, não especificamente a mucosite oral grave, como no presente estudo, o que, em um primeiro momento de uso da quimioterapia, pode requerer um maior período de tempo para desenvolver-se.

Ainda no modelo para o 1º período de avaliação, observa-se que a classe de quimioterápicos do tipo Antimetabólitos comportou-se como um fator de risco (OR=3,52). A análise dos principais quimioterápicos dessa classe utilizados nas crianças/adolescentes, nos diferentes períodos de avaliação, permite observar que o Ara C foi utilizado em 15,8% das crianças que apresentaram a MOG, frente à utilização em 12,8% dos que não a apresentaram e; da mesma forma, o Metotrexato

foi utilizado em 21,0% dos que foram identificados com MOG, contra 19,8% dos que não o foram. Além disso, nesse primeiro momento do tratamento quimioterápico, os principais fármacos antineoplásicos utilizados pelos pacientes foram justamente o Ara C e o Metotrexato, tanto por quem apresentou a mucosite oral grave, onde a utilização se deu em uma taxa maior, quanto por que não apresentou. Além disso, Scully, Epstein e Sonis (2003), Sandoval et al (2003), Santos et al. (2010), Albarran (2012) e Cheng et al. (2012) verificaram que o Ara C, também chamado de Citarabina, e, principalmente o Metotrexato estão entre os quimioterápicos mais relacionadas à estomatotoxicidade e, conseqüentemente à mucosite oral.

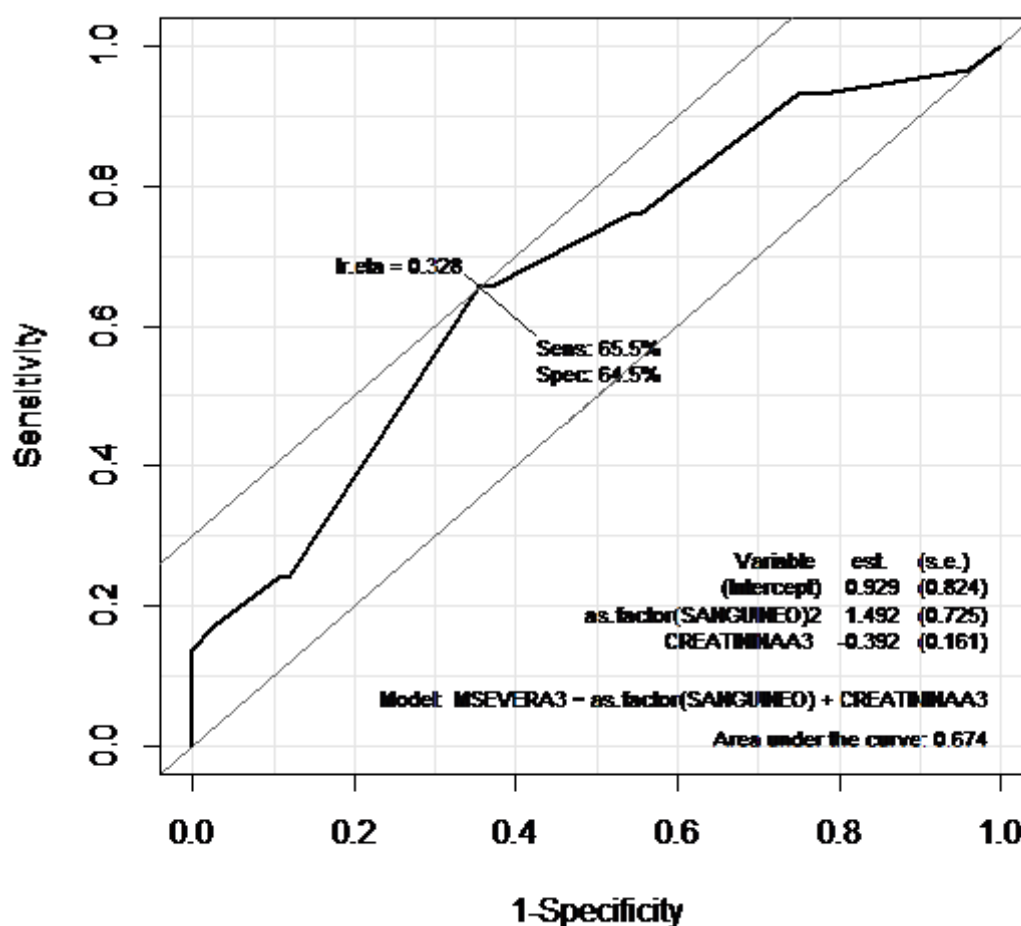
**Figura 7**-Curva ROC e modelo para o 2º período de avaliação



Assim como no modelo anterior, no 2º período de avaliação (14 dias) o fato de ser de cor de pele negra também foi considerado um fator de risco (OR=3,53) e, nesse 2º modelo, a cor de pele foi a única variável no modelo ajustado, e aumentando o risco para o desenvolvimento da mucosite oral grave de forma inferior

ao risco no 1º período de avaliação. Além disso, nesse 2º momento, a área sob a curva ROC foi considerada “pobre” em termos de previsibilidade, com apenas 36,4% do desfecho sendo identificado pelo modelo. No entanto, considerando-se que no modelo final apenas a variável cor de pele esteve associada ao desfecho, a observação do desfecho foi possível, pela utilização desse modelo, em 36,4% dos pacientes que a desenvolveram.

**Figura 8-** Curva ROC e modelo para o 3º período de avaliação.



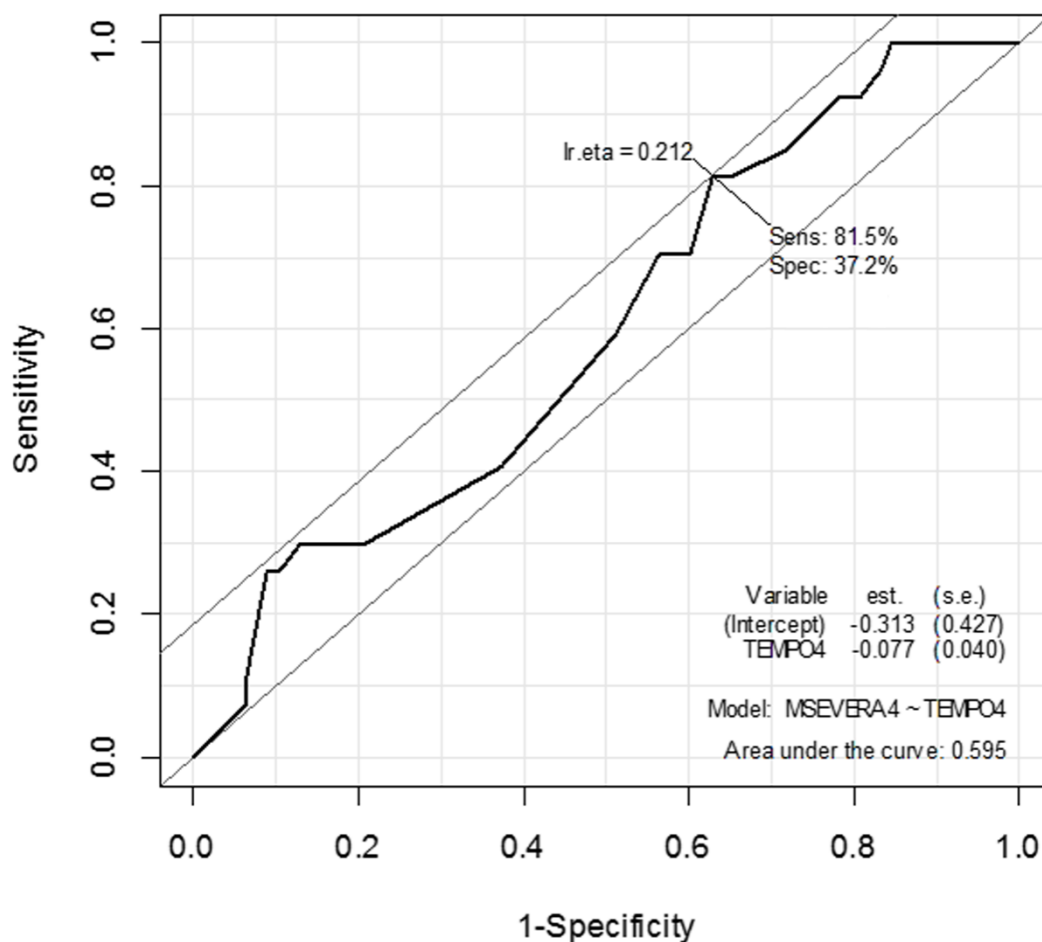
No modelo final para o 3º período de avaliação (21 dias) a área sob da curva ROC também é considerada “pobre” em termos preditivos, mas observa-se que os prejuízos são maiores para a especificidade do que para a sensibilidade, de forma que, para esse período, com apenas duas variáveis é possível identificar a ocorrência da mucosite oral grave em 72,4% dos casos. O grupo sanguíneo (tipo B), nesse momento comportou-se como um fator de risco (OR=4,19), frente a todos os

demais tipos. O tipo sanguíneo também foi identificado como um fator de risco no estudo de Otmani et al. (2008) em que avaliou-se o risco relativo verificando-se que o grupo sanguíneo que ofereceu um maior risco ao surgimento da mucosite oral foi o tipo “O” (RR=2,86;  $p < 0,0001$ ), ainda que os tipos “A” (RR=0,47;  $p < 0,0001$ ) e “B” (RR=0,59;  $p = 0,01$ ) tenham tido associação com a mucosite oral, no entanto com menores valores para o Risco Relativo.

A outra variável preditiva nesse 3º momento de avaliação foi o nível sanguíneo de creatinina, que, nesse período de avaliação comportou-se como um fator de proteção (OR=0,67), diferentemente dos demais períodos de avaliação desse estudo, onde essa variável também aparece no modelo ajustado, no entanto, como um fator de risco, bem como destoa da literatura que a indica como sendo um fator de risco para o surgimento da mucosite oral (Cheng et al., 2008). No entanto, há uma dificuldade na comparação desse momento de avaliação do presente estudo, com o estudo de Cheng et al. (2008), em razão de que a coleta de dados desse último não ter se iniciado juntamente com o início da terapêutica, como ocorre no presente estudo. Já em 2014, uma parte da mesma equipe de pesquisadores que compõem o estudo de Cheng et al. (2008), Ip et al. (2014), realizaram um estudo com a mesma metodologia do anterior, no entanto com uma amostra maior e sem grupo controle e não encontraram, para o período inicial do tratamento quimioterápico, associação entre a concentração sanguínea de creatinina e a presença de mucosite oral moderada a severa. Esse achado pode indicar que, a depender do tamanho amostral e da metodologia adotada, no presente estudo, dividindo os episódios mais graves de mucosite oral dos casos onde a mucosite não está presente ou está em um grau leve, além do período de tempo, pode determinar mudanças sobre a avaliação do comportamento da variável “creatinina” sob a ocorrência da mucosite oral.

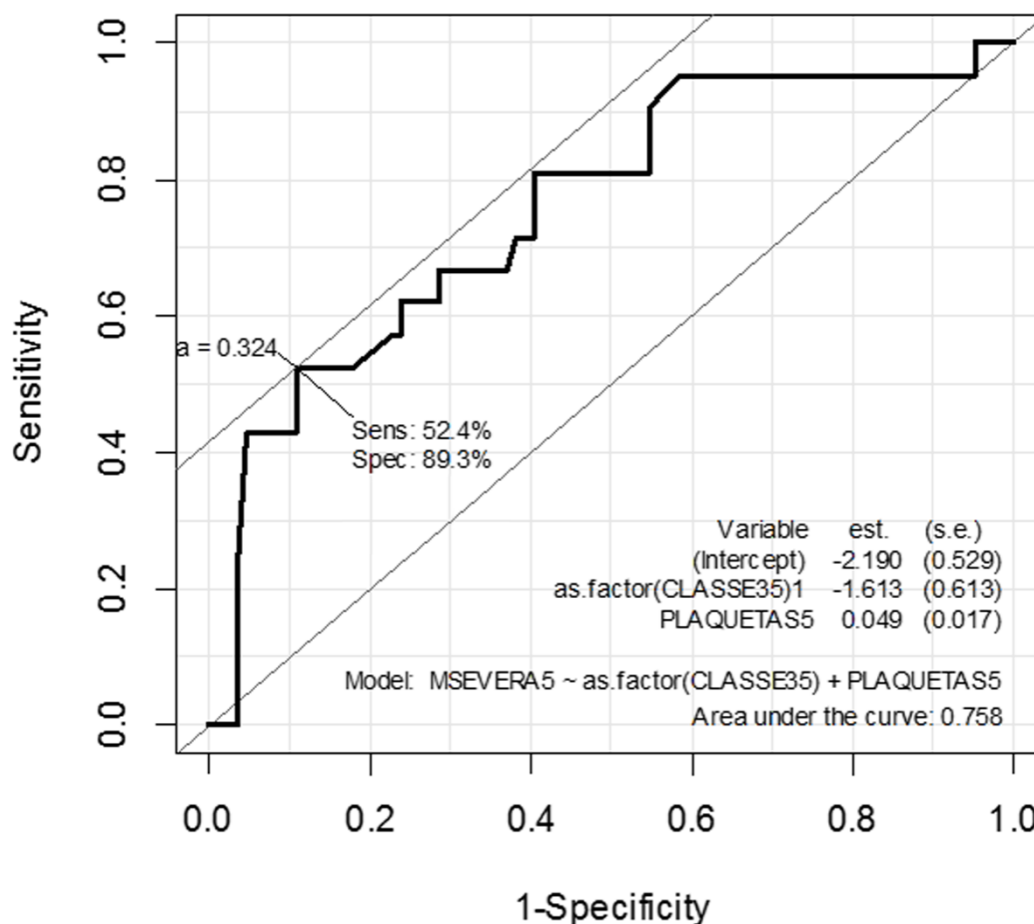


**Figura 9-** Curva ROC e modelo para o 4º período de avaliação.



No 4º período de avaliação (28 dias), embora a área sob a curva ROC tenha sido a pior, dentre as geradas para os modelos ajustados nesse estudo, considerada “falha”, decidiu-se mantê-la e interpretá-la em razão de que, com apenas uma variável no modelo final, foi possível a identificação da ocorrência de 81,5% dos casos de pacientes que apresentaram mucosite oral grave. No presente momento de avaliação, o tempo foi considerado um fator de proteção ( $OR=0,92$ ) e, à medida em que o tempo passou, a partir da última quimioterapia, ou seja, a cada um dia a mais após a última quimioterapia, a chance de o paciente ter mucosite oral grave foi reduzida em 7,4%. Não existem na literatura estudos que avaliaram a ocorrência de mucosite oral grave para esse mesmo intervalo de tempo, no entanto, de acordo com Makin (2014) e Meeske et al. (2015), a eliminação dos quimioterápicos pelo organismo, reduzindo os níveis sanguíneos das medicações, é dependente do tempo e, um maior intervalo entre uma quimioterapia e outra tem como consequência a redução na toxicidade das diferentes medicações antineoplásicas.

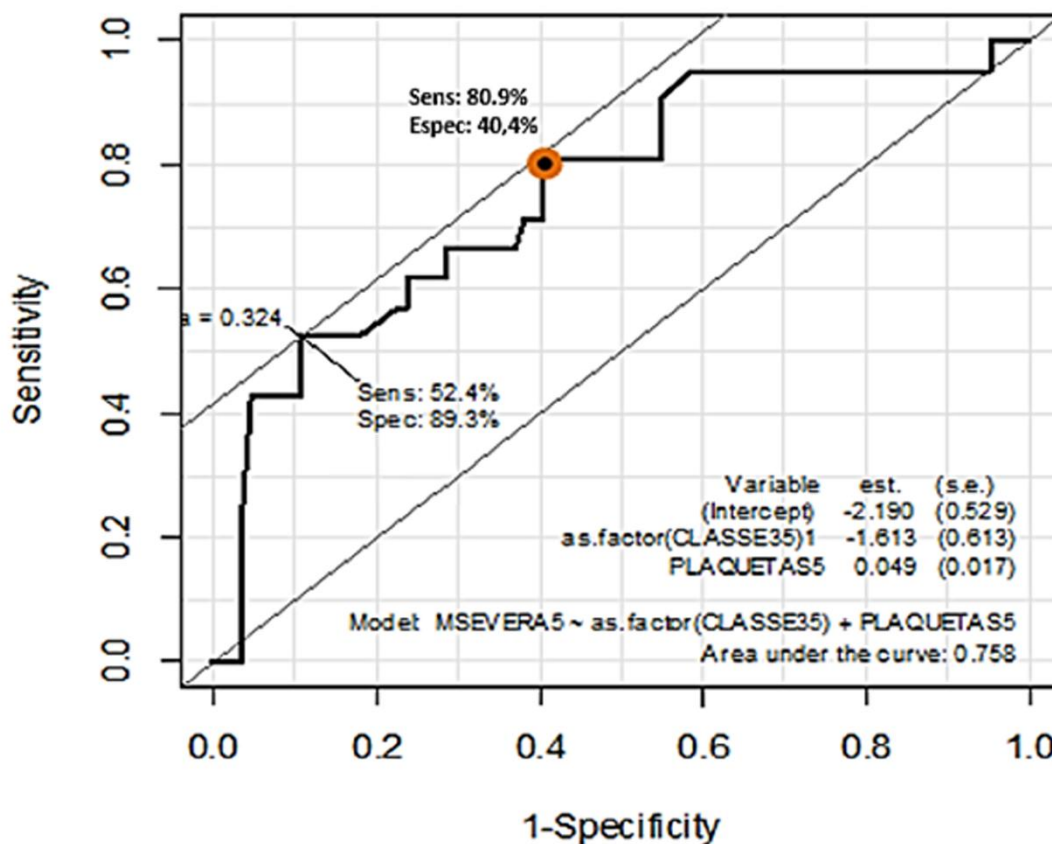
Figura 10- Curva ROC e modelo para o 5º período de avaliação.



Embora a área sob a curva ROC para o 5º período de avaliação seja considerada “moderada”, de acordo com a intenção de se prever a ocorrência de casos de mucosite oral grave, ou seja, de se prever a ocorrência da doença, é de interesse desse estudo que a sensibilidade seja maior, ainda que a especificidade diminua, levando em consideração que a redução da especificidade, que pode gerar um aumento de falsos positivos não traria prejuízos a pacientes que fossem tratados como os que realmente teriam mucosite oral grave, tendo em vista que as medidas utilizadas atualmente para tratar a mucosite oral grave, em especial o laser, também constituem medidas preventivas.

Em razão disso, optou-se, no presente estudo, pela adoção de um novo ponto de corte para o gráfico da curva ROC do período 5, que está demonstrado a seguir, onde observa-se que a sensibilidade aumentou de 52,4% para 80,9% e a especificidade diminuiu em 48,9%.

**Figura 11-** Curva ROC e modelo para o 5º período de avaliação com novo ponto de corte definido.



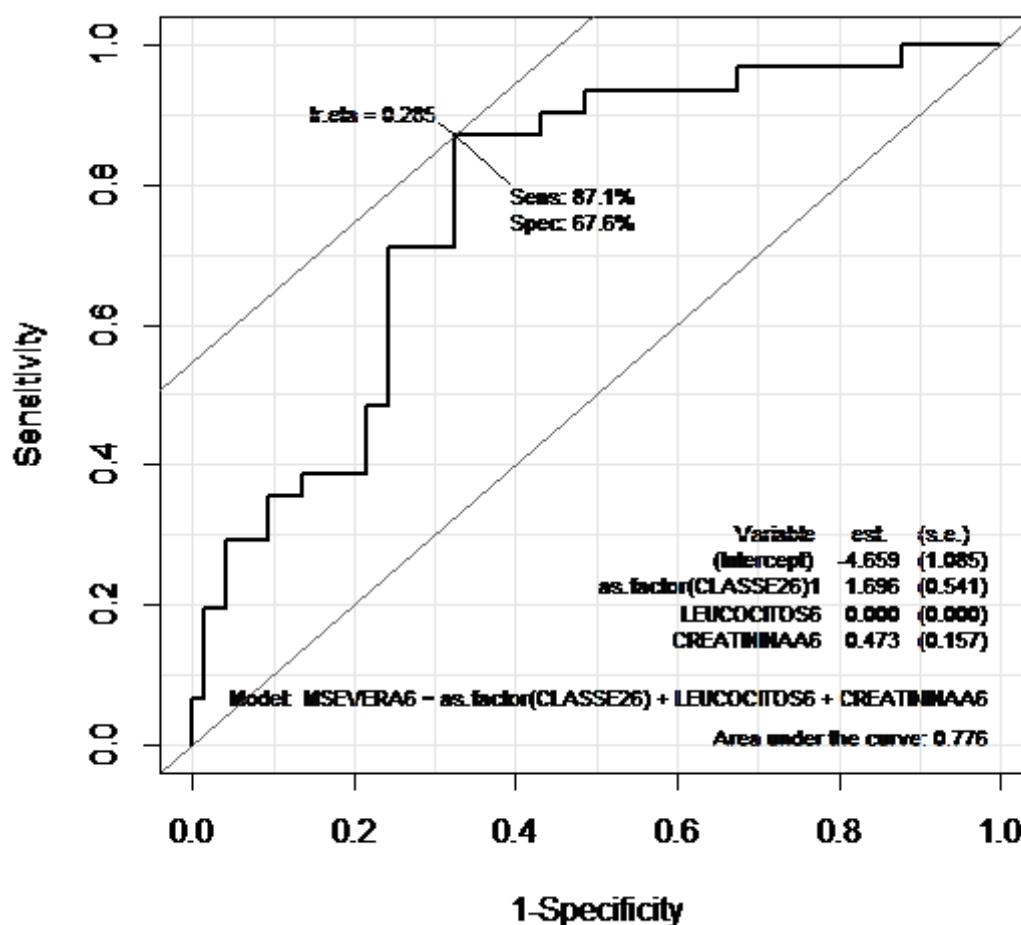
Para o 5º período de avaliação (35 dias), a área sob a curva ROC apresenta-se qualificada como “moderada”. No entanto, após o estabelecimento de um novo ponto de corte, é possível identificar, às custas da redução da especificidade do modelo, 80,9% dos casos de mucosite oral grave para o período com a avaliação de duas variáveis, a classe do quimioterápico e a contagem do número de plaquetas/mm<sup>3</sup> de volume sanguíneo. O presente modelo apresenta dados conflitantes com a literatura, já que estudos têm relatado fármacos que compõem a classe dos produtos naturais como também estomatotóxicos e associados à mucosite oral; no entanto, no presente estudo, na tabela 14 (apêndice B), a distribuição do consumo dessa classe de quimioterápicos ocorreu principalmente por pacientes que não apresentaram a mucosite oral grave, onde a Actinomicina D foi administrada a 4,8% dos pacientes que não apresentaram MOG no referido período, não sendo administrada a nenhum paciente que apresentou a MOG. Situação similar ocorreu para a Daunorrubicina e para a Doxorrubicina. Em contrapartida, para a Vincristina, relatada com mais frequência na literatura do que as demais

como sendo uma das mais estomatotóxicas (SCULLY, EPSTEIN e SONIS, 2003; SANDOVAL et al., 2003; SANTOS et al., 2010; ALBARRAN, 2012) nesse período, a administração foi similar nos pacientes que apresentaram ou não a MOG (14,3%).

Dessa forma, a razão de a classe de quimioterápicos do tipo Produtos naturais ter se comportado como um fator de proteção (OR=0,19) nesse período pode dever-se às características de administração desse tipo de fármaco nesse período de tempo.

Além disso, uma outra informação gerada nesse período de tempo também conflitante com a literatura (Nascimento et al., 2013; Mendonça et al., 2015), pode ser explicada pela taxa de administração do concentrado de plaquetas nos pacientes que apresentaram a MOG nesse período (28,6%), frente às que não apresentaram (6,0%). Considerando que provavelmente 28,6% das crianças/adolescentes estavam plaquetopênicas, anteriormente à infusão do concentrado de plaquetas nesse período de avaliação, esse fator pode ter contribuído, juntamente com outros fatores, para o agravamento do quadro de mucosite oral. No entanto, em razão de terem recebido o concentrado de plaquetas, o que se observou foi um aumento no número de plaquetas/mm<sup>3</sup> nos pacientes que apresentaram MOG, comparado com os que não apresentavam, onde, na análise múltipla, o aumento desses componentes sanguíneos foi considerado um fator de risco à ocorrência de mucosite oral grave (OR=1,04).

Figura 12- Curva ROC e modelo para o 6º período de avaliação.



A área sob a curva ROC no 6º período de avaliação (42 dias), assim como a do período anterior também é considerada “moderada”. Contudo, é possível identificar 87,1% da ocorrência de mucosite oral grave para o referido período, considerando 3 variáveis (classe do quimioterápico, número de leucócitos/mm<sup>3</sup> de volume sanguíneo e nível sanguíneo de creatinina). No presente período de avaliação, o fato de terem sido administrados quimioterápicos da classe dos Antimetabólitos aumentou o risco (OR=5,80) de desenvolvimento da mucosite oral grave, e, associados a essa variável, o aumento do número de leucócitos foi considerado um fator de risco (OR=1,06), assim como o aumento do nível sanguíneo de creatinina (OR=1,60). Esse último fator já seria esperado, diante de estudos na literatura que também o identificaram como um fator de risco, além das razões explicadas anteriormente de que o aumento da creatinina no sangue potencializa a citotoxicidade dos fármacos antineoplásicos (XU et al., 2014; YANG et al., 2015; TSURUSAWA et al., 2015).

No entanto, não há estudos na literatura que apontem o aumento no número de leucócitos como associado à ocorrência da mucosite oral, e sim a redução dos mesmos (SPIJKERVET; SONIS, 1998; ANIRUDHAN et al., 2008; CHENG et al., 2008; CHENG et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2013). No presente estudo, observando os dados da estatística descritiva para o período é possível observar que a variável “Leucócitos”, assim como o número de plaquetas, figuraram entre as variáveis conflitantes, tendo em vista que, em alguns momentos, os pacientes precisaram tomar o Granulokine®, que, como anteriormente mencionado, induz a uma rápida elevação no número de leucócitos. Constata-se que 22,6% dos pacientes que apresentaram a MOG nesse período fizeram uso do Granulokine®, frente a 2,7% dos que não a apresentaram.

A leitura do exame sanguíneo, em todos os períodos de avaliação, foi realizada exatamente nas datas de coleta de dados, sendo avaliado o grau de mucosite oral no mesmo dia da semana em que é rotineiro todos os pacientes realizarem o exame de sangue. Desta forma, anteriormente a essa data, no intervalo de avaliações, o número de leucócitos dos pacientes pode ter estado abaixo dos parâmetros normais. Portanto, assim como foi sugerido para a análise do número de plaquetas, em que o aumento também foi considerado como um fator de risco para a MOG, a leucopenia pode ter contribuído com o desenvolvimento da mucosite oral grave. Entretanto, por terem tomado o Granulokine®, em especial nesse período, foi o aumento dessas células que esteve relacionado à maior ocorrência de MOG nos pacientes pediátricos oncológicos. Creutzling et al. (2006) avaliaram a relação entre a administração do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), a Filgastrina, que é o principal componente do Granulokine®, na redução da toxicidade de quimioterápicos, em especial o Metotrexato, e observaram uma redução da neutropenia em crianças e adolescentes com Leucemia Mielóide Aguda após o uso do G-CSF, no entanto, não houve a redução nas taxas toxicidade dos quimioterápicos utilizados (Citarabina (Ara C) e Mitexantrone).

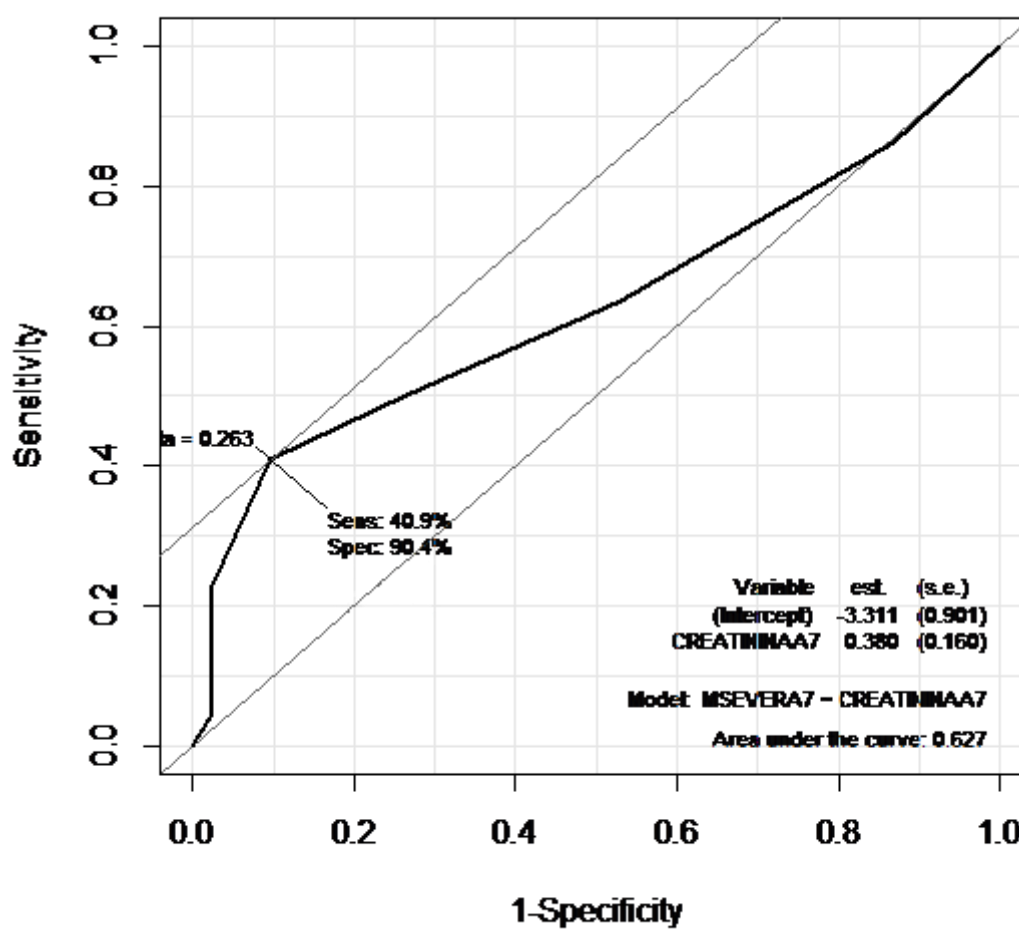
Quimioterápicos da classe dos Antimetabólitos, assim como ocorreu no 1º período de avaliação também foram considerados fatores de risco (OR=5,80) para a mucosite oral grave, e o Ara C, no presente momento de avaliação foi a medicação mais administrada a pacientes que apresentaram a MOG, em uma taxa ainda maior (38,7%) que no 1º período. Ressalta-se que o risco para o desenvolvimento da MOG nesse 6º período (5,80 vezes) é ainda maior que no 1º (3,52 vezes), resultado esse

que corrobora com o fato de Creutzling et al. (2006) terem verificado que a estimulação do aumento das células de defesa não reduz o potencial de toxicidade dos agentes quimioterápicos, em especial o Ara C.

As crianças e adolescentes que tomaram o Granulokine®, o fizeram em razão de terem sido identificadas reduções nos níveis sanguíneos de leucócitos. O fato de ter havido, em um primeiro momento, a deficiência nesse grupo celular, pode ter desencadeado oportunamente o mecanismo da destruição celular, e, no momento em que se deu a avaliação, a criança apresentava a condição de mucosite oral já instalada. Como nesse mesmo momento é que foi feita a leitura do nível de leucócitos e constatada a utilização do Granulokine®, esse fato pode ter contribuído para o registro de um número de leucócitos aumentado, concomitante com a presença de mucosite oral grave, e, assim, no presente estudo o aumento no número de leucócitos ter sido considerado como um fator de risco, no presente momento da avaliação.

Nesse mesmo período de tempo, observou-se a associação, dentro de um mesmo modelo preditivo entre uma classe de quimioterápicos com potenciais fármacos estomatotóxicos (Antimetabólitos) (SANTOS et al., 2010, YANG et al., 2015) e o aumento da concentração de creatinina sanguínea, havendo uma potencialização dos efeitos estomatotóxicos dos protocolos antineoplásicos (DALTON et al., 2011). Xu et al. (2014), monitoraram a concentração sanguínea do Metotrexato, um dos principais medicamentos utilizados no presente estudo nesse 6º período de avaliação (6 semanas = consolidação da remissão), em pacientes com LLA e com Linfoma Não-Hodgkin, também em fase de remissão. Os autores confirmaram a hipótese de que a depuração sanguínea da creatinina pode reduzir a toxicidade do quimioterápico (Metotrexato) no organismo. Há uma maior preocupação de pesquisadores com os efeitos do Metotrexato no organismo (XU et al., 2014; YANG et al., 2015; TSURUSAWA et al., 2015; HOED et al., 2015), sendo esse quimioterápico considerado como um dos de maior toxicidade. A concentração desse fármaco no sangue esteve também associado à redução da eliminação da creatinina no estudo de Yang et al. (2015).

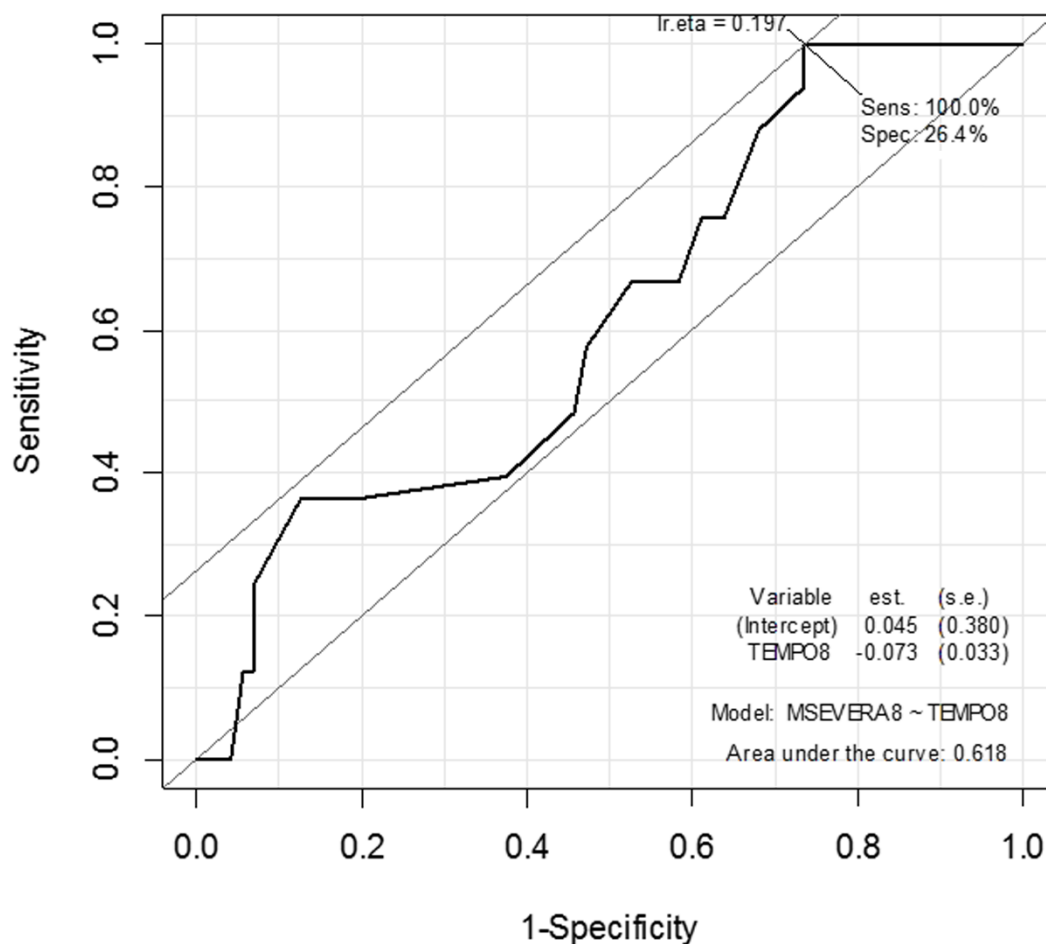
Figura 13- Curva ROC e modelo para o 7º período de avaliação.



O modelo para o 7º período de avaliação (49 dias) mostrou-se com um nível “pobre” de predição, no entanto, com apenas uma variável no modelo final (Creatinina / OR=1,46), é capaz de identificar aproximadamente 40% dos casos de ocorrência de mucosite oral grave.



Figura 14- Curva ROC e modelo para o 8º período de avaliação.



Ao contrário do modelo anterior (7º período), embora para o 8º período de avaliação (56 dias) a área sob a curva ROC também tenha sido “pobre” em termos de predição, o prejuízo foi maior para a especificidade, que não é o foco desse estudo. A sensibilidade, ou seja, o poder do modelo em identificar os verdadeiros casos de ocorrência da mucosite oral grave para esse período de tempo foi de 100,00%, a depender de uma única variável, que foi a variável “tempo” decorrido desde a última quimioterapia, que, nesse período que comportou-se como um fator de proteção (OR=0,93), estando de acordo com Makin (2014) e Meeske et al. (2015), quando relacionam o intervalo de tempo entre as doses de quimioterápicos e a redução da toxicidade dos mesmos.

Embora as áreas sob todas as curvas ROC geradas para os modelos preditivos nos 8 primeiros períodos tenham sido áreas que variaram de “boa” a “falha”, nesse estudo foram contemplados todos os possíveis fatores que, segundo a literatura, podem influenciar no surgimento da mucosite oral. No entanto, fatores

genéticos não foram avaliados no presente estudo, e esses fatores são citados como potenciais desencadeadores do mecanismo de alterações celulares que promovem a mucosite oral (SCULLY; EPSTEIN; SONIS, 2003; VILLA; SONIS, 2015; HOED et al., 2015). Além do fator genético, a microbiota oral e infecções orais anteriormente e no momento em que ocorreram as lesões por mucosite oral (ANIRUDHAN et al., 2008; MENDONÇA et al., 2015) não foram avaliados, assim como o estado nutricional dos pacientes (CHENG et al., 2008); fatores esses que poderiam, se tivessem sido avaliados, terem promovido uma área sob a curva ROC com melhor avaliação e maior poder preditivo.

No entanto, tendo em vista que a ocorrência da mucosite oral está relacionada a diversos fatores e, dentro da realidade de uma instituição pública de saúde, a adição da análise de um fator genético ou da investigação microbiológica oral à um modelo preditivo não tornaria a predição da MOG factível, em razão dos altos custos que essas avaliações periódicas poderiam requerer. Dessa forma, embora o componente genético não tenha sido avaliado no presente estudo, assim como a microbiota oral e os graus de desnutrição dos pacientes, todas as possíveis variáveis citadas em estudos clássicos e recentes (SCULLY, EPSTEIN E SONIS, 2003; OTMANI et al., 2008; CHENG et al., 2008; CHENG et al., 2011; MENDONÇA et al., 2015; KUNG et al., 2015) e possíveis de serem identificadas com facilidade nos prontuários médicos (histórico de prescrições e de hemogramas) foram levantadas e incluídas nesse estudo.

Dessa forma, foi possível observar que, em distintos momentos de tempo, a partir do início da quimioterapia, diferentes variáveis possíveis de serem avaliadas podem, sozinhas ou associadas a outras, predizerem a ocorrência de 36,4% a 100,0% da mucosite oral grave em crianças e adolescentes em tratamento quimioterápico.

As comparações dos resultados do presente estudo com os encontrados na literatura foram limitadas em razão de as diversas pesquisas terem promovido avaliações pontuais no tempo, e, quando as realizaram de forma prospectiva, o fizeram em um curto período de tempo. Ademais, os estudos avaliaram principalmente a mucosite oral em pacientes com LLA ou com alterações hematológicas, enquanto no presente estudo, avaliou-se conjuntamente pacientes com diferentes tipos de malignidades, tratados, portanto, com diferentes protocolos, em um mesmo período de tempo. A razão para esse fato é de que em uma mesma

unidade hospitalar, há necessidade de se intervir sobre distintas condições, não se devendo separar grupos. Corroborando com esta preocupação, os resultados do presente estudo não encontraram um maior risco para a mucosite oral grave em pacientes com doença hematológica.

Torna-se importante ressaltar que a maior taxa de mortalidade em pacientes oncológicos menores de 15 anos esteve associada com a ocorrência de mucosite oral grave (15,1%) comparado à mesma taxa em pacientes com mucosite oral moderada (7,4%) durante a fase de indução/intensificação da quimioterapia (ANIRUDHAN et al., 2008). Uma vez que este foi o mesmo período de tempo do presente estudo, faz-se necessário uma avaliação dos resultados obtidos nessa pesquisa, de forma que eles orientem o processo de tomada de decisão quanto aos cuidados em saúde que devem ser destinados às crianças e adolescentes diagnosticados com câncer, em especial nas primeiras fases do tratamento.

O presente estudo propõe que, às crianças e adolescentes: do sexo feminino, de cor de pele negra e do tipo sanguíneo B; submetidos a protocolos que incluam os quimioterápicos do tipo Antimetabólitos; apresentem alterações sanguíneas nos níveis de creatinina, em especial após a 3ª semana de quimioterapia e no números de leucócitos e plaquetas, bem como submetidos a tratamentos para a regularização de seus níveis sanguíneos, seja direcionada uma maior atenção, com base nos riscos estimados diante desses fatores.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para as 8 primeiras semanas de quimioterapia de pacientes pediátricos oncológicos foi possível a construção de modelos estatísticos para a ocorrência de mucosite oral grave a partir de variáveis próprias do paciente e relacionadas ao regime de tratamento quimioterápico.

O grau de mucosite oral variou ao longo dos períodos de avaliação, sendo a mucosite oral grave verificada com maior frequência na 2ª semana (14 dias); 6ª (42 dias) e 8ª semanas (56 dias), havendo uma redução de casos nas últimas semanas de avaliação (9ª e 10ª).

Ao longo das 10 semanas consecutivas de avaliação, observou-se que: na 1ª semana de quimioterapia, ser do sexo feminino, de cor de pele negra, bem como estar tomando quimioterápicos da classe dos Antimetabólitos, a depender do aumento do tempo após a administração dos fármacos, constituíram fatores de risco para a ocorrência de MOG; já na 2ª semana, o risco para o desenvolvimento da MOG esteve associado ao fato de a criança/adolescente ser de cor de pele negra. Na 3ª semana, ser do grupo sanguíneo tipo B constituiu um fator de risco, enquanto que o aumento da creatinina no sangue, um fator de proteção. Na 4ª semana, tempo desde a última quimioterapia constituiu um fator de proteção, assim como na 8ª semana, sendo, nessas duas semanas o único fator associado ao risco de desenvolvimento de MOG. Na 5ª semana de quimioterapia, o uso de quimioterápicos da classe dos Produtos naturais foi considerado um fator de proteção, enquanto que o aumento no número de plaquetas foi considerado um fator de risco. Na 6ª semana, tanto os quimioterápicos do tipo Antimetabólitos, quanto o aumento de leucócitos e da creatinina no sangue foram considerados fatores de risco, assim como também o aumento da creatinina no 7º período de avaliação.

Os modelos estatísticos gerados no presente estudo podem auxiliar a tomada de decisão dentro da equipe de trabalho em oncopediatria, na medida em que orientam para uma maior atenção, nas 8 primeiras semanas (primeiros 56 dias da quimioterapia), às crianças e adolescentes que apresentem as características observadas para as variáveis avaliadas e identificadas como potenciais influenciadoras da ocorrência da mucosite oral grave.

Propõe-se que, observadas as características de comportamento das variáveis avaliadas como de risco no presente estudo para a mucosite oral grave, em cada um dos diferentes períodos de tratamento, seja dada uma maior atenção aos pacientes com essas características. Ainda, que seja elaborado por toda a equipe envolvida com a assistência a esses pacientes, um protocolo de atenção a ser incluído na rotina do hospital desde o momento em que o paciente é diagnosticado para um câncer e tem o seu regime quimioterápico instituído, de forma a prevenir agravos como a mucosite oral.

A vigilância e identificação dos problemas orais decorrentes dos quimioterápicos, bem como dos períodos onde ocorrem as maiores complicações é fundamental para o planejamento da tomada de decisão no âmbito das ações em saúde bucal direcionadas aos pacientes pediátricos oncológicos.

As informações geradas a partir das análises reforçam a necessidade do acompanhamento odontológico aos pacientes pediátricos oncológicos, norteadando o planejamento para a reorganização da atenção em saúde bucal nos centros de tratamento contra o câncer, o que ainda não é verificado como sendo uma das prioridades pelos gestores em saúde.

## REFERÊNCIAS

AGRESTI, A.; FINLAY, B. **Métodos estatísticos para as ciências sociais**. 4ª ed. Porto Alegre: Penso, 2012.

ALBARRAN, L.G. Reacciones adversas a medicamentos oncológicos em pediatria. **Tese de doutorado. Faculdade de químico farmacobiologia. Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo**. México. 2012. 56f.

ALBUQUERQUE, R.A., MORAIS, V.L.L., SOBRAL, A.P.V. Avaliação clínica da frequência de complicações orais e sua relação com a qualidade de higiene bucal em pacientes pediátricos submetidos a tratamento antineoplásico. **Arquivos em Odontologia**, v.43, n.2, p. 9-16, 2007.

ALMEIDA et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ALMEIDA, S.M.V. et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p.342-345, 2015.

AMARAL, K.C., TENÓRIO, M.D.A., DANTAS, A.B. Saúde bucal de crianças internas em hospitais. **Odontologia. Clín.-Científ.**, v.5, n.4, p 267-273, 2006.

AMARAL, T.M.P. et al. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v.113, n. 5, p.628-637, 2012.

ANIRUDHAN, D., BAKHSHI, S., XESS, I., BROOR, S., ARYA, L. Etiology and Outcome of Oral Mucosal Lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. **Indian Pediatrics**, v.45, n. 1, p. 47-51, 2008.

ANTONELI, C.B.G. et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. **Arq Bras Oftalmol**, v.66, n. 4, p. 401-8, 2003.

ANTUNES A.S. et al. Como o cirurgião-dentista deve atender o paciente oncológico? **Rev Int Estomatol**, v.1, n.1, p.30-8, 2004.

APPELBAUN, F.R. **As Leucemias Agudas**. In: Bennett; Plum. Cecil Medicina - Tratado de Medicina Interna. 24ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.143, p.1034-1040, 1997.

APPS, M.G.; CHOI, E.H.Y; WHEATE, N.J. The state-of-play and future of platinum drugs. **Endocrine-related cancer**, v. 22, n. 4, p. 219-233, 2015.

ARAÚJO, O.L. et al. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. **J Pediatr**, v.87, n.5, p. 425-32, 2011.

ASSAF, A.V. et al. Comparison of reproducibility measurements for calibration of dental caries epidemiological surveys. **Cad. Saúde Pública.**, v.22, n.9, p.1901-1907, 2006.

BARBOSA, A.M., RIBEIRO, D.M., CALDO-TEIXEIRA, A.S. Conhecimentos e práticas em saúde bucal com crianças hospitalizadas com câncer. **Ciência&SaúdeColetiva**, v.15, Supl.1, p. 1113-1122, 2010.

BARKER, G.J. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. **Supportive Care in Cancer**, v.7, n.1, p.17-20, 1998.

BELLM, L.A. et al. Patients reports of complications of bone marrow transplantation. **Supportive Care in Cancer**, v.8, n.1, p. 33-39, 2000.

BLEYER, W.A. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment survival, and importance of clinical trials. **Med PediatrOncol.**, v.38, n.1, p. 1-10, 2002.

BOISSEL, N. et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. **J Clin Oncol**, v.21, n.5, p.774-80, 2003.

BONILLA, M. et al. Prevalence and predictors of abandonment of therapy among children with cancer in El Salvador. **Int. J. Cancer**, v.125, n.9, p. 2144–2146, 2009.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Fármacos utilizados em neoplasias**. 2013. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/neoplasia.html](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html)>. Acesso em: 19. 02. 2014.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer infantil**. 2012a. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil>>. Acesso em: 17/08/2012.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio de Janeiro, 2008.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2014.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Fundação do Câncer. **Relatório Anual**. 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Saúde Bucal. **Projeto SB Brasil2010**. 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Divisão de informação. **Estatísticas do Câncer. Vigilância do câncer e fatores de risco**. 2012b. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.html>>. Acesso em: 05/09/2012.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para assuntos jurídicos. Estatuto da Criança e do Adolescente. Art. 2º. **Lei nº.8.069, de 13 de julho de 1990**. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8069.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm). Acesso em: 04/01/2014.

CÁDIZ, V.D., URZÚA, M.A., CAMPBELL, B.M. Calidad de vida em niños y adolescentes sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda. **Rev ChilPediatr**. v.82, n.2, p.113-121, 2011.

CAMARGO, A.M. **O tratamento pediátrico oncológico, suas complicações orofaciais e prevenção**. Monografia de Especialização. São Paulo: Associação Brasileira de Ensino Odontológico; 2001.

CAMARGO, B. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int. J. Cancer**., v. 126, n.3, p.715–720, 2010.

CAMARGO, J.D.F., BATISTELLA, F.I.D., FERREIRA, S.L.M. Immediate oral complications of infant oncotherapy: identification, prevention and treatment. **Rev Ibero-amOdontopediatr Odontol**., v.7, n.36, p.177-84, 2004.

CAROZZA, S.E., LANGLOIS, P.H., MILLER, E.A., CANFIELD, M. Are children with birth defect at high risk of childhood cancers? **Am J Epidemiol**., v.175, n.12, p.1217–24, 2012.

CARVALHO, M. et al. Patologia ovárica num centro oncológico pediátrico. **Nascer e Crescer**., v.20, n.2, p. 69-72, 2011.

CAUGHEY, R.W., MICHELS, K.B. Birthweight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. **Int J Cancer**., v.124, n.11, p.2658–70, 2009.

CAZÉ, M.O., BUENO, D., SANTOS, M.E.F. Estudo Referencial de um protocolo quimioterápico para Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. **Rev HCPA**., v.30, n.1, p.5-12, 2010.

CHENG, K.K.F. et al. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. **Support Care Cancer**., v.18, n.11, p.1477–1485, 2010.



CHENG, K.K.F, LEE, V., LI, C.H., YUEN, H.L., EPSTEIN, J.B. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. **Support Care Cancer**, v.20, n.1, p.2335–2342, 2012.

CHENG, K.K.F. et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral Oncology**. v.47,n.3,p.153–162, 2011.

CHENG, K.K.F. et al. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. **Oral Oncology**, v.44, n. 11, p.1019–1025, 2008.

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

CHOONG, S.S. et al. Childhood adrenocortical carcinoma as a sentinel cancer for detecting families with germline TP53 mutations. **Clin Genet.**, v.82, n.6, p.564–8, 2012.

CHRISTENSEN, K., MURRAY, J.C. What genome-wide association studies can do for medicine. **N Engl J Med.**, v.356, n.11, p.1094–7, 2007.

CHU, A. et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. **Paediatr Perinat Epidemiol.**, v.24, n.5, p.449–69, 2010.

CORRAR, L.J.; PAULO, E.; DIAS FILHO, J.M. **Análise Multivariada**. São Paulo: Atlas, 2009.

COSTA, J.R. **Retinoblastoma: diagnóstico, tratamento e evolução em dois centros de referência de alta complexidade integrados**. Tese de doutorado. Faculdade de medicina da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Brasil. 2006. 79p.

COSTA, R.C.L. et al. Manifestações bucais em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento antineoplásico: Revisão de Literatura. **NewsLab**, v. 84, n.1, p.130-142, 2007.

COUTO, A.C. et al. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. **Journal of Pediatric**, v.86, n.5, p. 405-410, 2010.

CREUTZIG, U. et al. Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98. **Journal of Clinical Oncology**, v.24, n.27, p.4499-4506, 2006.

DALTON, R.N. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. **J Bras Patol Med Lab**, v.47, n.1, p. 8-11, 2011.

DANIEL, W. W. **Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences**. 9ª ed. New York: John Wiley & Sons, 2009.

DAZZI, C. et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing highdose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. **Ann Oncol.**, v.14, n.4, p.559-63, 2003.

DEBAUN, M.R., TUCKER, M.A. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. **J Pediatr.**, v.132, n.3, p.398–400, 1998.

DEN HOED, M.A.H. et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **The pharmacogenomics journal**, v.15, n.1, p.248-254, 2015.

DHILLON, J., KALRA, G.K., MATHUR, V. Oral health in children with Leucemia. **Indian Journal of Palliative Care.**, v.18, n1, p.12-18, 2012.

DORDELMANN, M. et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.20, n.5, p.444-50, 1998.

DUARTE, J., RUANO, J., CALDERÓN, C. Neuroblastoma. **Oncología Médico Quirúrgica** Pediátrica, v.20, n.1, p.186-201, 2001.

EID, S.Y. et al. Natural Products Modulate the Multifactorial Multidrug Resistance of Cancer. **Pharmacology & Pharmacy**, v.6, n.3, p. 146-176, 2015.

EILERS, J., BERGER, A.M., PETERSON, M.C. Development, testing, and application of the oral assessment. **OncolNurs Forum.**, v.15, n.3, p.325–330, 1988.

EISER, C., MORSE, R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. **Health Technol Assess**, v.5, n.4, p.1-157, 2001.

FARHAT, W., MCLORIE, G., CAPOLICCHIO, G. Wilm's tumor – Surgical considerations and controversies. **UrolClin North Am.**, v.27, n.3, p.455-462, 2000.

FARIA, J.R. et al. Estudo prognóstico em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC). **RevMed Minas Gerais**, v.17, n.2, p. 23-6, 2007.

FÁVERO, L. P. L. **Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

FERNANDES, J.M. et al. Bioprospecção de microrganismos produtores de compostos bioativos com atividade antitumoral. **UNINGÁ Review**, v. 17, n. 1, p. 27-34, 2014.

FERREIRA, P., GAMBA, M.A., SACONATO, H., GUTIÉRREZ, M.G.R. Treatment of mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: a systematic review. **Acta Paul Enferm**, v.24, n.4, p.563-70, 2011.

FERREIRA, O. **Continuidade de cuidados: uma prática em parceria**. Tese de mestrado. Universidade do Porto. Porto: Portugal, 2007. 228f.

FERRETI, A.G. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.69, n.3, p.331-8, 1990.

FIGLIOLIA, S.L.C. et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. **Oral Dis**, v.14, n.8, p. 761–6, 2008.

FIGUEIREDO, A.L.P., LINS, L., CATTONY, A.C., FALCÃO, A.F.P. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev Assoc Med Bras**, v.59, n.5, p.467–474, 2013.

FLINN, W.I., GREVER, M.R. Chronic lymphocytic leukemia. **Cancer Treat Rev.**, v.22, n.1, p.1-13, 1996.

FRIEDMAN, D.N. **Long-Term Follow-Up of Retinoblastoma Survivors**. In: Recent Advances in Retinoblastoma Treatment. Springer International Publishing, 2015. p. 113-121.

GABE, C., ALMEIDA, D.R., SIQUEIRA, L.O. Evaluation of opportunistic infections in children suffering from leukemia. **Rev. Bras. Hematol.Hemoter.**, v.31, n.2, p.74-79, 2009.

GIBSON, F. et al. Establishing content validity of the oral assessment guide in children and Young people. **European Journal of Cancer**, v.42, n.12, p.1817-25, 2006.

GIMENO, S.G.A., SOUZA, J.M.P. Utilização de estratificação e modelo de regressão logística na análise de dados de estudos caso-controle. **Rev Saúde Pública**, v.29, n.4, p.283-289, 1995.

GORDÓN-NÚÑEZ, M.A., PINTO, L.P. Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. **Rev Bras Patol Oral**, v.2, n.2, p. 4-9, 2003.

GRABOIS, M.F. et al. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n.2, p.368-78, 2013.

GREEN, R., HEATHER, H., ERICKSON, J.M. Eating Experiences of Children and Adolescents With Chemotherapy- Related Nausea and Mucositis, **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v.27, n.4, p.209-16, 2010.

GRZYBOWSKA, J. et al. N-methyl-N-D-fructopyranosylamphotericin B methyl ester, new amphotericin B derivative of low toxicity. **Jornal of antibiotics**, v.50, n.8, p. 709-711, 2010.

GUERRA, J.L.L. et al. Prognostic factors for overall survival in paediatric patients with Ewing sarcoma of bone treated according to multidisciplinary protocol. **ClinTransl Oncol.**, v.14, n.4, p.294-301, 2012.

HESPANHOL, F.L. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, supl.1, p. 1085-1094, 2010.

HOFFMANN, R. **Análise estatística de relações lineares e não-lineares**. São Paulo: LP-Books, 2012.

HOSMER, D. W.; TABER, S.; LEMESHOW, S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. **American journal of public health**, v. 81, n. 12, p. 1630–1635, 1991.

HOWLADER N., et al. SEER câncer statistics review, 1975-2011. **Bethesda (MD): National Cancer Institute**, 2014.

IP, W. Y. et al. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. **Hong Kong Medical Journal**, v. 20, n. 6 Supp. 7, p. S4-S8, 2014.

JAVED, F et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. **Crit Rev Oncol Hematol.**, v.83, n.3, p. 303-9, 2012.

JENSEN, S.B. et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. **Support Care Cancer**, v.18, n.8, p.1039-60, 2010.

JOHNSON K.J. et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. **Epidemiology**, v. 20, n. 4, p.475–83, 2009.

KAROLEWSKA, E. et al. Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod**, v.105, n.6, p.739-44, 2008.

KIM, J. S.; DAILEY, R. J. **Regression Analysis and Correlation**. In: Biostatistics for Oral Healthcare. Blackwell Munksgaard, p. 203–225, 2008.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Logistic regression: a self-learning text**. New-York: Springer, 2010.

KREUGER, M.R.O. et al. Complicações orais em pacientes em tratamento quimioterápico na UNACON, no município de Itajaí/SC. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v.21, n.1, p.1-9, 2009.

KUMAR, V., ABBAS, A.K., ASTER, J.C. **Robbins – Patologia Básica**. 9ª ed. São Paulo: Elsevier, 2013.

KUNG, A.Y.H, ZHANG, S., ZHENG, L.W., WONG, G.H.M, CHU,C.H. Oral Health Status of Chinese Paediatric and Adolescent Oncology Patients with Chemotherapy in Hong Kong: a Pilot Study. **The Open Dentistry Journal**, v. 9, n.1, p. 21-30, 2015.

KUTNER, M.H.; NACHTSHEIM, C. J.; NETER, J.; LI. W. **Applied Linear Statistical Models**. 5ª ed. Boston, Mass.: McGraw-Hill, 2005.

KWAN, M.L. et al. Maternal Illness and Drug/Medication Use during the Period Surrounding Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia among Offspring. **American Journal of Epidemiology**, v.165, n.1, p.27–35, 2006.

LAKATOS, E.M., MARCONI, M.A. **Fundamentos da metodologia científica**. 6ª ed. Atlas: São Paulo, 2010.

LAZZARI, A. R. Comparação de técnicas estatísticas para analisar a relação entre doenças respiratórias e concentrações de poluentes atmosféricos. **Ciência e Natura**, v. 35, n. 1, p. 98–105, 2013.

LEBEL, A.F. et al. Genetic Analysis and Clinical Picture of Severe Congenital Neutropenia in Israel. **Pediatr Blood Cancer**., v.62, n.1, p.103–108, 2015.

LIMA, A.G. et al. Efficacy of Low-Level Laser Therapy and Aluminum Hydroxide in Patients with Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis. **Braz Dent J**, v. 21, n.3, p.186-92, 2010.

LIMA,R.A.G. et al. Assistência à criança com câncer: análise do processo de trabalho. **Rev. Esc. Enf.USP**, v.30, n.1, p.14-24, 1996.

LOGAN, R.M. et al. Characterisation of mucosal changes in the alimentary tract following administration of irinotecan: implications for the pathobiology of mucositis. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.62, n.1, p.33-41, 2008.

LUO, F. et al. Systems pharmacology strategies for anticancer drug discovery based on natural products. **Mol. BioSyst.**, v. 10, n. 7, p. 1912-1917, 2014.

MACIEL, J.C.C. et al. Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence. **Pediatr Blood Cancer**, v.53, n.3, p.361–365, 2009.

MAIA, P.S. et al. Suplementação oral em pacientes pediátricos com câncer. **J Brazilian Soc Food Nutr.**, v.35, n.1, p.85-96, 2010.

MAKIN, G. Principles of chemotherapy. **Paediatrics and Child Health**, v. 24, n. 4, p. 161-165, 2014.

MALKIN, D. Li-Fraumeni syndrome. **Genes Cancer**, v.2, n.4, p. 475–84, 2011.

MALZYNER, A., CAPONERO, R. **Câncer e prevenção**. São Paulo: MG Editores, 2013.

MARTINS, A.C.M., CAÇADOR, N.P., GAETI, W.P. Complicações orais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum**, v.24, n.3, p.663-70, 2002.

MARTINS, G.A. **Estatística Geral e Aplicada**. 3 ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MEDRONHO, R. et al. **Epidemiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

MEESKE, K. A. et al. Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 62, n. 12, p. 2140–2149, 2015.

MENDES, W.L., LOPES, L.F. Linfoma não-Hodgkin na infância. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Âmbito Editores, p. 222-224, 2002.

MENDES, W.L., RONDINELLI, P.I.P., NOVAES, P.E.R.S. Doença de Hodgkin na Infância. Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Âmbito Editores, p. 219-221, 2002.

MENDONÇA, M.A. et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 32, n. 5, p.322-330, 2015.

MERKS, J. H. M. et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. **Annals of oncology**, v.25, n.1, p. 231-236, 2014.

METZGER, M. Current therapy for Wilms Tumor. **Oncologist**, v.10, n.10, p.815-826, 2005.

MILLS, D., MALONEY, A.M. **Oral Mouth Care and Mucositis**. In: Supportive Care in Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg, p. 177-189, 2015.

MINICUCCI, E.M., LOPES, L.F., CROCCI, A.J. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. **Leukemia Research**, v.27, n.1, p.45–50, 2003.

MOIZAN, H. et al. L'évaluation de la qualité de vie en cancérologie des voies aérodigestives supérieures passe à un critère des odontologistes hospitaliers français. **Éthique et santé**, v.7, n.4, p.184-190, 2010.

MOLINA, A. M. Características de las pruebas diagnósticas. **Rev Pediatr Aten Primaria**, v.15, n.1, p.169-73, 2013.

MORAIS, E.F. et al. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v.80, n.1, p.78-85, 2014.

MOUCHREK JÚNIOR, J.C.E., TROVÃO, M.M.A. Assessment of the plaque and gingival indices of children with neoplastic submitted to antineoplastic treatment. **Rev. bras. odontol.**, v.67, n.1, p.101-5, 2010.

MOURA, M.E.M. et al. **Condição de saúde bucal de pacientes oncológicos assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.** Monografia de graduação, Universidade Federal da Paraíba. 2012. 80f.

MUÑOZ, C.A. **Enfermería y la administración citostática.** Universidad de Valladolid. 2015. 36f.

MUTTI, C.F., PAULA, C.C., SOUTO, M.D. Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia.**, v.56, n.1, p.71-83, 2010.

NASCIMENTO, P.B.L. et al. Oral Manifestations in Hospitalized Children and Adolescents Subjected to Antineoplastic Therapy. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic**, v.13, n.3, p.279-285, 2013.

NAVARRO, M.J. et al. Importancia de labúsqueda activa em ladetección de reacciones adversas medicamentosas. **SeguimFarmacoter.**, v.2, n.1, p.24-28, 2004.

NEVES, B.M.J. et al. Rabdomyosarcoma de cabeça e pescoço na infância. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.**, v.69, n.1, p. 24-28, 2003.

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

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: Uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Quim. Nova**, v.25, n.1, p.976-984, 2002.

OLIVEIRA, V.E.B. **Identifying mechanisms of resistance to chemotherapy in osteosarcoma tumor stem cells.** Dissertação de mestrado. Universidade de Coimbra. Portugal. 2011. 74f.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Levantamentos básicos em Saúde Bucal.** 4ª ed. São Paulo: Santos. 1999.

ORGEL, E. et al. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2014.

OTMANI, N. et al. Sex, age and ABO bloodgroups in chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. **Minerva Stomatol.**, v. 57, n. 10, p.505-509, 2008.

PAIVA, M.D.E.B. et al. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. **Arquivos em Odontologia.**, v.46, n.1, p.48-54, 2010.

PARAÍBA. **Hospital Napoleão Laureano faz 50 anos e recebe acelerador linear do Estado**. Disponível em: <<http://www.paraiba.pb.gov.br/42490/hospital-napoleao-laureano-faz-50-anos-e-recebe-acelerador-linear-do-estado.html>>. Acesso em 09.12.2012.

PAULA, G. A. **Modelos de Regressão: com apoio computacional**. São Paulo: IME-USP São Paulo, 2010.

PEARSON, R.L., WACHTEL, H., EBI, K.L. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. **Journal of the Air and Waste Management Association**, v.50, n.2, p.175-180, 2000.

PERES, P., QUEIROZ, A.M., MOREIRA, M.R., FAQUIM, J.P.S., FERRARI, M.A.C.M. Pediatric dentistry applied to childhood cancer - clinical manifestations and protocol service. **J Manag Prim Health Care**, v.4, n.3, p.191-199, 2013.

PERES, Paula et al. Odontopediatria aplicada ao Câncer Infantil–Manifestações Clínicas e Protocolo de Atendimento. JPMHC. **Journal of Management and Primary Health Care**, v.4, n.3, p. 191-199, 2014.

PINTO, M.T.F. et al. Prevalência de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v.14, n.1, p.45-48, 2014.

PINTO-COELHO, C.M. et al. Implicações clínicas da xerostomia: abordagens sobre o diagnóstico e tratamento. **Rev Assoc Paul Cir Dent.**, v.56, n.4, p. 295-8, 2002.

PITCHARD-JONES, K. Older age is an adverse prognostic factor in stage I favorable histology Wilm's tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's tumor working group. **J ClinOncol**. v.21, n.17, p.3269-3275, 2003.

PORTICH, J.P. et al. Avaliação do dano de DNA em células de pacientes com leucemias linfocíticas pediátricas através do ensaio do cometa alcalino. **Clinical and biomedical research.**, v.34, n.1, p.205, 2014.

PRATI, R.C; BATISTA, G.E.A.P.; MONARD, M.C. Curvas ROC para avaliação de classificadores. **Revista IEEE América Latina**, v.6, n.2, p. 215-222, 2008.

PREARO, L.; GOUVEA, M. A.; MONARI, C. Avaliação do emprego da técnica de análise de regressão logística em teses e dissertações de algumas instituições de ensino superior. **Semina: Ciências Sociais e Humanas**, v.30, n.2, p.123–140, 2009.

PRESTI, P.F. et al. Estudo epidemiológico de câncer na adolescência em centro de referência. **Rev Paul Pediatr.**, v.30, n.2, p. 210-6, 2012.



- RAYNOR, L.A., PANKRATZ, N., SPECTOR, L.G. An analysis of measures of effect size by age of onset in cancer genomewide association studies. **Genes Chromosomes Cancer**, v. 52, n.9, p.855–9, 2013.
- REYNOLDS, P. et al. A case-control pilot study of traffic exposures and early childhood leukemia using a geographic information system. **Bioelectromagnetics.**, supl. 5, p.58-68, 2001.
- RIBEIRO JÚNIOR, O., BORBA, A.M., GUIMARÃES JÚNIOR, J. Prevention and treatment of oral mucositis: the fundamental role of dentist – Review. **Rev. Clín. Pesq. Odontol**, v.6, n.1, p. 57-62, 2010.
- RIBEIRO, I.L.A, VALENÇA, A.M.G, BONAN, P.R.F, CARLO, F.G.C. Oral monitoring of a pediatric patient during chemotherapy treatment. **Revista Cubana de Estomatologia**, v.52, n.2, p.196-201, 2015.
- RÍMULO, A.L. et al. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v.12, n.2, p.124-127, 2011.
- RIVERA, G.K. et al. Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia. **The New England Journal of Medicine**, v.325, p.1289-1295, 1995.
- RIVERA-LUNA, R. et al. Incidence of Childhood Cancer among Mexican Children registered under a public medical insurance program. **International Journal of Cancer.**, v.132, n.7, p. 1646-1650, 2013.
- ROSS, J.A., SPECTOR, L.G., ROBISON, L.L., OLSHAN, A.F. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. **Pediatr Blood Cancer**, v.44, n.1, p.8–12, 2005.
- SADLER, G.R. et al. Managing the oral sequelae of cancer therapy (Clinical Practice). **Med Surg Nursing**, v.12, n.1, p.28-36, 2003.
- SANDOVAL, R.L. et al. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J Appl Oral Sci.**, v.11, n.4, p.337-42, 2003.
- SANTOS, P.S.S. **Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea.** Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2005. 63f.
- SANTOS, T.A.P. **Neuroblastoma: anjo e demônio da oncologia pediátrica.** Dissertação de mestrado. Faculdade de medicina: Universidade do Porto. Porto, Portugal. 2010. 36f.
- SANTOS, T.F.R. et al. Knowledge and practice of oral health in child patients with cancer. **Arquivos em Odontologia**, v.46, n.1, p.5-10, 2010.

SANTOS, T.R.A.; SOUZA, S.R. As intervenções de enfermagem à criança e ao adolescente com câncer durante o tratamento quimioterápico. **Rev. pesqui.cuid. fundam.**,v. 7, n. 3, p. 2853-2864, 2015.

SANTOS, V.I., ANBINDER, A.L., CAVALCANTI, A.S. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. **Brazilian Dental Science**., v.6, n.2, p.22-28, 2003.

SARKAR, S. K.; MIDI, H. Importance of Assessing the Model Adequacy of Binary Logistic Regression. **Journal of Applied Sciences**, v.10, n.6, p. 479–486, 2010.

SCULLY, C., EPSTEIN, J., SONIS, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head & Neck**, v.25, n.12, p.1057-1070, 2003.

SCULLY, C., SONIS, S., DIZ, P.D. Oral mucositis. **Oral Dis**, v.12, n.3, p.229-41, 2006.

SEIF, A.E. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. **Cancer Gene**, v.204, n.5, p.227–44, 2011.

SHIELDS, C.L. et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. **Am J Ophthalmol.**, v.133, n.5, p.657-64, 2002.

SHIRLEY, O.E. **Oncologia**.Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso; 2002.

SHU, X.O. et al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukaemia in offspring.**Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**. v.8,n.9, p.783-791, 1999.

SILVA, C. A. M. **Exploração de métodos de seleção de variáveis pela técnica de regressão logística para análise de dados epidemiológicos**. Dissertação de Mestrado. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2006.

SILVA, M.J. et al. Por que devemos nos preocupar com a saúde bucal de crianças hospitalizadas?**Interagir: pensando a extensão**, v.14, n.3, p.17-20, 2009.

SKOLIN, I. et al. Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses. **Support Care Cancer**, v.14, n.4, p.369-378, 2006.

SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Eur J Cancer**, v.34, n.1, p.39–43, 1998.

SONIS, S.T. et al. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**,v. 74, n.6, p.749-55, 1992.

SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer**, v.4, n.4, p.277-84, 2004.

SONIS, S.T. et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, v.85, n.10, p. 2103-2113, 1999.

SOUZA et al. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v.18, n.1, p. 9-17, 2006.

SPECTOR, L.G., PANKRATZ, N., MARCOTTE, E.L. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. **PediatrClin N Am.**, v.62, n. 1, p.11–25, 2015.

SPIJKERVET, F.K., SONIS, S.T. New frontiers in the management of chemotherapy-induced mucositis. **CurrOpinOncol.**, v.1, n.10, p. 23-7, 1998.

STELIAROVA-FOUCHER, E. et al. Classificação Internacional do Câncer na Infância. **Cancer**, v.103, n.7, p.1457: 67, 2005.

STOLZ, A.B. et al. Atendimentos Odontológicos no Setor de Hematooncologia do HUSM: Estudo Observacional Retrospectivo. **Saúde**, v.37, n.1, p.09-16, 2011.

SUNG, L. et al. Quality of life during active treatment for pediatric Acute Lymphoblastic Leucemia. **Int. J. Cancer**, v.128, n.5, p.1213–1220, 2011.

TAKAMATU, E.M. **Tumor de Willms: características clínicas e cirúrgicas.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2006. 71p.

TEIXEIRA, L.A., FONSECA, C.O. **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007. 172 p.

TEIXEIRA, R.L., ROSSINI, A., PAIM, N.F. Tumores testiculares na infância. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.36, n.1, p.85-89, 2009.

TORTAJADA, J.F. et al. Factores de riesgo para el Neuroblastoma. **AnPediatr.**, v.63, n.1, p.50-60, 2005a.

TORTAJADA, J.F. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos. **AnPediatr.**, v.68, n.4, p.377-84, 2008.

TORTAJADA, J.F. et al. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. **AnPediatr.**, v.63, n.6, p.537-47, 2005b.

TSURUSAWA, Masahito et al. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. **Pediatric blood & cancer**, v.62, n.2, p. 279-284, 2015.

- VALCÁRCEL, D., et al. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. **Bone Marrow Transplant.**, v.29, n.9, p.783-7, 2002.
- VAUGHAN, V.C.; NELSON, W.E.; KLIEGMAN, R. M.; BEHRMAN, R. E. **Tratado de Pediatria**. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- VIEIRA, A.C.F., LOPES, F.F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. **RevCienMed Biol.**, v.5, n.3, p.268-74, 2006.
- VILLA, A., SONIS, S.T. Mucositis: pathobiology and management. **Current opinion in oncology**, v.27, n.3, p.159-164, 2015.
- VOLPATO, L.E.R.V. et al. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. **RevBrasOtorrinolaringol.**, v.73, n.4, p. 562-68, 2007.
- WALPOLE. **Probabilidade e estatística para engenharia e ciências**. 8. ed. Pearson, 2010.
- WHITE, M.C., HOMMERS, C., PARRY, S., STODDART, P.A. Pain management in 100 episodes of severe mucositis in children. **Ped Anesthesia**, v.21, n.4, p.411–416, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook for reporting results of cancer treatment. **Geneva: World Health Organization**, p.15–22, 1979.
- XU, W. et al. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v.73, n.1, p. 79-86, 2014.
- YANG, S. et al. Methotrexate Associated Renal Impairment Is Related to Delayed Elimination of High-Dose Methotrexate. **The Scientific World Journal**. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/751703>, Acesso em 01/11/2015.
- YAVUZ, B; YILMAZ, H.B. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v.32, n.1, p.47-53, 2015.

## Apêndice A- Variáveis avaliadas no estudo

**Quadro 1** - Variáveis de interesse para o estudo, com suas respectivas classificações e códigos utilizados para a tabulação e análise estatística

Variável	Tipo	Classificação	Códigos
Sexo	Numérica	Nominal	1 – Masculino 2 - Feminino
Idade	Numérica	Escala	-
Cor da pele	Numérica	Nominal	1 – Branca 2 – Negra 3 – Amarela (Orientais) 4 – Parda 5 - Indígena
Cidade de Residência	Numérica	Nominal	1 – João Pessoa 2 – Cidade do interior da Paraíba 3 – Demais Estados
Doença de base	Numérica	Nominal	1- Linfoma de Hodgkin 2 - Linfoma Não-Hodgkin 3 –Leucemia Linfóide Aguda 4 - Tumor de Willms 5 - Osteossarcoma 6 - Melanoma 7 - Neuroblastoma 8 - Tumor de células germinativas 9 - Adenocarcinoma 10 - Rabdomiossarcoma embrionário 11 - Tumor Tronco Cerebral 12 - Sarcoma de Ewing 13–Leucemia Mielóide Aguda 14 - Linfopitelioma 15 - Sarcoma Alveolar de Partes Moles 16 - Sarcoma Sinovial
Órgão	Numérica	Nominal	1 - Rim Direito 2 - Rim Esquerdo 3 - Mamilão Direito 4 - Fêmur Direito 5 - Ovário Esquerdo 6 - Reto 7 - Panturrilha esquerda 8 - Seio maxilar esquerdo 9 - Testículo esquerdo 10 - Fêmur Esquerdo 11 - Fígado 12 - Tíbia esquerda

			13 - Abdômen 14 - Córtex cerebral 15 - Tronco cerebral 16 - Região retromolar esquerda 17 - Joelho Direito 18 - Nasofaringe 19 - Mediastino Posterior	
Doença de base hematológica	Numérica	Nominal	0 – Não 1 - Sim	
Grupo Sanguíneo	Numérica	Nominal	1 – A 2 – B 3 – AB 4 - O	
Fator Rh	Numérica	Nominal	0 – negativo 1 – positivo	
Presença de Mucosite Oral Grave (por período)	Numérica	Nominal	0 – ausente 1 - presente	
Tempo desde a última quimioterapia	Numérica	Escala		
Classe do quimioterápico	Numérica	Nominal	Agentes alquilantes	0 – não 1 – sim
			Antimetabólitos	0 – não 1 – sim
			Produtos naturais	0 – não 1 - sim
			Miscelânea	0 – não 1 - sim
Frequência de administração da quimioterapia	Numérica	Escala		
Número de leucócitos	Numérica	Escala		
Número de plaquetas	Numérica	Escala		
Nível sanguíneo de creatinina	Numérica	Escala		

Realização da terapia a laser	Numérica	Nominal	0 – não 1 – sim
Frequência de realização da terapia a laser	Numérica	Escala	

## Apêndice B - Análises descritivas para as variáveis estudadas

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes segundo a idade. João Pessoa/PB, 2015

<b>IDADE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	1	0,9
1	2	1,9
2	18	17,0
3	10	9,5
4	16	15,2
5	8	7,7
6	8	7,7
7	1	0,9
8	2	1,9
9	4	3,8
10	1	1,0
11	5	4,8
12	5	4,8
13	5	4,8
14	5	4,8
15	4	3,8
16	4	3,8
17	4	3,8
18	2	1,9
Total	105	100,0

**Tabela 2** - Distribuição das localizações dos tumores sólidos. João Pessoa/PB, 2015

<b>LOCALIZAÇÃO DO TUMOR SÓLIDO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Rim Direito	5	9,8
Rim Esquerdo	13	25,5
Mamilo Direito	1	2,0
Fêmur Direito	9	17,5
Ovário Esquerdo	3	5,8
Reto	2	3,9
Panturrilha Esquerda	1	2,0
Seio Maxilar Esquerdo	2	3,9
Testículo Esquerdo	2	3,9
Fêmur Esquerdo	3	5,8
Fígado	1	2,0
Tíbia Esquerda	1	2,0
Abdômen	2	3,9
Córtex Cerebral	1	2,0
Tronco Cerebral	1	2,0
Região Retromolar Esquerda	1	2,0
Joelho Direito	1	2,0
Nasofaringe	1	2,0
Mediastino Posterior	1	2,0
Total	51	100,0



**Tabela 3** - Valores de mediana, média e desvio-padrão para as idades de acometimento pelos diferentes tipos de doença de base. João Pessoa/PB, 2015

Doença de base	Idade	
	Mediana / média (desvio-padrão) / amostra	
Linfoma de Hodgkin	11,00 / 11,00 (n=1)	
Linfoma Não-Hodgkin	4,50 / 5,38 ( $\pm 2,72$ ) (n=8)	
Leucemia Linfóide Aguda	5,00 / 7,14 ( $\pm 4,77$ ) (n=42)	
Tumor de Willms	2,00 / 2,44 ( $\pm 1,29$ ) (n=18)	
Osteossarcoma	13,00 / 12,31 ( $\pm 4,11$ ) (n=13)	
Melanoma	5,00 / 5,00 (n=1)	
Neuroblastoma	4,00 / 3,00 ( $\pm 1,73$ ) (n=3)	
Tumor de Células Germinativas	17,00 / 17,00 ( $\pm 1,41$ ) (n=2)	
Adenocarcinoma	14,00 / 14,00 ( $\pm 0,81$ ) (n=4)	
Rabdomiossarcoma Embrionário	6,00 / 5,60 ( $\pm 3,50$ ) (n=5)	
Astrocitoma	7,00 / 7,00 ( $\pm 1,41$ ) (n=2)	
Leucemia Mielóide Aguda	3,00 / 5,00 ( $\pm 3,46$ ) (n=3)	
Linfoepitelioma	17,00 / 17,00 (n=1)	
Sarcoma Alveolar de Partes Moles	15,00 / 15,00 (n=1)	
Sarcoma Sinovial	16,00 / 16,00 (n=1)	

**Tabela 4** - Distribuição por sexo, em valores absolutos e percentuais, da ocorrência de mucosite oral grave, nos diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de avaliação		Sexo	
		Masculino	Feminino
1	Sim	8 (42,1%)	11 (57,9%)
	Não	49 (57,0%)	37 (43,0%)
2	Sim	19 (57,6%)	14 (42,4%)
	Não	38 (52,8%)	34 (47,2%)
3	Sim	16 (55,2%)	13 (44,8%)
	Não	41 (53,9%)	35 (46,1%)
4	Sim	15 (55,6%)	12 (44,4%)
	Não	42 (53,8%)	36 (46,2%)
5	Sim	10 (47,6%)	11 (52,4%)
	Não	47 (56,0%)	37 (44,0%)
6	Sim	16 (51,6%)	15 (48,4%)
	Não	41 (55,4%)	33 (44,6%)
7	Sim	10 (45,5%)	12 (54,5%)
	Não	47 (56,6%)	36 (43,4%)
8	Sim	17 (51,5%)	16 (48,5%)
	Não	40 (55,6%)	32 (44,4%)
9	Sim	7 (41,2%)	10 (58,8%)
	Não	50 (56,8%)	38 (43,2%)
10	Sim	7 (41,2%)	10 (58,8%)
	Não	50 (56,8%)	38 (43,2%)

**Tabela 5** - Valores de mediana, média e desvio-padrão para as idades em que foi verificada a ocorrência de mucosite oral grave, nos diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de Avaliação	Idade	
		mediana / média (desvio-padrão)
1	Sim	6,00 / 8,58 ( $\pm 5,56$ )
	Não	5,00 / 7,02 ( $\pm 5,07$ )
2	Sim	6,00 / 8,12 ( $\pm 5,07$ )
	Não	5,00 / 6,93 ( $\pm 5,21$ )
3	Sim	5,00 / 6,83 ( $\pm 5,30$ )
	Não	6,00 / 7,49 ( $\pm 5,14$ )
4	Sim	5,00 / 7,00 ( $\pm 5,15$ )
	Não	5,50 / 7,41 ( $\pm 5,20$ )
5	Sim	6,00 / 8,48 ( $\pm 5,75$ )
	Não	5,00 / 7,01 ( $\pm 5,01$ )
6	Sim	5,00 / 8,13 ( $\pm 5,63$ )
	Não	5,00 / 6,96 ( $\pm 4,97$ )
7	Sim	9,00 / 8,91 ( $\pm 5,21$ )
	Não	5,00 / 6,88 ( $\pm 5,11$ )
8	Sim	4,00 / 7,12 ( $\pm 5,41$ )
	Não	5,00 / 7,35 ( $\pm 5,09$ )
9	Sim	4,00 / 6,59 ( $\pm 5,84$ )
	Não	5,50 / 7,44 ( $\pm 5,06$ )
10	Sim	4,00 / 6,76 ( $\pm 5,56$ )
	Não	5,00 / 7,41 ( $\pm 5,12$ )

**Tabela 6** - Distribuição por cor de pele autorreferida, em valores absolutos e percentuais, da ocorrência de mucosite oral grave nos diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de Avaliação		Cor de pele autorreferida			
		n (%)			
		Branca	Negra	Parda	Indígena
1	Sim	4 (21,0%)	9 (47,4%)	6 (31,6%)	0 (0,0%)
	Não	28 (32,6%)	13 (15,0%)	44 (51,2%)	1 (1,2%)
2	Sim	8 (24,2%)	12 (36,4%)	13 (39,4%)	0 (0,0%)
	Não	24 (33,3%)	10 (13,9%)	37 (51,4%)	1 (1,4%)
3	Sim	11 (37,9%)	4 (13,8%)	14 (48,3%)	0 (0,0%)
	Não	21 (27,6%)	18 (23,7%)	36 (47,4%)	1 (1,3%)
4	Sim	9 (33,3%)	4 (14,8%)	13 (48,1%)	1 (3,8%)
	Não	23 (29,5%)	18 (23,1%)	37 (47,4%)	0 (0,0%)
5	Sim	8 (38,1%)	5 (23,8%)	8 (38,1%)	0 (0,0%)
	Não	24 (28,6%)	17 (20,2%)	42 (50,0%)	1 (1,2%)
6	Sim	9 (29,0%)	4 (12,9%)	18 (58,1%)	0 (0,0%)
	Não	23 (31,1%)	18 (24,3%)	32 (43,2%)	1 (1,4%)
7	Sim	10 (45,5%)	3 (13,6%)	9 (40,9%)	0 (0,0%)
	Não	22 (26,5%)	19 (22,9%)	41 (49,4%)	1 (1,2%)
8	Sim	14 (42,4%)	4 (12,1%)	15 (45,5%)	0 (0,0%)
	Não	18 (25,0%)	18 (25,0%)	35 (48,6%)	1 (1,4%)
9	Sim	8 (47,1%)	3 (17,6%)	6 (35,3%)	0 (0,0%)
	Não	24 (27,3%)	19 (21,6%)	44 (50,0%)	1 (1,1%)
10	Sim	6 (35,3%)	2 (11,8%)	9 (52,9%)	0 (0,0%)
	Não	26 (29,6%)	20 (22,7%)	41 (46,6%)	1 (1,1%)

**Tabela 7** - Distribuição por cidade de residência da criança/adolescente em valores absolutos e percentuais, da ocorrência de mucosite oral grave nos diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de Avaliação		Cidade de residência		
		João Pessoa	Cidade do interior do Estado	Outro Estado
1	Sim	6 (31,6%)	13 (68,4%)	0 (0,0%)
	Não	31 (36,0%)	53 (61,7%)	2 (2,3%)
2	Sim	12 (36,4%)	20 (60,6%)	1 (3,0%)
	Não	25 (34,7%)	46 (63,9%)	1 (1,4%)
3	Sim	14 (48,3%)	14 (48,3%)	1 (3,4%)
	Não	23 (30,3%)	52 (68,4%)	1 (1,3%)
4	Sim	11 (40,7%)	15 (55,6%)	1 (3,7%)
	Não	26 (33,3%)	51 (65,4%)	1 (1,3%)
5	Sim	5 (23,8%)	16 (76,2%)	0 (0,0%)
	Não	32 (38,1%)	50 (59,5%)	2 (2,4%)
6	Sim	7 (22,6%)	23 (74,2%)	1 (3,2%)
	Não	30 (40,5%)	43 (58,1%)	1 (1,4%)
7	Sim	5 (22,7%)	17 (77,3%)	0 (0,0%)
	Não	32 (38,6%)	49 (59,0%)	2 (2,4%)
8	Sim	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0 (0,0%)
	Não	27 (37,5%)	43 (59,7%)	2 (2,8%)
9	Sim	9 (52,9%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)
	Não	28 (31,8%)	58 (65,9%)	2 (2,3%)
10	Sim	9 (52,9%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)
	Não	28 (31,8%)	58 (65,9%)	2 (2,3%)

**Tabela 8** - Distribuição da ocorrência ou não de mucosite oral grave de acordo com o fato de a doença ser ou não do tipo hematológica, nos 10 diferentes períodos de avaliação

Mucosite oral grave por período de Avaliação		Doença de base hematológica	
		n (%)	
		Sim	Não
1	Sim	9 (47,4%)	10 (52,6%)
	Não	45 (52,3%)	41 (47,7%)
2	Sim	19 (57,6%)	14 (42,4%)
	Não	35 (48,6%)	37 (51,4%)
3	Sim	18 (62,1%)	11 (37,9%)
	Não	36 (47,4%)	40 (52,6%)
4	Sim	16 (59,3%)	11 (40,7%)
	Não	38 (48,7%)	40 (51,3%)
5	Sim	10 (47,6%)	11 (52,4%)
	Não	44 (52,4%)	40 (47,6%)
6	Sim	19 (61,3%)	12 (38,7%)
	Não	35 (47,3%)	39 (52,7%)
7	Sim	10 (45,5%)	12 (54,5%)
	Não	44 (53,0%)	39 (47,0%)
8	Sim	16 (48,5%)	17 (51,5%)
	Não	38 (52,8%)	34 (47,2%)
9	Sim	10 (58,8%)	7 (41,2%)
	Não	44 (50,0%)	44 (50,0%)
10	Sim	11 (64,7%)	6 (35,3%)
	Não	43 (48,9%)	45 (51,1%)

**Tabela 9** - Distribuição por tipo sanguíneo, em valores absolutos e percentuais, da ocorrência de mucosite oral grave nos diferentes períodos de avaliação

Mucosite oral grave por período de Avaliação		Tipo sanguíneo			
		n (%)			
		A	B	AB	O
1	Sim	11 (57,9%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	7 (36,8%)
	Não	42 (48,8%)	9 (10,5%)	1 (1,2%)	34 (39,5%)
2	Sim	18 (54,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (45,5%)
	Não	35 (48,6%)	10 (13,9%)	1 (1,4%)	26 (36,1%)
3	Sim	14 (48,3%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	10 (34,5%)
	Não	39 (51,3%)	5 (6,6%)	1 (1,3%)	31 (40,8%)
4	Sim	13 (48,1%)	5 (18,5%)	0 (0,0%)	9 (33,4%)
	Não	40 (51,3%)	5 (6,4%)	1 (1,3%)	32 (41,0%)
5	Sim	15 (71,4%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	5 (23,8%)
	Não	38 (45,2%)	9 (10,7%)	1 (1,2%)	36 (42,9%)
6	Sim	14 (45,2%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	13 (41,9%)
	Não	39 (52,7%)	7 (9,5%)	0 (0,0%)	28 (37,8%)
7	Sim	13 (59,1%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	6 (27,3%)
	Não	40 (48,2%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)	35 (42,2%)
8	Sim	15 (45,5%)	4 (12,1%)	1 (3,0%)	13 (39,4%)
	Não	38 (52,8%)	6 (8,3%)	0 (0,0%)	28 (38,9%)
9	Sim	6 (35,3%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	8 (47,1%)
	Não	47 (53,4%)	7 (8,0%)	1 (1,1%)	33 (37,5%)
10	Sim	5 (29,4%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	10 (58,8%)
	Não	48 (54,5%)	8 (9,2%)	1 (1,1%)	31 (35,2%)

**Tabela 10** - Distribuição da ocorrência ou não de mucosite oral grave de acordo com o fator Rh, nos 10 diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de Avaliação		Fator Rh	
		n (%)	
		Positivo	Negativo
1	Sim	17 (89,5%)	2 (10,5%)
	Não	75 (87,2%)	11 (12,8%)
2	Sim	31 (93,9%)	2 (6,1%)
	Não	61 (84,7%)	11 (15,3%)
3	Sim	27 (93,1%)	2 (6,9%)
	Não	65 (85,5%)	11 (14,5%)
4	Sim	24 (88,9%)	3 (11,1%)
	Não	68 (87,2%)	10 (12,8%)
5	Sim	19 (90,5%)	2 (9,5%)
	Não	73 (86,9%)	11 (13,1%)
6	Sim	26 (83,9%)	5 (16,1%)
	Não	66 (89,2%)	8 (10,8%)
7	Sim	20 (90,9%)	2 (9,1%)
	Não	72 (86,7%)	11 (13,3%)
8	Sim	29 (87,9%)	4 (12,1%)
	Não	63 (87,5%)	9 (12,5%)
9	Sim	14 (82,4%)	3 (17,6%)
	Não	78 (88,6%)	10 (11,4%)
10	Sim	15 (88,2%)	2 (11,8%)
	Não	77 (87,5%)	11 (12,5%)

**Tabela 11** - Valores de mediana, média e desvio-padrão para o tempo desde a última quimioterapia e para a frequência de administração do quimioterápico nos intervalos de tempo entre as avaliações para o grau mucosite oral, nos diferentes períodos de avaliação, distribuídos quanto a quem teve ou não a mucosite oral grave. João Pessoa/PB, 2015

<b>Mucosite oral grave por</b>		<b>Tempo</b>	<b>Frequência</b>
<b>período de Avaliação</b>		<b>mediana / média (desvio-padrão)</b>	<b>mediana / média (desvio-padrão)</b>
<b>1</b>	Sim	8,00 / 8,53 ( $\pm$ 4,94)	1,00 / 5,53 ( $\pm$ 3,61)
	Não	5,00 / 6,48 ( $\pm$ 5,65)	1,00 / 1,40 ( $\pm$ 0,88)
<b>2</b>	Sim	7,00 / 11,58 ( $\pm$ 15,89)	1,00 / 3,76 ( $\pm$ 2,53)
	Não	7,00 / 8,60 ( $\pm$ 6,73)	1,00 / 1,50 ( $\pm$ 1,16)
<b>3</b>	Sim	9,00 / 10,03 ( $\pm$ 6,33)	1,00 / 1,34 ( $\pm$ 0,72)
	Não	7,00 / 8,26 ( $\pm$ 6,54)	1,00 / 1,88 ( $\pm$ 2,00)
<b>4</b>	Sim	8,00 / 8,37 ( $\pm$ 5,00)	1,00 / 1,59 ( $\pm$ 1,11)
	Não	8,00 / 11,31 ( $\pm$ 7,21)	1,00 / 1,86 ( $\pm$ 1,99)
<b>5</b>	Sim	8,00 / 8,86 ( $\pm$ 6,11)	1,00 / 1,62 ( $\pm$ 1,11)
	Não	8,50 / 12,44 ( $\pm$ 10,22)	1,00 / 1,81 ( $\pm$ 1,78)
<b>6</b>	Sim	13,00 / 12,19 ( $\pm$ 6,12)	3,00 / 2,55 ( $\pm$ 1,52)
	Não	10,00 / 14,09 ( $\pm$ 12,53)	1,00 / 6,80 ( $\pm$ 2,96)
<b>7</b>	Sim	14,00 / 13,82 ( $\pm$ 8,42)	2,00 / 2,55 ( $\pm$ 1,53)
	Não	8,00 / 15,29 ( $\pm$ 15,94)	1,00 / 2,02 ( $\pm$ 2,04)
<b>8</b>	Sim	9,00 / 8,76 ( $\pm$ 4,71)	1,00 / 1,67 ( $\pm$ 1,10)
	Não	10,00 / 18,93 ( $\pm$ 27,12)	1,00 / 1,97 ( $\pm$ 1,91)
<b>9</b>	Sim	12,00 / 10,41 ( $\pm$ 5,08)	1,00 / 1,88 ( $\pm$ 1,31)
	Não	8,00 / 18,66 ( $\pm$ 35,29)	1,00 / 1,61 ( $\pm$ 1,29)
<b>10</b>	Sim	8,00 / 8,06 ( $\pm$ 4,64)	1,00 / 1,88 ( $\pm$ 1,16)
	Não	9,00 / 20,29 ( $\pm$ 42,88)	1,00 / 1,86 ( $\pm$ 1,82)



**Tabela 12** - Valores de frequência absoluta e percentuais para a distribuição dos pacientes que tiveram interrupção no tratamento ao longo dos diferentes períodos, em decorrência da mucosite oral grave ou de outras causas, para quem teve ou não mucosite oral grave. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave		Interrupções no	Interrupções no
		tratamento por mucosite oral grave	tratamento por outras causas
		n (%)	n (%)
1	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	-	0 (0,0%)
2	Sim	1 (3,0%)	1 (3,0%)
	Não	-	5 (6,9%)
3	Sim	3 (10,3%)	2 (6,9%)
	Não	-	2 (2,6%)
4	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	-	1 (1,3%)
5	Sim	2 (9,5%)	0 (0,0%)
	Não	-	5 (6,0%)
6	Sim	2 (6,5%)	1 (3,2%)
	Não	-	7 (9,6%)
7	Sim	2 (9,1%)	1 (4,5%)
	Não	-	7 (8,4%)
8	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	-	11 (15,3%)
9	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	-	5 (5,7%)
10	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	-	5 (5,7%)

**Tabela 13** - Distribuição do consumo de cada uma das classes de quimioterápico, de acordo com ter ou não ter mucosite oral grave em cada um dos 10 períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de avaliação		Classe do quimioterápico n (%)			
		Agentes alquilantes	Antimetabólitos	Produtos naturais	Miscelânea
1	Sim	4 (19,0%)	10 (23,8%)	11 (19,0%)	5 (33,3%)
	Não	17 (81,0%)	32 (76,2%)	47 (81,0%)	10 (66,7%)
2	Sim	5 (35,7%)	16 (34,0%)	17 (29,8%)	7 (41,2%)
	Não	9 (64,3%)	31 (66,0%)	40 (70,2%)	10 (58,8%)
3	Sim	2 (13,3%)	15 (33,3%)	17 (28,3%)	3 (20,0%)
	Não	13 (86,7%)	30 (66,7%)	43 (71,7%)	12 (80,0%)
4	Sim	3 (27,3%)	14 (28,0%)	12 (22,2%)	2 (13,3%)
	Não	8 (72,7%)	36 (72,0%)	42 (77,8%)	13 (86,7%)
5	Sim	1 (8,3%)	15 (26,8%)	6 (12,8%)	4 (25,0%)
	Não	11 (91,7%)	41 (73,2%)	41 (87,2%)	12 (75,0%)
6	Sim	0 (0,0%)	21 (41,2%)	14 (25,9%)	6 (35,3%)
	Não	13 (100,0%)	30 (58,8%)	40 (74,1%)	11 (64,7%)
7	Sim	3 (25,0%)	12 (21,4%)	9 (18,4%)	2 (11,8%)
	Não	9 (75,0%)	44 (78,6%)	40 (81,6%)	15 (88,2%)
8	Sim	2 (18,2%)	20 (35,1%)	15 (30,6%)	3 (17,6%)
	Não	9 (81,8%)	37 (64,9%)	34 (69,4%)	14 (82,4%)
9	Sim	1 (7,1%)	11 (20,8%)	5 (10,2%)	3 (16,7%)
	Não	13 (92,9%)	42 (79,2%)	44 (89,8%)	15 (83,3%)
10	Sim	0 (0,0%)	11 (20,0%)	9 (18,4%)	3 (17,6%)
	Não	13 (100,0%)	44 (80,0%)	40 (81,6%)	14 (82,4%)

**Tabela 14 - Principais drogas utilizadas nos diferentes períodos, para os pacientes com e sem mucosite oral grave. João Pessoa/PB, 2015**

		Tipo de Quimioterápico									
		Actinomicina D	Ara C	Ciclofosfamida	Daunorrubicina	Doxorrubicina	Ifosfamida	Interferon	Metotrexato	Vincristina	Cisplatina
1	Sim	0 (0,0%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (21,0%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)
	Não	5 (5,9%)	11 (12,8%)	5 (5,9%)	5 (5,9%)	3 (3,5%)	2 (2,3%)	1 (1,2%)	17 (19,8%)	23 (26,9%)	1 (1,2%)
2	Sim	0 (0,0%)	7 (21,2%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (24,3%)	8 (24,2%)	2 (6,0%)
	Não	4 (5,6%)	7 (9,7%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	14 (19,5%)	17 (23,6%)	2 (2,8%)
3	Sim	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	21 (20,0%)	8 (27,5%)	1 (3,4%)
	Não	4 (5,3)	11 (14,5%)	5 (6,5%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)	15 (19,7%)	18 (23,6%)	0 (0,0%)
4	Sim	0 (0,0%)	5 (18,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	0 (0,0%)
	Não	4 (5,1%)	10 (12,8%)	1 (1,3%)	1 (3,7%)	3 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	21 (26,9%)	14 (18,0%)	1 (1,3%)
5	Sim	0 (0,0%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (47,7%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)
	Não	4 (4,8%)	14 (16,7%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	22 (26,2%)	13 (14,3%)	3 (3,6%)
6	Sim	4 (12,9%)	12 (38,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)	1 (3,2%)
	Não	0 (0,0%)	12 (16,2%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	1 (1,4%)	17 (23,0%)	19 (25,8%)	2 (2,8%)
7	Sim	4 (18,2%)	7 (31,8%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)
	Não	0 (0,0%)	15 (18,1%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	18 (21,6%)	18 (21,6%)	3 (3,6%)
8	Sim	4 (12,1%)	4 (12,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,0%)	0 (0,0%)	8 (24,3%)	8 (24,3%)	0 (0,0%)
	Não	0 (0,0%)	16 (22,2%)	4 (5,6%)	1 (1,4%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	14 (22,2%)	13 (18,1%)	3 (2,8%)
9	Sim	0 (0,0%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)
	Não	4 (4,5%)	8 (9,1%)	3 (3,4%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	24 (27,3%)	20 (22,6%)	3 (3,4%)
10	Sim	0 (0,0%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,8%)	7 (41,1%)	0 (0,0%)
	Não	4 (4,5%)	11 (12,5%)	5 (5,6%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	23 (26,2%)	14 (15,9%)	4 (4,5%)

As frequências absolutas e percentuais distribuídas nessa tabela não correspondem à totalidade de fármacos utilizados nos diferentes protocolos quimioterápicos instituídos aos pacientes desse estudo. Os fármacos aqui listados estão incluídos nas seguintes classes, de acordo com a ANVISA (BRASIL, 2013): Agentes alquilantes (Ciclofosfamida; Ifosfamida); Antimetabólitos (Ara C; Metotrexato); Produtos naturais (Actinomicina D; Daunorrubicina; Doxorrubicina; Vincristina); Miscelânea (Cisplatina).

**Tabela 15** - Distribuição dos valores de mediana, média e desvio-padrão para o número de leucócitos, de plaquetas e do nível sanguíneo de creatinina. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave por período de avaliação		Leucócitos mediana média (dp)	Plaquetas mediana média (dp)	Creatinina mediana média (dp)
1	Sim	2.700,00 4.089,47 ( $\pm$ 3.910,08)	241.000,00 350.578,95 ( $\pm$ 377.515,16)	0,48 0,49 ( $\pm$ 0,13)
	Não	5.950,00 7.022,09 ( $\pm$ 5.696,24)	326.000,00 346.236,95 ( $\pm$ 263.916,51)	0,50 0,55 ( $\pm$ 0,16)
2	Sim	7.100,00 6.704,55 ( $\pm$ 3.823,86)	305.000,00 321.727,27 ( $\pm$ 186.421,44)	0,50 0,55 ( $\pm$ 0,23)
	Não	5.200,00 7.015,28 ( $\pm$ 5.597,74)	349.000,00 341.972,22 ( $\pm$ 195.652,39)	0,50 0,57 ( $\pm$ 0,18)
3	Sim	3.900,00 5.001,72 ( $\pm$ 4.290,15)	244.000,00 295.931,03 ( $\pm$ 253.761,12)	0,45 0,56 ( $\pm$ 0,17)
	Não	4.550,00 6.665,26 ( $\pm$ 6.722,02)	361.000,00 351.972,37 ( $\pm$ 202.132,33)	0,56 0,48 ( $\pm$ 0,13)
4	Sim	3.900,00 8.058,89 ( $\pm$ 10.637,03)	179.000,00 274.0225,93 ( $\pm$ 274.393,96)	0,40 0,50 ( $\pm$ 0,25)
	Não	4.150,00 12.313,85 ( $\pm$ 43.950,76)	295.500,00 310.876,92 ( $\pm$ 174.936,21)	0,40 0,50 ( $\pm$ 0,15)
5	Sim	4.200,00 4.519,05 ( $\pm$ 3.049,69)	359.000,00 341.619,05 ( $\pm$ 181.866,84)	0,40 0,47 ( $\pm$ 0,15)
	Não	4.000,00 5.632,86 ( $\pm$ 7.350,57)	259.000,00 254.678,57 ( $\pm$ 161.981,26)	0,41 0,51 ( $\pm$ 0,19)
6	Sim	3.000,00 8.666,13 ( $\pm$ 11.769,60)	280.000,00 252.612,90 ( $\pm$ 163.393,32)	0,50 0,57 ( $\pm$ 0,26)
	Não	4.550,00 5.779,73 ( $\pm$ 5.619,36)	293.000,00 292.540,54 ( $\pm$ 173.004,01)	0,40 0,45 ( $\pm$ 0,12)
7	Sim	2.600,00 4.472,73 ( $\pm$ 2.186,14)	256.000,00 232.272,73 ( $\pm$ 147.588,93)	0,55 0,56 ( $\pm$ 0,18)
	Não	4.200,00 5.955,54 ( $\pm$ 5.999,55)	284.000,00 301.783,13 ( $\pm$ 189.331,36)	0,47 0,47 ( $\pm$ 0,12)
8	Sim	3.200,00 7.430,91 ( $\pm$ 10.775,47)	308.000,00 330.590,91 ( $\pm$ 181.800,00)	0,47 0,53 ( $\pm$ 0,25)
	Não	4.000,00 4.876,39 ( $\pm$ 3.040,08)	272.000,00 276.486,11 ( $\pm$ 185.750,17)	0,50 0,51 ( $\pm$ 0,17)
9	Sim	4.400,00 5.000,00 ( $\pm$ 2.217,54)	304.000,00 299.882,35 ( $\pm$ 137.159,98)	0,50 0,54 ( $\pm$ 0,11)
	Não	4.000,00 7.523,86 ( $\pm$ 9.180,86)	290.000,00 312.963,64 ( $\pm$ 162.398,01)	0,50 0,53 ( $\pm$ 0,20)
10	Sim	4.200,00 8.823,53 ( $\pm$ 10.770,94)	304.000,00 322.705,88 ( $\pm$ 179.457,78)	0,40 0,43 ( $\pm$ 0,15)
	Não	3.900,00 5.562,27 ( $\pm$ 4.974,90)	286.000,00 284.647,73 ( $\pm$ 139.319,86)	0,50 0,50 ( $\pm$ 0,15)

dp = desvio-padrão. Valores de referência para a contagem de leucócitos/ml de volume sanguíneo: 4.000 a 10.800. Valores de referência para a contagem de plaquetas/ mm<sup>3</sup> de volume sanguíneo: 150.000 a 400.000. Valores de referência para o nível sanguíneo de creatinina: 0,3-0,8.

**Tabela 16** - Distribuição das frequências absolutas e percentuais para os pacientes que receberam o Granulokine®, ou o concentrado de plaquetas nos diferentes períodos de tempo, quanto a ter ou não a mucosite oral grave. João Pessoa/PB, 2015

Mucosite oral grave		Granulokine®	Concentrado de plaquetas
		frequência absoluta (frequência percentual)	frequência absoluta (frequência percentual)
1	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3	Sim	6 (20,7%)	0 (0,0%)
	Não	7 (9,2%)	3 (3,9%)
4	Sim	3 (11,1%)	0 (0,0%)
	Não	3 (3,8%)	1 (1,3%)
5	Sim	0 (0,0%)	6 (28,6%)
	Não	4 (4,8%)	5 (6,0%)
6	Sim	7 (22,6%)	1 (3,2%)
	Não	2 (2,7%)	4 (5,4%)
7	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Não	4 (4,8%)	4 (4,8%)
8	Sim	4 (12,1%)	0 (0,0%)
	Não	1 (1,4%)	0 (0,0%)
9	Sim	2 (11,8%)	1 (5,9%)
	Não	2 (2,3%)	0 (0,0%)
10	Sim	2 (11,8%)	1 (5,9%)
	Não	5 (5,7%)	1 (1,1%)

**Tabela 17** - Valores da diferença entre as medianas e entre as médias dos valores de creatinina sanguínea de quem apresentou e não apresentou a mucosite oral grave, nos diferentes períodos de avaliação. João Pessoa/PB, 2015

<b>Período</b>	<b>Diferença entre medianas</b>	<b>Diferença entre médias</b>
<b>1</b>	-0,02	-0,06
<b>2</b>	0,00	-0,02
<b>3</b>	-0,11	-0,07
<b>4</b>	0,00	0,00
<b>5</b>	-0,01	-0,04
<b>6</b>	0,10	0,12
<b>7</b>	0,08	0,09
<b>8</b>	-0,03	0,02
<b>9</b>	0,00	0,01
<b>10</b>	-0,05	-0,07

**Anexo 1 - Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES DE SAÚDE BUCAL E O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS ASSISTIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE JOÃO

**Pesquisador:** ISABELLA LIMA ARRAIS RIBEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12922113.8.0000.5188

**Instituição Proponente:** Centro de Ciência da Saúde

**Patrocinador Principal:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 255.900

**Data da Relatoria:** 23/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

A presente proposta trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, observacional, randomizado, não cego, caracterizando uma Coorte, onde serão realizadas abordagens indutivas e realização de procedimentos comparativo-estatísticos e técnica de observação direta intensiva por meio da avaliação das condições clínicas orais anteriormente e durante o tratamento quimioterápico antineoplásico e extensiva para o preenchimento de formulários em entrevistas com os pacientes e seus responsáveis, além da avaliação de informações pertinentes em prontuários, como a doença de base e o regime quimioterápico. Além da atenção odontológica, caso o paciente necessite também será empregada laserterapia na prevenção e tratamento de complicações instaladas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Analisar a relação entre as condições de saúde bucal e o tratamento quimioterápico recebido por pacientes pediátricos oncológicos assistidos em um hospital de referência na cidade de João Pessoa/PB.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Benefícios serão indiretos e de ganho terapêutico quanto às condições de saúde oral.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo longitudinal (período de 12 meses) onde serão realizadas abordagens indutivas e realização de procedimentos comparativo-estatísticos e técnica de observação direta intensiva por meio da avaliação das condições clínicas orais anteriormente e durante o tratamento quimioterápico antineoplásico e extensiva para o preenchimento de

formulários em entrevistas com os pacientes e seus responsáveis, além da avaliação de informações pertinentes em prontuários, como a doença de base e o regime quimioterápico, onde a coleta de dados dar-se-á por um período correspondente a 12 meses. A amostra será constituída de 100 pacientes.

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

Os termos de apresentação obrigatória estão adequadamente apresentados.

**Recomendações:**

nada a declarar

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

nada a declarar

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

JOAO PESSOA, 25 de Abril de 2013

---

**Assinador por:**  
**Eliane Marques Duarte de Sousa**  
**(Coordenador)**



## Anexo 2 - Oral Assessment Guide (OAG) modificado

Oral assessment guide (OAG)

Item	Score		
	1	2	3
Voice	Normal	Deeper or raspy	Difficulty talking or painful
Swallow	Normal swallow	Some pain on swallowing	Unable to swallow
Lips	Smooth and moist	Dry or cracked	Ulcerated bleeding
Tongue	Pink and moist and papillae present	Coated or loss of papillae with a shiny appearance with or without redness	Blistered or cracked
Saliva	Watery	Thick or ropy	Absent
Mucous membrane (buccal mucosa, palate)	Pink and moist	Reddened or coated (increased whiteness) without ulceration	Ulceration with or without bleeding
Mucous membrane (labial mucosa)	Pink and moist	Reddened or coated (increased whiteness) without ulceration	Ulceration with or without bleeding
Gingiva	Pink and stippled and firm	Oedematous with or without redness	Spontaneous bleeding or bleeding with pressure

Modificado por Cheng, Chang e Yuenc (2004) com a permissão de Eilerset al. (1988).