

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA À OCORRÊNCIA DE MUCOSITE ORAL GRAVE E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES SÓLIDOS

Lecidamia Cristina Leite Damascena, Nyellisonn Nando Nóbrega de Lucena, Maria Eduarda Alves Sampaio, Isabella Lima Arrais Ribeiro, Ana Maria Gondim Valença

Universidade Federal da Paraíba
lecidamia@hotmail.com

Resumo: O objetivo desse estudo foi identificar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave (MOG) e os fatores associados em pacientes pediátricos com tumores sólidos utilizando a análise de sobrevivência. Trata-se de um estudo descritivo, observacional e longitudinal-prospectivo, realizado de 2013 a 2017, com 58 pacientes de 0 a 19 anos de idade, internados no setor de pediatria de um hospital para tratamento oncológico. Utilizou-se para a coleta de dados por um formulário e o *Oral Assessment Guide* modificado, aplicado por pesquisadores calibrados ($\kappa > 0,7$) durante 10 semanas. A análise dos dados ocorreu por estatística descritiva e análise de sobrevivência ($\alpha = 5\%$). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,3%; n=35), com idade média de 8,16 anos ($\pm 5,86$), pardos (48,3%; n=28), com osteossarcoma (34,5%; n=20), utilizando a combinação de quimioterapia com cirurgia como modalidade terapêutica (51,7%; n=30), destacando-se os produtos naturais como os quimioterápicos mais administrados (74,1%; n=43). A amputação de membro ocorreu em 62,1% dos pacientes (n=36). Óbito, metástase e transplante de medula óssea não foram frequentes. Leucócitos (55,2%; n=32), plaquetas (62,1%; n=36) e creatinina (87,9%; n=51) apresentaram padrões normais. A análise de sobrevivência revelou um tempo mediano de aparecimento da MOG de 77,1 dias e os fatores associados a sua ocorrência incluem sexo feminino; cor de pele parda; metástase; creatinina; combinação de quimioterapia, cirurgia e radioterapia; e classe de quimioterápicos miscelânea. Conclui-se que variáveis relacionadas ao paciente, à doença e ao tipo de tratamento são fatores de risco para a ocorrência da MOG.

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

Introdução

A mucosite oral grave é uma inflamação da mucosa que tem origem multifatorial, resultante da toxicidade do tratamento oncológico e fatores próprios do paciente (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013). Dependendo do quadro, a mucosite oral grave provoca grandes ulcerações e dor intensa, necessitando o uso de opiáceos e nutrição parenteral (YE et al., 2013). Em alguns casos, a mucosite oral grave pode provocar outras complicações para o paciente em tratamento. A solução de continuidade da barreira mucosa, associada à

neutropenia, podem ocasionar bacteremia e septicemia, devido ao deslocamento de bactérias gastrointestinais (VITALE et al., 2014; YAVUZ; BAL YILMAZ, 2015).

Maior incidência de mucosite oral grave foi observada em pacientes jovens, o que ocorre devido à rápida mitose das células epiteliais (NAIDU et al., 2004; CHENG et al., 2011a). Entretanto, a resolução da condição também acontece de forma acelerada, em virtude da alta taxa proliferativa celular (QUTOB et al., 2013). Um estudo revelou expressiva prevalência de mucosite oral (41%) em uma amostra de 149 crianças e adolescentes realizando terapia oncológica, e destes 32% com mucosite oral não grave e 18% com mucosite oral grave (CHENG et al., 2012).

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

Dependendo da severidade das lesões, a mucosite oral grave pode impedir a continuidade do tratamento antineoplásico, dificultando as chances de cura do paciente, refletindo diretamente no seu prognóstico. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo identificar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos com tumores sólidos, por meio da análise de sobrevivência, e os fatores associados.

Metodologia

O presente estudo teve aprovação no Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba com o CAAE 63746316.0.0000.5188. Apresenta abordagem descritiva, observacional, longitudinal-prospectiva e indutiva. O cenário onde realizou-se a pesquisa foi o Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa – PB, que é o centro de referência no estado da Paraíba para tratamento oncológico, e a coleta de dados deu-se no período de 2013 a 2017.

A população alvo do estudo foram as crianças e adolescentes, de 0 a 19 anos de idade, que foram diagnosticados com tumor sólido e tiveram instituído o tratamento oncológico e se

enquadravam nos critérios de inclusão (primeiro diagnóstico de câncer, internamento no setor de pediatria, não ter iniciado o tratamento, possuir consentimento dos pais e assentimento daquelas maiores de 12 anos). Os pacientes que apresentaram o primeiro diagnóstico positivo para tumor maligno sólido entre os anos de 2013 e 2017 foram convidados a participar da pesquisa, sendo acompanhados por 10 semanas consecutivas. Dessa forma, a amostra foi composta por conveniência, totalizando 58 pacientes.

Para a coleta de dados, utilizou-se um formulário que contemplava informações sobre os aspectos sociodemográficos e referentes à condição de saúde do paciente. Além disso, foi aplicado o *Oral Assessment Guide* (OAG) modificado que se trata de um instrumento que analisa a cavidade oral a partir de 8 sítios, por meio de uma escala de 1 a 3 na qual o 1 é a condição de normalidade, 2 identifica as alterações leves e moderadas e 3 representa a mucosite oral grave. A avaliação pelo OAG foi realizada por pesquisadores calibrados ($\kappa > 0,7$).

Algumas variáveis apresentam-se recategorizadas para melhor compreensão dos resultados como cor de pele que foi dicotomizada em pardos (1) e não pardos (0); e os exames laboratoriais que estão categorizados em valores de referência (1), valores acima da referência (2) e abaixo da referência (0). Os dados foram organizados em uma planilha do Excel, realizando-se, inicialmente, estatística descritiva, utilizando médias, frequências, desvio-padrão entre outras medidas para a apresentação de todas as variáveis. Foram aplicadas técnicas não paramétricas, por meio do estimador Kaplan Meier e teste de hipóteses, modelos paramétricos e semi-paramétricos, visando encontrar um modelo adequado para explicar o tempo de aparecimento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos sujeitos a tratamento oncológico.

Para encontrar um modelo adequado para os dados do estudo, foram aplicados os modelos de regressão paramétrico com distribuição lognormal, que obteve melhor ajuste entre os avaliados (Weibull, lognormal e exponencial), e o semiparamétrico de Cox. Realizada a análise do ajuste do modelo, verificou-se que o modelo de Cox foi o que apresentou melhor ajuste, observando o nível de significância $\alpha = 5\%$. Adicionalmente foi analisado os resíduos Martingal e Deviance, no intuito de verificar a adequação do modelo ajustado, os resíduos padronizados de Schoenfeld para verificar a proporcionalidade nas taxas de falha, teste de proporcionalidade do modelo ajustado e a apresentação do Risco Relativo (RR) com suas respectivas interpretações, levando em consideração intervalos com 95% de confiança. Utilizou-se o software livre R versão 3.2.4. para elaboração da análise estatística.

Resultados e Discussão

Observou-se no estudo que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,3%; n=35), com idade média de 8,16 anos ($\pm 5,86$) e parda foi a cor de pele mais autorreferida (48,3%; n=28).

No que concerne ao sexo, no presente estudo, um maior número de casos de câncer foi observado no sexo masculino. Uma maior incidência do câncer infantil para o sexo masculino, tanto em alguns países da Europa como nos Estados Unidos é relatada (WARD et al., 2014b; SAYEED; BARNES; ALI, 2017) e o Brasil segue esse mesmo perfil (BRASIL, 2016).

A média de idade foi de 8,6 anos, se aproximando da média encontrada em outro estudo (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012). Entretanto, a ocorrência dos tumores sólidos varia desde neonatos até adolescentes (WARD et al., 2014; CHANDRASEKARAN, 2017). Parda foi a cor de pele mais autorreferida pelos pacientes, diferindo de outros estudos (PINTO et al., 2014; SAYEED; BARNES; ALI, 2017). Existe uma expressiva prevalência de pardos na população da Paraíba, o que talvez possa explicar esse fato (BRASIL, 2013).

Os resultados referentes às condições de saúde estão exibidos na Tabela 1. Dentre os tumores sólidos, o que mais acometeu os pacientes pediátricos foi o osteossarcoma (34,5%; n=20). Os tumores ósseos malignos são responsáveis por 5% das neoplasias presentes na infância e adolescência, e o mais comum dentre eles é o osteossarcoma (BRASIL, 2016). A incidência do osteossarcoma aumenta com a idade, sendo mais comum em meninos, e indivíduos negros e hispânicos (WARD et al., 2014).

A modalidade terapêutica mais utilizada foi a combinação de quimioterapia com cirurgia (51,7%; n=30). O progresso terapêutico para os pacientes com osteossarcoma aconteceu quando foram introduzidos regimes quimioterápicos associados à cirurgia (BRASIL, 2008). Em um seguimento de crianças e adolescentes tratados numa instituição, observou-se que a quimioterapia neoadjuvante teve um papel importante, permitindo ressecções menos extensas, e 31% dos pacientes apresentaram boa resposta com o uso das drogas quimioterápicas, com graus de necrose III e IV (CASTRO; RIBEIRO; BRUNIERA, 2008).

Dentre os quimioterápicos mais administrados, destaca-se os da classe de produtos naturais com 74,1% (n=43). Eles são utilizados no tratamento de alguns tumores sólidos e hematológicos a exemplo da Doxorubicina presente no protocolo para osteossarcoma (MCTIERNAN et al., 2012) um das neoplasias sólidas mais frequentes na amostra e Vincristina, Daunorrubicina, Doxorubicina e Etoposide inclusos no esquema terapêutico de Leucemia Linfóide Aguda (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010), o câncer mais comum neste estudo.

A amputação de membro foi realizada com a maioria dos pacientes (62,1%; n=36). Um trabalho onde foram avaliados 50 prontuários, a maior parte dos pacientes (52%; n=26) submeteram-se à amputação, corroborando com os resultados desse estudo (RECH et al., 2004).

O transplante de medula óssea foi pouco frequente entre os pacientes oncológicos pediátricos do presente estudo (3,4%; n=2), assim como a presença de metástase (15,5%; n=09) e o óbito (10,3%; n=06).

Os valores dos exames hematológicos referentes a leucócitos, plaquetas e creatinina estiveram, em sua maioria, dentro da faixa de normalidade: 55,2% (n=32); 62,1% (n=36) e 87,9% (n=51), respectivamente, o que difere da maioria dos estudos que apresentam como achados comuns os valores abaixo da referência (DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013; JORDAN et al., 2017). A administração de hemoderivados e drogas que atuam como protetores renais durante o tratamento é comum em pacientes oncológicos, o que pode justificar a normalidade do padrão hematológico da maioria das crianças e adolescentes acompanhadas no presente estudo.

Tabela 1. Frequências percentuais e absolutas dos aspectos clínicos dos pacientes com tumores sólidos em tratamento antineoplásico no hospital de referência, João Pessoa/PB, 2013-2017.

Variável	%	n
Tipo de tumor sólido		
Osteossarcoma	34,5	20
Tumor de Willms	31,1	18
Neuroblastoma	10,3	06
Rabdomiossarcoma embrionários	8,6	05
Adenocarcinoma	6,9	04
Outros tumores	8,6	05
Metástase		
Não	84,5	49
Sim	15,5	09
Óbito		
Não	89,7	52
Sim	10,3	06
Tratamento		
Quimioterapia + cirurgia	51,7	30
Quimioterapia	34,5	20
Quimioterapia + radioterapia + cirurgia	8,6	5
Quimioterapia + radioterapia	5,2	3
Classe 1 – Agentes alquilantes		
Não	79,3	46
Sim	20,7	12
Classe 2 – Antimetabólitos		
Não	82,8	48
Sim	17,2	10
Classe 3 – Produtos naturais		
Sim	74,1	43

Não	25,9	15
Classe 4 – Miscelânea		
Não	75,9	44
Sim	24,1	14
Transplante de medula óssea		
Não	96,6	56
Sim	3,4	2
Amputação de membro		
Sim	62,1	36
Não	37,9	22
Leucócitos		
Entre 3.400 e 9.500/mm ³	55,2	32
Acima de 3.400/mm ³	24,1	14
Abaixo de 9.500/mm ³	20,7	12
Plaquetas		
Entre 150.000 e 450.000/mm ³	62,1	36
Acima de 150.000/mm ³	29,3	17
Abaixo de 450.000/mm ³	8,6	05
Creatinina		
Entre 0,4 e 1,3 mg/dl	87,9	51
Abaixo de 0,4 mg/dl	12,1	07

O evento de interesse “mucosite oral grave” ocorreu em 70,7% (n=41) dos indivíduos. A análise de sobrevivência revelou que a ocorrência de mucosite oral grave, em crianças e adolescentes com tumores sólidos, variou de 1 a 194 dias, com tempo mediano de 77,1 dias, sendo o tempo necessário para que 50% da amostra desenvolvesse essa condição. A curva de Kaplan Meier é apresentada na Figura 1.

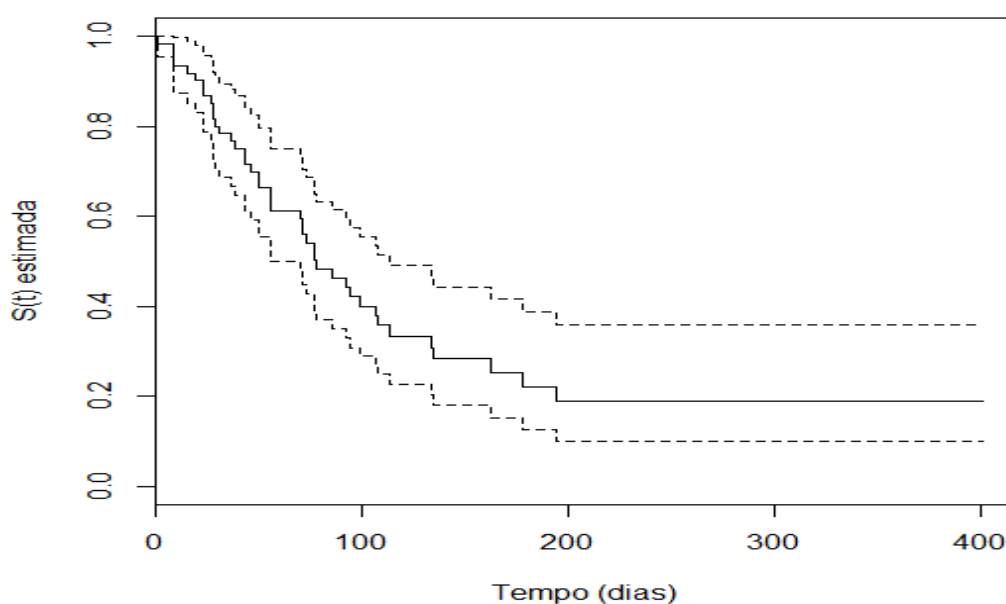


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para a ocorrência de mucosite oral grave em pacientes com tumores sólidos.

Obteve-se os Riscos Relativos para o modelo de Cox final para pacientes com tumores sólidos com suas respectivas interpretações expostas na Tabela 2:

Tabela 2. Risco Relativo (RR) para o modelo final de pacientes com tumores sólidos no hospital de referência, João Pessoa/PB, 2013-2017.

Covariável	Categoria de risco	Estimativa	Erro-Padrão	p-valor	RR	IC _{95%} (RR)
Sexo	Feminino	1,033	0,392	0,008	2,809	1,304; 6,052
Cor de Pele	Não pardos	-0,768	0,391	0,049	0,464	0,216; 0,997
Metástase	Tiveram metástase	1,129	0,458	0,014	3,092	1,259; 7,592
Creatinina	Valores entre 0,4 e 1,3	1,359	0,619	0,009	3,892	1,157; 13,095
Tratamento	Quimioterapia +cirurgia +radioterapia	1,829	0,582	0,002	6,226	1,989; 19,483
Classe de quimioterápico	Miscelânea	1,063	0,407	0,028	2,890	(1,303; 6,432)

- O risco de ocorrer a mucosite oral grave em crianças e adolescentes do sexo feminino é 2,81 vezes maior do que em pacientes do sexo masculino;
- O risco de ocorrer a mucosite oral grave em pacientes se autodeclararam pardos é 2,16 vezes maior do que aqueles que não se declararam pardos;
- O risco de ocorrer mucosite oral grave em pacientes que apresentaram metástase é 3,09 vezes maior do que aqueles que não tiveram;
- O risco de ocorrer mucosite oral grave naqueles pacientes cuja a taxa de creatinina estava entre 0,4 e 1,3 é 3,89 vezes maior, comparado aos pacientes que apresentaram outros valores;
- O risco de ocorrer mucosite oral grave em pacientes que realizaram a quimioterapia, cirurgia e radioterapia combinada é 6,23 vezes maior comparado aos que foram submetidos a outras modalidades de tratamento;
- O risco de ocorrer mucosite oral grave em pacientes que foram administrados quimioterápicos da classe miscelânea é 2,90 vezes maior do que aqueles fizeram outras drogas quimioterápicas.

O aparecimento da mucosite oral grave é dependente de fatores externos e próprios do paciente. O sexo influenciou na ocorrência desse agravo, contudo, os estudos não conseguem identificar de que forma essa característica influencia na mucosite oral grave (ALLEN;

LOGAN; GUE, 2010; CINAUSERO et al., 2017b; KWITKOWSKI et al., 2010). Resultados de uma pesquisa comparando homens e mulheres revelou que pertencer ao sexo feminino pode desempenhar um papel relevante na ocorrência de mucosite oral induzida pela administração de altas doses de quimioterapia (VOKURKA et al., 2006).

Os pacientes que se declararam pardos foram mais propensos a desenvolver mucosite oral grave. A cor de pele parda é provavelmente a categorização mais comum da população do Nordeste (DE ARAÚJO; VILELA, 2009) e talvez esse fato explique o risco de ocorrer a mucosite oral grave para essa variável. Diferenças étnicas e raciais associadas à sobrevivência do câncer provavelmente estão relacionadas à diversidade da patobiologia dos tumores malignos, em virtude do polimorfismo genético na metabolização das drogas quimioterápicas (WARD et al., 2014). Essa variabilidade no processo de metabolismo dos quimioterápicos nos diversos grupos raciais pode explicar a forma peculiar de desenvolvimento da mucosite oral grave nestes grupos.

A presença de metástase foi considerada um fator de risco para a ocorrência da mucosite oral grave. As neoplasias que apresentaram focos metastásicos requerem tratamento mais potentes que podem provocar mais efeitos adversos como a mucosite oral grave. Um estudo apontou a mucosite oral grave como uma das mais frequentes consequências do tratamento para metástase (DI LORENZO et al., 2009).

Apesar da maioria dos pacientes apresentarem os valores de creatinina dentro da faixa de normalidade, as pequenas variações foram consideradas fatores de risco para ocorrência da mucosite oral grave. A creatinina é uma substância derivada da creatina e está presente no sangue circulante, estando diretamente envolvida com a taxa de filtração glomerular, sendo considerada um indicador da função renal. Quando há um declínio da taxa de filtração glomerular, os níveis de creatinina aumentam no sangue, e vice-versa (DALTON, 2011).

Diversos quimioterápicos são considerados nefrotóxicos, alterando os níveis de creatinina e ureia no sangue, como a Cisplatina, Epirrubicina, Ciclofosfamida, Paclitaxel e Melfalano (DA SILVA; DE ÁVILA; SOARES, 2013); ABIDI et al., 2012). Desta forma, a utilização de fármacos que alteram a função renal dificulta a sua eliminação, aumentando a toxicidade no organismo, o que pode favorecer o desenvolvimento da mucosite oral grave. Alguns desses fármacos citados anteriormente são utilizados em protocolos de doenças como osteossarcoma (CASTRO; RIBEIRO; BRUNIERA, 2008), que foi um dos tipos de tumores sólidos mais frequentes na amostra.

Outro fator de risco para o aparecimento da mucosite oral grave foi a associação terapêutica da quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia e a radioterapia, utilizadas

como modalidades de tratamento isoladas, provocam diversos efeitos colaterais na cavidade oral, como a mucosite oral. A incidência da mucosite oral varia com a conduta instituída. Na quimioterapia, a gravidade da mucosite oral dependerá dos agentes citotóxicos administrados e da intensidade do regime. Na radioterapia, as doses cumulativas é que determinam a gravidade da mucosite oral (ELAD; ZADIK; YAROM, 2017). Nesta perspectiva, a combinação da quimioterapia e da radioterapia aumenta a ocorrência, a severidade e o tempo de duração da mucosite oral (DENHAM et al., 1999). A combinação da quimioterapia, cirurgia e radioterapia pode fragilizar ainda mais o paciente, tornando-o susceptível à ocorrência da mucosite oral grave.

A administração dos quimioterápicos da classe miscelânea aumentou o risco de ocorrência da mucosite oral grave em pacientes com tumores sólidos. A cisplatina é um dos fármacos dessa classe que provoca mucosite oral grave e faz parte do protocolo de tratamento do Osteossarcoma do Grupo Brasileiro Cooperativo para o Tratamento de Tumores Ósseos na Infância (GBCTTOI), um dos tumores sólidos mais prevalentes na amostra (CASTRO; RIBEIRO; BRUNIERA, 2008).

Observa-se que a ocorrência da mucosite oral grave envolve uma série de variáveis que estão relacionadas ao paciente, à doença e à terapia utilizada. Aquelas referentes ao paciente, geralmente, são mal definidas, devido a sua complexidade, não existindo intervenção para estes fatores, pois não são modificáveis. Entretanto, a compreensão acerca da relação entre a condição própria do paciente e a mucosite oral fornecem subsídios para melhor manejo da mucosite oral. O conhecimento acerca dos fatores associados à doença e à terapia antineoplásica auxiliam no desenvolvimento e no fortalecimento de estratégias que minimizem o risco de ocorrência da mucosite oral grave.

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

Conclusão

A ocorrência da mucosite oral grave variou de 1 a 194 dias, com tempo mediano de 77,1 dias e o risco para o seu aparecimento está relacionado às condições intrínsecas do paciente, aos fatores relacionados à doença e à dinâmica do tratamento.

Referências

ABIDI, M. H.; AGARWAL, R.; AYASH, L.; DEOL, A.; AL-KADHIMI, Z.; ABRAMS, J.; CRONIN, S.; VENTIMIGLIA, M.; LUM, L.; ZONDER, J.; RATANATHARATHORN, V.; UBERTI, J. Melphalan 180 Mg/M2 Can Be Safely Administered As Conditioning Regimen before an Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Multiple Myeloma Patients with Creatinine Clearance 60 ML/Min/1.73 M2 or Lower with Use of Palifermin for Cytoprotection: Results of a Phase I Trial. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 9, p. 1455–1461, set. 2012.

ALLEN, G.; LOGAN, R.; GUE, S. Oral Manifestations of Cancer Treatment in Children: A Review of the Literature. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 14, n. 4, p. 481–490, ago. 2010.

Brasil. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Característica étnico-raciais da população: classificações e identidades**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013: 187-190

BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

CARNEIRO, T. V.; RIBEIRO, I. L. A.; ALVES, C. V.; BONAN, P. R. F.; NETO, E. de A. L.; VALENÇA, A. M. G. Factors associated with health-related quality of life among children with cancer from the standpoint of patients and caregivers. **Journal of Public Health**, v.25, n.4, p. 1–7, 2017.

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

CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. dos. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Revista HCPA**. Porto Alegre. v. 30, n. 1, p. 5-12, 2010.

CHANDRASEKARAN, A. Neonatal Solid Tumors. **Pediatrics and Neonatology**, v. 59, n. 1, p. 65–70, 11 jul. 2017.

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

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

CINAUSERO, M.; APRILE, G.; ERMACORA, P.; BASILE, D.; VITALE, M. G.; FANOTTO, V.; PARISI, G.; CALVETTI, L.; SONIS, S. T. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 8

jun. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462992/>>. Acesso em: 12 set. 2017.

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

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

DE ARAÚJO PERNAMBUCO, L.; BEZERRA RODRIGUES VILELA, M. Estudo da mortalidade por câncer de laringe no estado de Pernambuco-2000-2004. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 2, 2009.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RECH, Â.; JR, C.; G, C.; MATTEI, J.; GREGIANIN, L.; DI LEONE, L.; DAVID, A.; RIVERO, L. F.; TARRAGO, R.; ABREU, A.; BRUNETTO, A. L. Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 1, p. 65–70, fev. 2004.

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

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

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

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

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

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

YE, Y.; CARLSSON, G.; AGHOLME, M. B.; KARLSSON-SJÖBERG, J.; YUCEL-LINDBERG, T.; PÛTSEP, K.; MODÉER, T. Pretherapeutic Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Mediators Are Related to High Risk of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Prospective Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, 31 maio 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669020/>>. Acesso em: 11 out. 2017.