



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA (PPGO) - MESTRADO



BRUNA CRISTINA LONGO

Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de
Cascavel-PR por um período de 15 anos

Cascavel-PR
2020

BRUNA CRISTINA LONGO

Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de
Cascavel-PR por um período de 15 anos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Odontologia

Orientadora: Prof. Dr. Maria Daniela Basso de Souza

Coorientadora: Prof. Dr. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel

Cascavel-PR
2020

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Longo, Bruna Cristina

Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de Cascavel-PR por um período de 15 anos / Bruna Cristina Longo; orientador(a), Maria Daniela Basso de Souza; coorientador(a), Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel, 2020.

79 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2020.

1. neoplasia. 2. criança. 3. adolescente. 4. epidemiologia. I. de Souza, Maria Daniela Basso . II. Rangel, Ana Lúcia Carrinho Ayroza . III. Título.



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78680337/0002-65
Rua Universitária, 2069 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná

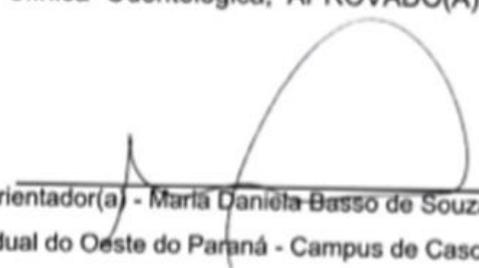


PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

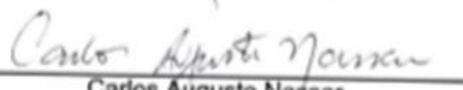
BRUNA CRISTINA LONGO

Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de Cascavel-PR por um período de 15 anos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Patologia Aplicada À Clínica Odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:


Orientador(a) - Maria Daniela Basso de Souza

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)


Carlos Augusto Nassar

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)


Daniela de Cassia Faglioni Boleta Ceranto

Universidade Paranaense - UNIPAR (UNIPAR)

Cascavel, 14 de fevereiro de 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, Ivete e Altevir, que com muito amor e apoio não medem esforços para que eu conquiste meus objetivos. Vocês são minha base, minha vida. Meu amor por vocês é infinito!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todas as bênçãos concebidas em minha vida, pela força para seguir em frente e principalmente pelas pessoas maravilhosas que cruzaram meu caminho ao longo desses dois anos.

Aos meus pais, Ivete e Altevir, que vivem meus sonhos comigo. Não posso expressar em palavras o quão importante são para mim. Amo vocês mais que tudo!

A minha irmã Bianca, obrigada por sempre me apoiar e me ajudar no que preciso, você é meu porto seguro.

Ao meu noivo Eduardo, obrigada por me ajudar e nunca me deixar desistir. Obrigada todo seu apoio, compreensão e carinho.

A minha amiga Thayná, que desde a graduação esteve presente e que me apoia nos dias mais difíceis.

Ao meu amigo Wilson, que se mostrou um grande amigo durante o mestrado.

A toda minha turma de mestrado, pois sem eles não chegaria até o fim.

Meu agradecimento especial a minha orientadora Maria Daniela. Obrigada por toda confiança, paciência e ensinamentos. A senhora é um grande exemplo de profissional e pessoa para mim.

A professora Ana Lúcia que aceitou ser minha coorientadora e junto com minha orientadora me ajudou a crescer como profissional. Sem a senhora nada seria possível.

Agradeço a todos os mestres do programa pelo conhecimento, sabedoria e conselhos.

Meu agradecimento especial a todos, nada se conquista sozinho!

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo”

Winston Churchill

Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de Cascavel-PR por um período de 15 anos

RESUMO

O câncer infantojuvenil (CIJ) apesar de raro quando comparado ao do adulto, representa a principal causa de morte infantil por doença no Brasil. A doença é tratada por terapias antineoplásicas que têm como alvo as células malignas, preferencialmente aquelas em fase de mitose. E, como as células da mucosa oral das crianças e adolescentes estão em estado semelhante, manifestações bucais indesejadas podem ocorrer. O objetivo deste estudo epidemiológico retrospectivo foi avaliar prontuários de pacientes com até 19 anos atendidos no Hospital de Câncer de Cascavel UOPECCAN entre os anos de 2000 a 2014 e verificar quais deles foram atendidos pela Odontologia. Coletaram-se informações dos seguintes desfechos: gênero, idade, cor/raça e comorbidades do paciente, histórico familiar de câncer, situação do domicílio, tipo da neoplasia, tratamento, metástases no diagnóstico, recidivas e a situação do paciente (ao final do período da coleta). Além daquelas referentes ao exame clínico odontológico. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, *qui-quadrado* e sobrevida (*Kaplan-Meier*). O gênero masculino (55,22%), a faixa etária de 1 a 4 anos (36,32%), cor/raça branca (87,06%) e o domicílio urbano (81,59%) foram os mais prevalentes. Em 95 casos (47,03%) não havia relato sobre o histórico familiar de câncer e 58,91% negaram comorbidades. A leucemia foi a mais prevalente (35,83%), seguida dos linfomas (14,42%) e tumores renais (8,46%). A metástase estava presente em 16,41% dos pacientes e 22,38% tiveram recidiva. A maioria fez quimioterapia isolada (50,25%) ou associada a outra terapia. O teste *qui-quadrado* mostrou maior prevalência de pacientes >10 anos com linfomas/neoplasias reticuloendoteliais ($p=0,0003$) e outras neoplasias epiteliais malignas/melanomas ($p=0,003$); e, nos <10 anos, com tumores renais ($p=0,01$) e neuroblastoma/outras tumores de células nervosas periféricas ($p=0,01$). Observou-se associação entre situação do paciente com metástase ($p=0,01$); recidivas ($p=0,0004$) e estadiamento clínico ($p=0,0004$). As sobrevidas global e livre de doença (em 5 anos) foram, respectivamente, 70,3% e 71,63%. Dos 201 pacientes, apenas 100 foram atendidos pela Odontologia. Quanto ao exame clínico odontológico, 86 (86%) dos pacientes apresentavam alguma manifestação oral, alterações ligadas a higiene oral, infecções e/ou alterações associadas a dentadura mista. As mais prevalentes em cada um desses tópicos foram, respectivamente: mucosite (34; 34%), gengivite (9; 9%), gengivoestomatite herpética (11; 11%), cárie (33; 33%) e exfoliação do dente decíduo (8; 8%). Conclui-se que os pacientes apresentaram o mesmo perfil demográfico já reportado na literatura, mas os fatores etiológicos foram particularmente relacionados a região geográfica estudada. Esse estudo demonstra a importância da correta avaliação odontológica para prevenção e tratamento dos pacientes com CIJ, visto que alterações na cavidade oral podem levar ao comprometimento do quadro sistêmico deles.

Palavras-chave: Neoplasia, Criança, Adolescente, Epidemiologia.

Retrospective epidemiological study of childhood cancer in the region of Cascavel-PR for 15 years

ABSTRACT

Childhood cancer (CC) is rare compared to adult cancer but represents the main cause of child death from disease in Brazil. It is treated by antineoplastic therapies, which target malignant cells, preferably those in the mitosis phase. However, oral mucosa cells are in a similar state which leads to unwanted manifestations, especially in children and adolescents. This retrospective epidemiological study evaluated medical records of patients up to 19 years-old treated at the Cascavel Cancer Hospital UOPECCAN from 2000 to 2014 and assessed those who were treated by dentist. The following informations were collected: gender, age, race, patient comorbidities, family history of cancer, home status, type of cancer, treatment, diagnosis metastases, relapses and patient status. Informations about clinical dental examination were also collected. Data were analyzed using descriptive statistics, chi-square and survival (Kaplan-Meier) tests. The male gender (55.22 %), 1 to 4 years age group (36.32 %), white people (87.06 %) and urban domicile (81.59 %) were the most prevalent. There was no report on family history of cancer in 95 cases (47.03%); 58.91% denied comorbidities. Leukemia was the most prevalent (35.83%), followed by lymphomas (14.42%) and renal tumors (8.46%). Metastasis was present in 16.41% and 22.38% have relapsed. Most of them underwent chemotherapy itself (50.25%) or combined with another therapy (40.30%). Chi-square test showed significance for patients >10 years with reticuloendothelial lymphomas/neoplasms ($p=0.0003$) and other malignant epithelial neoplasms/melanomas ($p = 0.003$); and at <10 years, with renal tumors ($p=0.01$) and neuroblastoma/other peripheral nerve cell tumors ($p=0.01$). These association were observed: patient's situation/metastasis ($p=0.01$), patient's situation/relapses ($p=0.0004$) and patient's situation/clinical staging ($p=0.0004$). Overall and disease-free survival (at 5 years) were, respectively, 70.3% and 71.63%. From 201 patients, only 100 were treated by dentist. Regarding dental examination, 86 (86%) presented oral manifestation, oral hygiene related alterations, infections and / or alterations related to mixed dentures. The most prevalent in each topic were respectively: mucositis (34%), gingivitis (9%), herpetic gingivalstomatitis (11%), caries (3%) and deciduous tooth exfoliation (8%). In conclusion, patients showed demographic profile like that of already reported in literature. Etiological factors were related to the geographic region. This study shows the importance of correct dental evaluation for prevention and treatment of patients with CC was evident, since changes in the oral cavity may compromise the patient systemic condition.

Keywords: Neoplasia, Child, Adolescent, Epidemiology.

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas das publicações científicas:

Revista de Saúde Pública (artigo 1) Disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/rsp/iinstruc.htm>

e Brazilian Oral Research (artigo 2) Disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/bor/iinstruc.htm>

SUMÁRIO

1.Artigo 1.....	10
1.1.Resumo.....	11
1.2.Introdução.....	12
1.3.Metodologia.....	13
1.4.Resultados	14
1.5.Discussão.....	24
1.6.Referências bibliográficas	30
2.Artigo 2.....	33
2.1.Resumo.....	34
2.2.Introdução.....	35
2.3.Metodologia.....	36
2.4.Resultados	37
2.5.Discussão.....	44
2.6.Conclusão	47
2.7 Referências Bibliográficas	48
3.Considerações finais	51
4.Anexos.....	52
4.1.Anexo 01: Cálculos da Sobrevida Global.....	52
4.2.Anexo 02: Cálculos da Sobrevida livre de doença	54
4.3.Anexo 03: Parecer do Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)	56
4.4.Anexo 04: Parecer no Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos do Hospital de Câncer de Cascavel UOPECCAN	58
4.5.Anexo 05: Instruções para autores Revista de Saúde Pública (Artigo 1)	59
4.6.Anexo 06: Instructions to authors - Brazilian Oral Research (Artigo 2)	72

CAPÍTULO I

Artigo 1: “Estudo epidemiológico retrospectivo do câncer infantojuvenil na região de Cascavel-PR por um período de 15 anos (2000-2014)”

RESUMO

Este estudo retrospectivo avaliou prontuários de pacientes com câncer de até 19 anos atendidos no Hospital de Câncer de Cascavel UOPECCAN entre 2000-2014. Coletaram-se os seguintes desfechos: gênero, idade, cor/raça, comorbidades, histórico familiar de câncer, domicílio, tipo da neoplasia, tratamento, metástases no diagnóstico, recidivas, peso ao nascer, prematuridade, situação do paciente ao final da pesquisa, além de informações dos pais: profissão, renda e uso de tabaco. Os dados foram analisados por estatística descritiva, *qui-quadrado* e *Kaplan-Meier*. Foram mais prevalentes: meninos (55,22%), 1 a 4 anos (36,32%), brancos (87,06%) e domicílio urbano (81,59%). Ausência de registro sobre histórico familiar foi observado em 47% e comorbidades negadas em 58,91%. A leucemia (35,83%) foi seguida pelos linfomas (14,42%) e tumores renais (8,46%). Houve metástase em 16,41% e recidiva em 22,38%. Metade fez quimioterapia (50,25%). Ao final da pesquisa 55,23% estavam vivos e sem doença. Não havia relato da profissão do pai (74,62%) e mãe (67,66%), fumantes (98,5%), renda familiar (74,12%), peso e prematuridade (95%). Houve associação estatística entre <10 anos, com tumores renais ($p=0,01$) e neuroblastoma/outros tumores de células nervosas periféricas ($p=0,01$); e >10 anos com linfomas/neoplasias reticuloendoteliais ($p=0,0003$) e outras neoplasias epiteliais malignas/melanomas ($p=0,003$). Também, entre situação do paciente com metástase ($p=0,01$); recidivas ($p=0,0004$) e estadiamento clínico ($p=0,0004$). As sobrevidas global e livre de doença (5 anos) foram, respectivamente, 70,3% e 71,63%. Concluiu-se que os pacientes apresentaram perfil demográfico semelhante à literatura. A etiologia foi específica desta região agrícola e demais questões não foram investigadas pela ausência de relato nos prontuários.

Introdução

O câncer infantojuvenil (CIJ) é raro quando comparado ao do adulto¹ e, apesar de sua baixa prevalência, representa a principal causa de morte por doença nos países desenvolvidos em crianças maiores de 1 ano². No Brasil, é a primeira causa de morte por doença na faixa etária de 1 a 19 anos³. Essas patologias apresentam grande variedade morfológica e características bastante peculiares quanto aos locais primários preferenciais de ocorrência, ao comportamento clínico e ao tipo histogenético⁴, afetando principalmente as células hematopoiéticas e mesenquimais^{4,5}. Dessa forma, é dividido de acordo com Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI)⁶, e os mais prevalentes geralmente em crianças e adolescentes tanto no Brasil^{3,5,7-10} quanto em outras regiões do mundo¹¹⁻¹⁴ são as leucemias, os tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) e os linfomas.

Reconhecidamente ampla, sua etiologia ainda não está completamente entendida. Estudos consideram que fatores genéticos, sociais, econômicos, demográficos, ambientais^{2,15,16} e uma possível relação com o estilo de vida materno¹⁷ podem influenciar o seu desenvolvimento. Além disso, situações geográficas e temporais distintas contribuem para a variabilidade constatada nas taxas de prevalência, incidência, sobrevida e mortalidade¹⁶, além das particularidades relacionadas a cada subgrupo das neoplasias⁷.

Desta forma, o perfil complexo e a gravidade do CIJ justificam investigações permanentes e irrestritas acerca das hipóteses causais e da identificação dos fatores de risco, essenciais ao reconhecimento precoce. Logo, o relato preciso da ocorrência da doença em determinada população⁷ ampliaria o número de crianças cujo diagnóstico precoce (associado aos avanços terapêuticos) possibilitariam o aumento da taxa de cura².

Considerando a vasta dimensão territorial do Brasil os estudos epidemiológicos referentes ao tema são escassos^{5,7-10}. Dessa forma, a investigação do CIJ na cidade de Cascavel-PR é relevante. Portanto, o objetivo desse estudo foi realizar uma análise epidemiológica retrospectiva dos casos de CIJ tratados no Hospital do Câncer de Cascavel-UOPECCAN por um período de 15 anos (2000 a 2014).

Metodologia

Delineamento do estudo e seleção dos pacientes

Selecionaram-se todos os prontuários (impresso e eletrônico) de crianças e adolescentes com até 19 anos de idade diagnosticados e tratados para neoplasia maligna primária (de qualquer topografia) no Hospital de Câncer de Cascavel-UOPECCAN entre os anos de 2000 a 2014 (período necessário para cálculo de sobrevida).

Foram elegíveis os prontuários cujo diagnóstico foi confirmado por exames anatomopatológicos (histopatológicos e citopatológicos), hematológicos ou hemogramas, exploração cirúrgica, imagem, exame clínico ou qualquer outro meio⁷. Pacientes portadores de tumores benignos ou de comportamento incerto (se benignos ou malignos), que iniciaram o tratamento em outro hospital (laudo do diagnóstico ausente) ou transferidos antes do diagnóstico foram excluídos da amostra.

Ambos os Comitês de Ética em Pesquisa, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (2.958.385) e do referido hospital, aprovaram o estudo de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre outubro de 2018 e julho de 2019. As seguintes variáveis foram avaliadas: gênero, idade da detecção do câncer, raça/cor, comorbidades e procedência do paciente e histórico familiar de câncer. Faixa etária e raça/cor basearam-se nas classificações do Instituto Nacional Do Câncer (INCA) (< de 1 ano; 1 a 4; 5 a 9; 10 a 14 e 15 e 19 anos)³ e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹⁹ (branca, preta, parda, amarela e indígena), respectivamente.

O tipo de neoplasia seguiu a Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3), com base na Classificação Internacional de Doenças (CID)⁶. Dados sobre estadiamento clínico para neoplasias sólidas, metástase no diagnóstico, recidiva e tratamento utilizado [quimioterapia (QT); radioterapia (RxT); cirurgia (C); transplante de medula óssea (TMO)] e a situação do paciente no momento final da coleta dos dados da pesquisa (vivo sem doença; vivo com doença; óbito pela doença ou por outras causas) também foram coletados para análises de sobrevida (global e livre de doença).

Foram coletadas, ainda, informações referentes à profissão dos pais, pais fumantes, renda familiar, peso da criança ao nascer e prematuridade.

Análise estatística

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Excel* (2010) e analisados para estatística descritiva no programa *BioEstat 5.3* (Instituto Mamirauá) e apresentados em tabelas de contingência (frequências absoluta e relativa).

Empregou-se o teste *qui-quadrado* ou Exato de Fisher a fim de determinar a existência de associação estatística ($p \leq 0,05$) entre tipo de neoplasia com gênero e faixa etária. Para essa análise, os tipos de neoplasia subclassificadas foram agrupadas e comparadas com as demais pesquisadas. As faixas etárias foram divididas em menor e maior de 10 anos⁷. O mesmo teste foi empregado para análise de possível associação entre a situação atual do paciente com: metástase, recidivas e estadiamento clínico. Nesse momento, foram considerados “vivos e sem doença” os pacientes que possuíam acompanhamento mínimo de 5 anos, após considerados curados. Também se utilizou o teste *qui-quadrado* para análise de possível associação entre recidivas e estadiamento clínico.

Para os cálculos de sobrevida o teste de *Kaplan-Meier* foi o utilizado (com intervalo de confiança de 95%).

Resultados

Foram selecionados 247 prontuários, dos quais 201 foram incluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Considerando o total de casos, o gênero masculino foi o mais acometido (n=111; 55,22%) (Tabela I). Entretanto, avaliando-se individualmente a frequência entre gêneros e cada tipo histogenético de neoplasia, não houve correlação estatística ($p > 0,05$, Tabela II).

Uma prevalência maior do CIJ na faixa etária de 1-4 anos (n=73; 36,32%) (Tabela I) foi observada. Quando comparado os pacientes menores e maiores de 10 anos, foi detectada associação estatística entre os >10 anos e os linfomas/neoplasias reticuloendoteliais ($p=0,0003$) e outras neoplasias epiteliais malignas/melanomas ($p=0,003$). Já com os <10 anos foi observada associação estatística com os tumores renais ($p=0,01$) e neuroblastoma/outros tumores de células nervosas periféricas ($p=0,01$) (Tabela II).

Dentre os tipos de neoplasia, observou-se maior prevalência da leucemia (n=72; 35,83%), em particular a linfoide (n=63; 87,05% das leucemias); em seguida, os linfomas (n=29; 14,42%), particularmente o Hodgkin (n=19; 65,51% dos linfomas) e os tumores renais (nefroblastomas ou Tumor de Wilms) (n=17; 8,46%) (Tabela I).

Tabela I - Tipos de neoplasias malignas distribuídas por gênero e faixa etária (n=201).

Parâmetro	Gênero		Faixa etária				
	Masculino	Feminino	< 1	01 - 04	05 - 09	10 - 14	15-19
Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas	42	30	3	30	20	10	9
Leucemias linfoides	37 (18,41%)	26 (12,94%)	3 (1,49%)	26 (12,94%)	19 (9,45%)	8 (3,98%)	7 (3,48%)
Leucemias mieloides agudas	5 (2,49%)	4 (1,99%)	0 (0%)	4 (1,99%)	1 (0,5%)	2 (1%)	2 (1%)
Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais	21	8	0	4	7	13	5
Linfomas de Hodgkin	14 (6,97%)	5 (2,49%)	0 (0%)	1 (0,5%)	3 (1,49%)	11 (5,47%)	4 (1,99%)
Linfomas não-Hodgkin (exceto linfoma de Burkitt)	5 (2,49%)	1 (0,5%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Linfoma de Burkitt	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (0,5%)	2 (1%)	1 (0,5%)	0 (0%)
SNC e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais	5	6	0	4	5	2	0
Astrocitomas	1 (0,50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Tumores embrionários intracranianos e intra-espinhais	3 (1,49%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neoplasmas intracranianos e intraspínicos não especificados	1 (0,5%)	3 (1,49%)	0 (0%)	1 (0,5%)	3 (1,49%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas	8	8	4	9	2	1	0
Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	8 (3,98%)	8 (3,98%)	4 (1,99%)	9 (4,48%)	2 (1%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Retinoblastoma	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tumores renais	6	11	1	8	7	1	0
Nefroblastoma e outros tumores renais não-pélvicos	6 (2,99%)	11 (5,47%)	1 (0,5%)	8 (3,98%)	7 (3,48%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Tumores hepáticos	3	1	0	2	2	0	0
Hepatoblastoma	3 (1,49%)	1 (0,5%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Tumores de osso malignos	2	5	0	2	2	2	1
Osteossarcomas	2 (1%)	4 (1,99%)	0 (0%)	1 (0,5%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0,5%)

Condrossarcomas	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tecidos moles e outros sarcomas extraóseos	10	8	3	8	2	3	2
Rabdomiossarcomas	6 (2,99%)	8 (3,98%)	2 (1%)	8 (3,98%)	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)
Outros sarcomas de tecidos moles especificados	3 (1,49%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	2 (1%)
Sarcomas não especificados de tecidos moles	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas	5	5	2	3	2	0	3
Tumores de células germinativas intracranianas e intra-espinhais	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Tumores malignos de células germinativas gonadais	5 (2,49%)	3 (1,49%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
Outras neoplasias epiteliais malignas e melanomas malignos	8	7	0	3	2	6	4
Carcinomas adrenocorticais	4 (1,99%)	3 (1,49%)	0 (0%)	2 (1%)	1 (0,5%)	3 (1,49%)	1 (0,5%)
Carcinomas de tireóide	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Melanomas	1 (0,5%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	2 (1%)
Outros carcinomas não especificados	3 (1,49%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Neoplasias malignas diferentes e não especificadas	0	1	0	0	0	0	1
Outros tumores malignos especificados	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Total	111 (55,22%)	90 (44,78%)	14 (6,97%)	73 (36,32%)	51 (25,37%)	38 (18,91%)	25 (12,44%)

SNC: sistema nervoso central

Tabela II - Teste *qui-quadrado* entre tipo de neoplasia e gênero e tipo de neoplasia e faixa etária (< e > de 10 anos) (n=201).

Parâmetro Tipo de neoplasia	Gênero		Valor de p	Faixa etária		Valor p
	M	F		<10	>10	
Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas	42	30	0,6	53	19	0,33
Outras neoplasias	69	60		85	44	
Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais	21	8	0,07	11	18	0,0003
Outras neoplasias	90	82		127	45	
SNC e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais	5	6	0,35	9	2	0,27
Outras neoplasias	106	84		129	61	
Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas	8	8	0,86	15	1	0,01
Outras neoplasias	103	82		123	62	
Retinoblastoma	1	0	*	1	0	*
Tumores renais	6	11	0,14	16	1	0,01
Outras neoplasias	105	79		122	62	
Tumores hepáticos	3	1	0,39	4	0	0,21
Outras neoplasias	108	89		134	63	
Tumores de osso malignos	2	5	0,14	4	3	0,38
Outras neoplasias	109	85		134	60	
Tecidos moles e outros sarcomas extraósseos	10	8	0,98	13	5	0,48
Outras neoplasias	101	92		125	58	
Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas	5	5	0,49	7	3	0,61
Outras neoplasias	106	85		131	60	
Outras neoplasias epiteliais malignas e melanomas malignos	8	7	0,9	5	10	0,003
Outras neoplasias	103	83		133	53	
Neoplasias malignas diferentes e não especificadas	0	1	*	0	1	*

p≤0.05; M: masculino; F: feminino; SNC:sistema nervoso central

*por ser apenas 1 paciente o teste *qui-quadrado* não foi realizado.

A raça/cor branca foi a mais prevalente (n=175; 87,06%), seguida da negra (n=13; 6,47%), parda (n=10; 4,98%), amarela (n=2; 1%) e indígena (n=1; 0,5%). Mais de três quartos dos pacientes residia em área urbana (n=164; 81,59%) e 18,41% em zona rural (n=37).

Informações sobre comorbidades foram encontradas em 132 prontuários (65,67%). Desses, 4 crianças (1,99%) eram síndrômicas, sendo 2 pacientes portadores da síndrome de Down e leucemia, 1 síndrome de Bloom e leucemia e 1 com tumor de Wilms (nefroblastoma) e síndrome de Beckwith Wiedemann. Foram encontrados, ainda, relatos de asma (n=1; 0,5%), bronquite (n=2; 1%), diabetes (n=2; 1%), esclerose tuberosa (n=1; 0,5%), intolerância a lactose (n=1; 0,5%), paralisia infantil (n=1; 0,5%), lesão neurológica não especificada (n=1; 0,5%) e lesão cardíaca não especificada (n=1; 0,5%). Os outros 118 pacientes (58,71%) negaram comorbidades. Ressalta-se que alguns pacientes apresentavam mais de uma comorbidade, assim o somatório é maior que 100%.

Registros acerca do histórico familiar de câncer foram encontrados em 108 (53,73%) prontuários, sendo que destes, 56 (27,86%) negavam, 34 (16,92%) apontavam os avós como afetados por algum tipo de câncer, 14 (6,97%) os tios, 8 (3,98%) os bisavós, 7 (3,48%) os pais ou primos e 5 (2,49%) os irmãos. Em alguns prontuários houve o relato de mais de um familiar acometido por câncer, o que explica o somatório ser maior que 100% neste caso.

O estadiamento clínico dos tumores sólidos está representado na Tabela III. Essa informação, que deveria constar em 129 prontuários, inexistia em 48 deles, sendo assim o número de casos com estadiamento determinado foi de 81 pacientes.

Tabela III - Tipo de neoplasia sólida de acordo com o estadiamento clínico (n=129).

Tipo de neoplasia	Estadiamento clínico											Total	
	I	IA	IB	II	IIA	IIB	III	III A	III B	IV	IV A		SR
Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais													
Linfomas de Hodgkin	1	1	0	0	5	4	1	2	0	4	1	0	19
Linfomas não-Hodgkin (exceto linfoma de Burkitt)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	2	6
Linfoma de Burkitt	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
SNC e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais													
Astrocitomas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Tumores embrionários intracranianos e intra-espinhais	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	5
Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Neoplasmas intracranianos e intraspínicos não especificados	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	4
Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas													
Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	1	0	0	0	0	0	1	0	0	9	0	5	16
Retinoblastoma													
Retinoblastoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Tumores renais													
Nefroblastoma e outros tumores renais não-pélvicos	4	1	0	4	0	0	0	0	0	6	0	2	17
Tumores hepáticos													
Hepatoblastoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	4
Tumores de osso malignos													
Osteossarcomas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	6
Condrossarcomas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Tecidos moles e outros sarcomas extraósseos													
Rabdomiossarcomas	1	0	0	3	0	0	3	0	0	1	0	6	14
Outros sarcomas de tecidos moles especificados	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	3
Sarcomas não especificados de tecidos moles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas													

Tumores de células germinativas intracranianas e intra-espinhais	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Tumores malignos de células germinativas gonadais	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	0	2	8
Outras neoplasias epiteliais malignas e melanomas malignos													
Carcinomas adrenocorticais	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	4	7
Carcinomas de tireóide	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Melanomas	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Outros carcinomas não especificados	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3
Neoplasias malignas diferentes e não especificadas													
Outros tumores malignos especificados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	12	2	1	11	6	4	12	2	1	29	1	48	129

SR: sem relato.

O tipo de tratamento realizado pelos pacientes está representado na Tabela IV. A maior parte realizou quimioterapia isolada (n=101; 50,25%) ou associada à outra terapia (n=81; 40,30%).

Tabela IV - Tipo de tratamento realizado pelo paciente (n=201).

Parâmetro	N	%
Tipo de tratamento		
QT	101	50,25%
RxT	1	0,50%
Cirurgia	10	4,98%
QT + TMO	8	3,98%
QT + RxT	24	11,94%
QT + RxT+ cirurgia	11	5,47%
QT + RxT + TMO	3	1,49%
QT + cirurgia	35	17,41%
RxT + cirurgia	3	1,49%
Não realizou	5	2,49%

QT: quimioterapia; RxT: radioterapia; TMO: transplante de medula óssea

Dados sobre a situação do paciente foram tabulados ao final do período de coleta: 111 (55,23%) estavam vivos sem doença, 30 (14,92%) vivos com doença e 60 (29,85%) foram a óbito pela doença. Essas informações, as datas de início e fim do tratamento e dados sobre recidiva foram utilizadas para a análise de sobrevida. Considerando um período de 5 anos, a sobrevida global (n=201) e a livre de doença (n=130, pois os demais pacientes permaneciam em tratamento ou foram a óbito durante ele) foram, respectivamente, de 70,3% (Figura I) e 71,63% (Figura II).

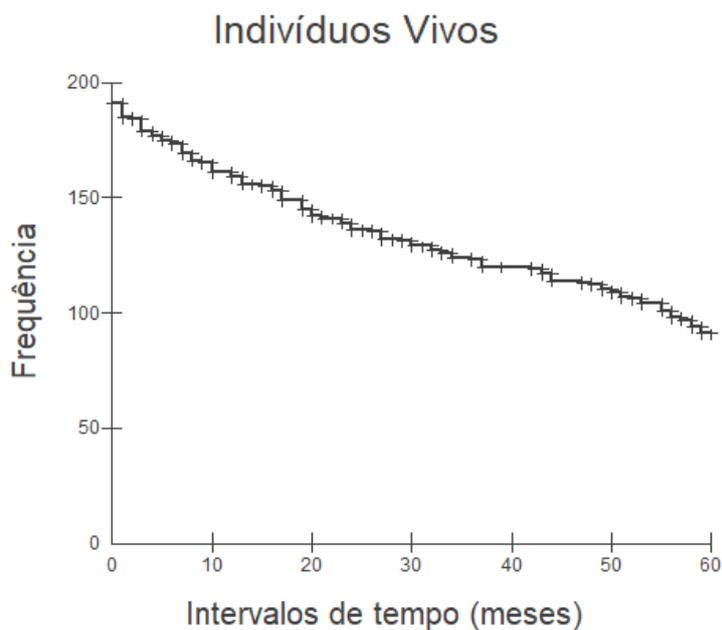


Figura I - Sobrevida global (n=201).

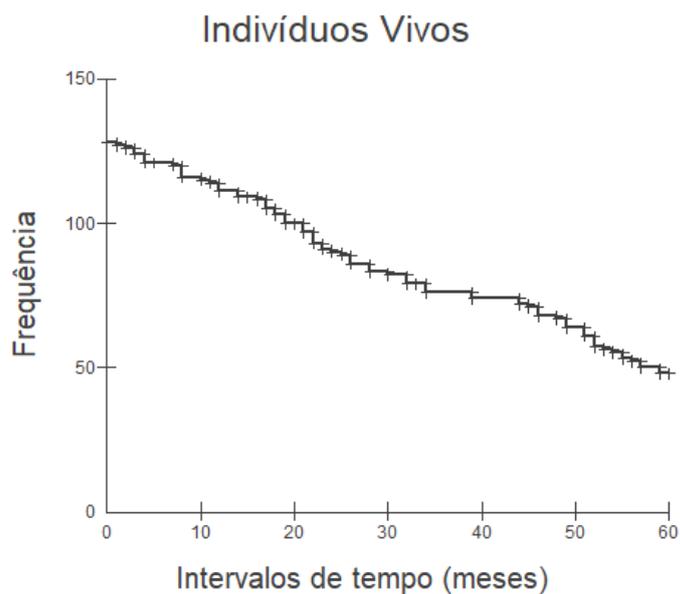


Figura II - Sobrevida livre de doença (n=130).

A presença de metástase no momento do diagnóstico foi observada em 33 (16,41%) pacientes e 45 (22,38%) tiveram recidiva da doença. A situação atual do paciente foi associada às recidivas ($p=0,0004$) e as metástases ($p=0,01$) (*qui-quadrado/Exato de Fisher*) ($n=108$).

Apenas 81 pacientes tiveram o estadiamento clínico determinado. O teste *qui-quadrado* não detectou associação significativa entre esta variável e as recidivas ($p=0,88$). Entretanto, o teste Exato de Fisher evidenciou associação significativa entre

situação do paciente e estadiamento clínico ($p=0,0004$), para o qual consideraram-se 46 pacientes.

Uma porcentagem expressiva de prontuários não apresentava informação acerca da profissão do pai ($n=150$; 74,62%), da mãe ($n=136$; 67,66%), se pais eram fumantes ($n=198$; 98,50%), bem como aspectos relacionados a renda familiar ($n=149$; 74,12%), peso ao nascer e prematuridade da criança ($n=191$; 95,02%). Portanto, essas variáveis não foram analisadas.

Discussão

Este estudo analisou a prevalência do CIJ e dos fatores envolvidos na doença da população da região oeste do estado do Paraná, especificamente da cidade de Cascavel e municípios contemplados pela UOPECCAN-Cascavel. Os resultados mostraram que os meninos foram mais afetados pela doença e, de modo geral, as doenças mais prevalentes foram as mesmas relatadas na literatura^{5,7-10,12-14}.

Quanto ao tipo de neoplasia, a leucemia foi a mais prevalente (Tabela I), semelhante a estudos previamente publicados^{5,7-10,12-14} e diferente apenas daqueles conduzidos no continente africano¹⁸. A maior frequência do tipo linfóide (87,05% das leucemias) (Tabela I) concorda com o fato de a leucemia linfóide aguda (LLA) ser mais comumente encontrada em crianças e correspondendo de 75 a 80% do total de casos de leucemia⁷.

O grupo dos linfomas foi o segundo em prevalência (Tabela I) e o do tipo Hodgkin atingiu mais da metade dos pacientes. Pesquisas demonstram que o grupo corresponde ao segundo tipo de neoplasia mais prevalente em países em desenvolvimento enquanto que, nos desenvolvidos, ao terceiro^{3,7,8,11}. A análise dos casos de linfoma infantojuvenil evidencia que o Hodgkin afeta mais os adolescentes, contrário ao observado para o não-Hodgkin¹¹. De fato, esperava-se a maior prevalência dos casos de Hodgkin pelo número de linfomas encontrado nos maiores de 10 anos (Tabela I e II).

A terceira neoplasia mais prevalente foi o Tumor de Wilms (Tabela I) que, em geral, é a neoplasia renal mais comum da infância. Entretanto, estudos epidemiológicos brasileiros sobre CIJ reportam os tumores renais como o quarto mais prevalente^{7,9}. Outro fato distinto de outros estudos foi que os tumores de SNC foram o sexto mais prevalente na região paranaense avaliada (Tabela I). Essas neoplasias correspondem ao segundo tipo nos países desenvolvidos¹¹⁻¹³ e o terceiro naqueles em desenvolvimento⁸. Esse resultado possivelmente decorra da exclusão dos pacientes diagnosticados e que realizaram cirurgia em outro hospital e da necessidade de equipamentos específicos para o diagnóstico dessas neoplasias^{7,16}. Também, o período de abrangência deste estudo que ocorreu em paralelo ao constante aprimoramento dos métodos diagnósticos.

Ficou clara, também, a influência da localização geográfica sobre os resultados. O Sarcoma de Kaposi e o Linfoma de Burkitt (antes denominado Não-Hodgkin), por exemplo, são muito prevalentes no continente africano, o contrário das leucemias¹⁸. No presente estudo a primeira doença não acometeu qualquer paciente desta pesquisa. A

segunda, por sua vez, foi registrada em apenas 2% dos prontuários. Deve-se ressaltar, ainda, que condições sistêmicas relacionadas ao local de estudo contribuem para a maior incidência de determinada doença, por exemplo, o Linfoma de Burkitt que associada à infecção pelo Vírus Epstein-Barr é muito observado no continente africano⁷.

Quando analisados os CIJ em conjunto, os meninos foram os mais afetados (Tabela I)^{5,7-10,12-14}. Além disso, a ausência de associação significativa entre gênero e tipo de neoplasia foi inesperada (Tabela II), visto alguns tumores serem relacionados a ele. Como exemplo, cita-se o Tumor de Wilms que, embora seja relatado como mais prevalente em meninas¹¹, isso não foi observado no presente trabalho. O neuroblastoma, por sua vez, parece afetar mais os meninos¹¹, mas acometeu igualmente os gêneros. Essa ausência citada possivelmente ocorreu devido ao pequeno número de indivíduos estudados.

Quanto às faixas etárias, a de 1 a 4 anos foi mais prevalente que as demais (Tabela I), semelhante à literatura^{7-9,13}. Entretanto, as diferentes classificações dos intervalos etários em outros trabalhos^{5,10,12,14} dificultou comparações. Observou-se, ainda, diferença estatística entre os tipos de neoplasia por faixa etária (Tabela II). Esperava-se que o Tumor de Wilms e neuroblastoma fossem mais prevalentes nos menores de 10 anos, pois ambos são tumores embrionários e mais comuns em crianças menores de 5 anos, visto que essas originam-se de células primordiais que sofreram mutações espontâneas e não mutações adquiridas por ações ambientais¹¹.

Após os 10 anos, em geral, os tumores embrionários tendem a desaparecer ao passo que outros cânceres tornaram-se mais frequentes (linfomas, carcinomas, tumores de células germinativas e tumores ósseos)^{7,11}. Os resultados desta pesquisa evidenciaram linfomas/neoplasias reticuloendoteliais e neoplasias epiteliais malignas/melanomas em indivíduos maiores de 10 anos (Tabela II); essa predileção pelos mais velhos era esperada visto os linfomas (principalmente de Hodgkin), melanomas e carcinomas serem mais comuns nos adolescentes^{7,11}.

Outro ponto indiscutível é a influência do perfil racial sobre os resultados. A maior prevalência da cor branca (87,06%) nesta pesquisa é alusiva a sua maior representatividade (65,5%) na população residente no estado do Paraná¹⁹. Com efeito, este aspecto deve ser apreciado na validação das pesquisas.

Sob o ponto de vista da patogênese dos tumores, a investigação aprofundada da influência dos fatores ambientais e genéticos sobre o desenvolvimento do CIJ, particularmente no tipo de neoplasia, é impreterível. Neste âmbito, já se demonstrou a

associação entre leucemia infantil e pesticidas¹¹ e o envolvimento de oncogenes, genes supressores ou de estabilidade de tumor na patogênese dos tumores²⁰.

Embora a maior parte da população avaliada no presente estudo fosse da zona urbana e apenas 35,85% dos pacientes com leucemia, a influência da atividade agrícola sobre o desenvolvimento da doença não pode ser descartada. Particularmente na região investigada, onde a agricultura é expressiva. Também, a aproximação física entre as áreas urbanas e as fronteiras agrícolas é uma realidade, além da possível existência de contaminantes na água, ar ou alimentos²¹. Entretanto, a escassez de estudos sobre este tema dificulta a determinação da causalidade e aqueles publicados podem ter sido sujeitos a erros de medição, relato incorreto e/ou ausência de registro, atenuando estimativas de risco²². Considerando que questões ligadas à dificuldade da determinação da ruralidade territorial²³ contribuem para o aumento da complexidade dos estudos, julgamos necessário analisar o efeito das atividades agrícolas e o uso de agrotóxicos no estado do PR sobre o desenvolvimento de CIJ a fim de aprimorar o conhecimento e auxiliar na implementação de ações em saúde.

Já em relação a questão genética, impõe-se a averiguação do histórico familiar de câncer, entretanto a presente pesquisa limitou-se pela baixa frequência dessa informação nos prontuários (que impediu qualquer tipo de inferência). E apesar de que relatos recentes sugerem que pelo menos 10% dos pacientes com câncer pediátrico abrigam uma mutação da linha germinativa em um gene de predisposição ao câncer²⁰, deve-se ressaltar que a tendência familiar nem sempre é indicativa da ocorrência da doença, visto a alta frequência de novas mutações ou penetrância incompleta de mutações herdadas²⁴.

Em acréscimo, informações acerca da predisposição ao câncer em determinadas síndromes vem se ampliando com a identificação de novas ligações²⁴. Neste contexto, um grupo de trabalho da *American Association for Cancer Research* (AACR) citou as 50 síndromes pediátricas mais comuns e ressaltou o risco significativamente maior de desenvolvimento de um ou mais cânceres. Destacaram as seguintes síndromes: Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, anemia de Fanconi, neurofibromatose, as de crescimento excessivo, as neuroendócrinas, a de Bloom (SB) e a de Beckwith Wiedemann (SBW)²⁰. Estas duas últimas e a síndrome de Down foram observadas em aproximadamente 2% dos pacientes desta pesquisa.

Há relato que as síndromes são responsáveis por 1 a 10% dos CIJ²⁴. A criança com Down têm um risco de 10 a 20 vezes maior para o desenvolvimento de leucemia,

como observado em duas crianças desta pesquisa; nesse caso, a maior chance de leucemia é explicada por meio da análise do perfil genômico. Sugeriu-se que a leucogênese não decorre de mecanismo molecular único e que ambas alterações moleculares (JAK2 e CRLF2) e exclusão do gene da histona, por exemplo, são mais frequentes²⁵. Outro paciente com leucemia era portador de SB. Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo, em que ocorre uma mutação no gene BLM (cromossomo 15q26.1), que é essencial para estabilidade cromossômica. Esta mutação é responsável tanto pelo fenótipo da mesma quanto pelo maior risco de desenvolver mais de um tipo de neoplasia em idades precoces quando comparado à população em geral²⁶. A SBW, por sua vez, compreende um distúrbio no cromossomo 11p15 (que contém genes reguladores do crescimento fetal) e predispõe ao desenvolvimento de tumores, como os embrionários²⁷, como observado no paciente portador do tumor de Wilms.

Pelo apresentado, julga-se indispensável a condução de pesquisas aplicadas e epidemiológicas a fim de elucidar a associação entre CIJ e síndromes. E, possivelmente, a escassez de estudos relacionados ao tema deve-se a baixa prevalência do CIJ e pelo fato de os pacientes sindrômicos representarem uma pequena parcela dessas doenças²⁴. Há que se ponderar, além disso, sobre a limitação dos delineamentos retrospectivos que exigem vasta informação nos prontuários para a investigação precisa dos casos relacionados ao pacientes sindrômicos.

Além do exposto, demais fatores podem influenciar a etiologia do CIJ. Associações entre a) crescimento fetal acelerado e/ou alto peso ao nascer e certas neoplasias pediátricas (leucemia linfóide aguda, tumores do SNC, tumor de Wilms, linfoma não Hodgkin e rabdomyosarcoma embrionário); b) baixo peso ao nascer, LLA e alguns subtipos tumorais do SNC; c) tabagismo parental e hepatoblastoma¹¹; d) estilo de vida materno e sua ocupação¹⁷ igualmente demandam novas pesquisas. Essas variáveis não foram analisadas na presente pesquisa pela ausência de relato das informações nos prontuários, evidenciando a necessidade da criação de protocolos para preenchimento deles.

Com base no diagnóstico do tipo de neoplasia e no estágio da doença, a opção pela terapêutica apropriada ao caso é sobremaneira importante e deve envolver equipe multidisciplinar, pois várias intercorrências físicas e mentais poderão ocorrer¹⁵. A maioria dos pacientes do presente estudo foi submetida à QT isolada ou associada à outra modalidade (Tabela IV). Ao inibir a proliferação celular de células tumorais (nas em fase mitótica, preferencialmente), os agentes quimioterápicos acabam por atuar nas

não tumorais também. Assim, as crianças (em desenvolvimento e crescimento celular) ficam particularmente propensas a efeitos colaterais²⁸. Mas, independentemente do tipo de tratamento, o trabalho da equipe multiprofissional será primordial para a efetividade da terapêutica e para a qualidade de vida do paciente.

Importante ressaltar ainda que, nos últimos anos, a evolução dos tratamentos promoveu aumento nas taxas de cura para muitos tipos de câncer da infância^{1,2,11}. Contudo, dados de sobrevida do CIJ na América Latina são escassos²⁹. O resultado de sobrevida global (70,3%) (Figura I) encontrado neste estudo é menor quando comparado a um estudo realizado na França (global=81,6%)³⁰, pelo mesmo período, entretanto maior do que na Argentina (global=61,7%) por 3 anos²⁹. Há semelhança, aos dados nacionais cuja taxa estimada de sobrevida do CIJ para a faixa etária de zero a 19 anos é de 64% e de 75% na região sul do país³, onde se localiza a cidade de Cascavel. Já a taxa de sobrevida livre de doença (71,63%) (Figura II) encontrada pode ser devido ao alto índice de recidivas encontrado nesta pesquisa. Cabe reforçar que apesar dos resultados serem restritos a uma pequena região do Brasil, eles contribuem para o delineamento de futuros estudos, bem como para os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) Brasileiro.

Ainda em relação à sobrevida, alguns fatores podem vir a influenciá-la, como o estágio da doença atribuído no momento do diagnóstico²⁹, a presença de metástase e recidivas^{1,11,29}. A associação significativa entre estadiamento clínico dos tumores sólidos e situação atual do paciente encontrada reafirma o papel do avanço da doença sobre a redução das chances de cura e da maior frequência de sequelas, visto exigirem tratamento mais agressivo⁷. Contudo, acredita-se ter havido interferência de vieses de informação nos resultados, principalmente porque o estadiamento dos cânceres está em constante aprimoramento pela incorporação de novos conhecimentos científicos e técnicas de diagnóstico.

A metástase, por sua vez, é determinante na mortalidade dos pacientes^{11,29} e as recidivas afetam sobremaneira a sobrevida e a qualidade de vida deles¹. Ambas exibiram associação significativa com a situação do paciente. Entretanto, a ausência de associação entre recidivas e estadiamento clínico pode ser explicada pelo número limitado da amostra.

Por fim, os pacientes analisados na presente pesquisa apresentam o mesmo perfil demográfico reportado na literatura, ou seja, a maioria leucêmicos, prevalência do gênero masculino e faixa etária de 1-4 anos. Os fatores etiológicos foram

particularmente relacionados à região paranaense estudada que é expressivamente ligada a atividade agrícola. Entretanto, nenhuma associação pode ser realizada quanto essa questão. Sugere-se que estudos retrospectivos sejam realizados nos demais centros oncológicos da cidade a fim de auxiliar na determinação do panorama do CIJ nesta localidade, bem como a criação de protocolos unificados para o preenchimento dos prontuários, facilitando assim a coleta das informações e análise de outras variáveis etiológicas.

Referências bibliográficas

1. Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, Allodji RS, *et al.* The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *European journal of epidemiology*. 2018; 33 (3): 335-49. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0370-3>
2. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, *et al.* The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018; 555 (7696): 321. <https://www.nature.com/articles/nature25480>
3. Instituto Nacional do Câncer. [base de dados online]. Brasil: Tipos de câncer: Câncer infantojuvenil. 2019. [acesso em 17 junho 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>
4. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. IARC scientific publications. 1999.
5. da Silva DB, Pires M, Nassar SM. Câncer pediátrico: análise de um registro hospitalar. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78 (5): 409-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000500012>
6. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer*. 2005; 103 (7): 1457-67. <http://seer.cancer.gov/iccc/>
7. Zouain-Figueiredo GP, Zandonade E, Amorim MHC, Figueiredo LZ, Binda LA. Perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infanto-juvenil em hospital de referência no Espírito Santo, Brasil, de 1986 a 2010. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*. 2016; 17 (4): 109-20. <https://doi.org/10.21722/rbps.v17i4.14337>
8. de Souza Reis R, de Oliveira Santos M, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Revista brasileira de cancerologia*. 2007; 53 (1): 5-15.
9. Diniz AB, Regis CdA, Brito NPd, Conceição LS, Moreira LMA. Perfil epidemiológico do câncer infantil na população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador-Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas Salvador*. 2005; 4: 131-9. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v4i2.4185>
10. Cintia Flôres M, Vanessa Gomes da C, Leidiene Ferreira S, Daiana de A, Silvana Bastos C, Eliane Tatsch N. Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018; 64 (3). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n3.26>
11. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014; 64 (2): 83-103. <http://doi.org/10.3322/caac.21219>
12. Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Suwanrungruang K. Childhood cancer incidence and survival 1985-2009, Khon Kaen, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (18): 7989-93. <http://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.18.7989>
13. Ortega-Garcia J, López-Hernández F, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez E, Sánchez A, Bermúdez-Cortes M, *et al.* Analysis of small areas of paediatric cancer in

- the municipality of Murcia (Spain). *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2016; 84 (3): 154-62. <http://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.04.012>
14. Ishihara H, Ohno Y, Fujii M, Hara J, Soda M. Epidemiological analysis of childhood cancer in Japan based on population-based cancer registries, 1993–2009. *Japanese journal of clinical oncology*. 2017; 47 (7): 660-3. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx041>
15. American Cancer Society. [base de dados online]. *Cancer Facts & Figures*. Atlanta 2016. [acesso em 30 junho 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
16. Stefan C, Bray F, Ferlay J, Liu B, Maxwell Parkin D. Cancer of childhood in sub-Saharan Africa. *Ecancermedicalscience*. 2017; 11: 755. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.755>
17. de Souza Reis R, de Paula Silva N, de Oliveira Santos M, Oliveira JFP, Thuler LCS, de Camargo B, *et al*. Características mãe-filho ao nascer e leucemias na primeira infância: um estudo de caso-coorte de base populacional no Brasil. *Jornal de Pediatria*. 2017; 93 (6): 610-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.12.009>
18. Chitsike I, Ndlovu N, Kuona P, Nyakabau A, Kadzatsa W, Ticklay I, *et al*. Childhood cancers in Zimbabwe: a 10 year review of the Zimbabwe National cancer registry data. *Central African Journal of Medicine*. 2014; 60 (1): 1-8.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [base de dados online]. PNADC - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua. 2018. [acesso em 10 de julho 2019]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/panorama>
20. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23 (11): e1-e5. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0702>
21. Dutra LS, Ferreira AP. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde em Debate*. 2017; 41: 241-53. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042017s220>
22. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatric clinics of North America*. 2015; 62 (1): 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.013>
23. García HG, Molpeceres RG, Rodríguez EU, Meléndez PG, Cristóbal RH, Vázquez MAP. Differences in incidence and survival to childhood cancer between rural and urban areas in Castilla y León, Spain (2003–2014): A Strobe-compliant study. *Medicine*. 2018; 97 (41). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012797>
24. Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *International journal of cancer*. 2006; 119 (9): 2001-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.21962>
25. Loudin MG, Wang J, Leung HC, Gurusiddappa S, Meyer J, Condos G, *et al*. Genomic profiling in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia identifies histone

gene deletions associated with altered methylation profiles. *Leukemia*. 2011; 25 (10): 1555-63. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.128>

26. Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF, *et al.* Health supervision for people with Bloom syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018; 176 (9): 1872-81. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40374>

27. Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *GeneReviews*@[Internet]: University of Washington, Seattle; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>

28. Peres P, Queiroz AMd, Moreira MR, Faquim JPdS, Ferrari MAMC. Odontopediatria aplicada ao câncer infantil: manifestações clínicas e protocolos de atendimento. *Journal of Management and Primary Health Care*. 2013; 4 (3): 191-9. <http://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/188/191>

29. Moreno F, Dussel V, Orellana L. Childhood cancer in Argentina: survival 2000–2007. *Cancer epidemiology*. 2015; 39 (4): 505-10. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.04.010>

30. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, *et al.* Childhood cancer survival in France, 2000–2008. *European Journal of Cancer Prevention*. 2014; 23 (5): 449-57. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000006>

CAPÍTULO II

Artigo 2: “Perfil odontológico de pacientes com câncer infantojuvenil e o papel do cirurgião-dentista: estudo retrospectivo”

RESUMO

Terapias antineoplásicas têm como alvo as células malignas, preferencialmente as em mitose. Entretanto, as da mucosa oral encontram-se em estado celular semelhante, o que predispõe a manifestações bucais indesejadas, que afetam a qualidade de vida dos pacientes, principalmente crianças e adolescentes. O objetivo deste estudo retrospectivo foi analisar a frequência de pacientes de até 19 anos com câncer tratados no Hospital de Câncer de Cascavel-UOPECCAN entre 2000-2014 que foram atendidos pelo dentista da instituição, a fim de determinar os tipos de neoplasia, tratamento e manifestações orais mais prevalentes. Os prontuários foram analisados para os seguintes desfechos: gênero, idade, tipo de câncer e de tratamento, informações do exame clínico odontológico e o ano em que esse atendimento aconteceu. Os dados foram analisados por estatística descritiva. Dos 201 pacientes, apenas 100 foram atendidos pelo dentista, destes: 57% eram meninos; 42% entre 1 a 4 anos. A leucemia foi a mais prevalente (48%), seguida do rabdmiossarcoma (10%) e neuroblastoma (7%). A quimioterapia foi o tratamento mais utilizado (55%). Manifestações orais foram observadas em 86% dos pacientes, ligadas ao efeito do tratamento (mucosite, 34%), questões de higiene oral (gingivite, 9%; cárie, 33%), infecções (gingivoestomatite herpética, 11%; herpes labial, 7%; candidíase, 9%) e a fase de dentadura mista (esfoliação do decíduo e edema, 8%). O número de pacientes atendidos pelo setor odontológico aumentou com o passar dos anos. O estudo demonstra a importância da correta avaliação odontológica para prevenção e tratamento das alterações na cavidade oral, as quais podem agravar o quadro sistêmico.

Introdução

As complicações orais decorrentes de terapias antineoplásicas (TA) acontecem, pois as células malignas (preferencialmente as em fase de mitose) são o alvo do tratamento⁽¹⁾, entretanto as da mucosa oral, apresentam atividade mitótica semelhante e também são afetadas⁽²⁾. Com isso, a qualidade de vida dos pacientes^(1, 2), em especial crianças e adolescentes^(3, 4), pode piorar. Dependendo da gravidade das lesões, o tempo de internação hospitalar tende a aumentar, assim como os custos do tratamento⁽²⁾.

Dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, 40% desenvolverão alguma manifestação oral, e essa taxa aumenta para 90% em crianças menores de 12 anos⁽³⁾. De fato, os mais jovens têm maior chance de desenvolvê-las, pois encontram-se em fase de crescimento e desenvolvimento celular⁽⁵⁾.

Neste contexto, a mucosite, a xerostomia temporária e a imunodepressão, que possibilitam infecções dentárias ou oportunistas, são frequentemente observadas⁽⁶⁻⁸⁾. Também, hemorragias gengivais decorrentes da plaquetopenia podem ocorrer⁽¹⁾. Não raro, os profissionais se deparam com alterações no paladar, disfagia, trismo, alterações periodontais, cárie de radiação e osteoradionecrose^(4, 5). Além dessas citadas, crianças submetidas à quimioterapia na fase de odontogênese podem ter distúrbios na formação dos germes dentários⁽¹⁾.

Considerando que o preparo do meio oral previamente ao início das TA pode reduzir o risco de complicações e impactar positivamente no tempo de internação⁽⁹⁾, e frente aos benefícios gerados pelas medidas preventivas e pelo tratamento daquelas manifestações⁽¹⁻³⁾, fica evidente a importância da inserção do cirurgião-dentista (CD) na equipe multiprofissional do tratamento do câncer.

Dessa forma, essa pesquisa teve como objetivo avaliar o perfil demográfico e a porcentagem de pacientes com câncer infantojuvenil (CIJ) de um hospital de tratamento de câncer por um período de 15 anos, que foram atendidos pelo CD do hospital, determinando o tipo de neoplasia, tratamento e as manifestações bucais relatadas.

Metodologia

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (2.958.385) e do Hospital de Câncer de Cascavel-UOPECCAN, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Delineamento do estudo e seleção dos pacientes

Selecionaram-se os prontuários (impresso e eletrônico) de crianças e adolescentes com até 19 anos de idade diagnosticados e tratados para neoplasia maligna primária (de qualquer topografia) no referido hospital entre os anos de 2000 a 2014 que passaram por atendimento odontológico.

Foram elegíveis os pacientes cujo diagnóstico foi confirmado por exames anatomopatológicos (histopatológicos e citopatológicos), hematológicos ou hemogramas, exploração cirúrgica, imagem, exame clínico ou qualquer outro meio¹⁶. Pacientes portadores de tumores benignos ou de comportamento incerto (se benignos ou malignos), que iniciaram o tratamento em outro hospital (laudo do diagnóstico ausente) ou transferidos antes do diagnóstico foram excluídos da amostra.

Coleta de dados

Os dados foram coletados entre outubro de 2018 e julho de 2019. Os seguintes desfechos foram avaliados: gênero (masculino-M e feminino-F), idade (classificada pelo Instituto Nacional Do Câncer (INCA): < de 1 ano; 1 a 4; 5 a 9; 10 a 14 e 15 e 19 anos)⁽¹⁰⁾, tipo de neoplasia [(Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3) com base na Classificação Internacional de Doenças (CID)⁽¹¹⁾] e tratamento utilizado [QT; radioterapia (RxT); cirurgia; transplante de medula óssea (TMO)]. Os dados do exame clínico odontológico foram coletados dos registros feitos pelo CD, bem como o ano em que o paciente foi atendido.

Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilha *Microsoft Excel* (2010), analisados por meio de estatística descritiva e apresentados em tabela de contingência (frequências absoluta e relativa).

Resultados

Dos 247 prontuários/casos apresentados pelo hospital, 201 seguiam os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Destes, apenas 100 foram atendidos pelo serviço odontológico e todos somente após a terapia antineoplásica. Os gêneros M e F compreenderam 57 (57%) e 43 (43%) indivíduos, respectivamente. Quanto as faixas etárias, 5 pacientes (5%) eram <1 ano, 42 (42%) de 1-4 anos, 25 (25%) de 5-9 anos, 23 (23%) de 10-14 e 5 (5%) de 15-19 anos.

Dos tipos de neoplasia, as leucemias linfoides acometeram 48 pacientes (48%), os rabiomiossarcomas 10 (10%) e os neuroblastomas 7 (7%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência dos tipos de neoplasia dos pacientes atendidos pelo dentista (n=100).

Parâmetro	n	%
Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas		
Leucemias linfoides	48	48.00%
Leucemias mieloides agudas	4	4.00%
Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais		
Linfomas de Hodgkin	3	3.00%
Linfomas não-Hodgkin (exceto linfoma de Burkitt)	1	1.00%
Linfoma de Burkitt	2	2.00%
Tumores do SNC e diversas neoplasias intracranianas e intra-espinhais		
Astrocitomas	1	1.00%
Tumores embrionários intracranianos e intra-espinhais	4	4.00%
Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais especificadas	1	1.00%
Neoplasmas intracranianos e intraspínicos não especificados	1	1.00%
Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas		
Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	7	7.00%
Tumores renais		
Nefroblastoma e outros tumores renais não-pélvicos	4	4.00%
Tumores hepáticos		0.00%
Hepatoblastoma	2	2.00%
Tumores de osso malignos		
Osteossarcomas	2	2.00%
Tecidos moles e outros sarcomas extraósseos		
Rabiomiossarcomas	10	10.00%
Outros sarcomas de tecidos moles especificados	1	1.00%
Sarcomas não especificados de tecidos moles	1	1.00%
Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas		
Tumores de células germinativas intracranianas e intra-espinhais	1	1.00%
Tumores malignos de células germinativas gonadais	2	2.00%
Outras neoplasias epiteliais malignas e melanomas malignos		

Carcinomas adrenocorticais	3	3.00%
Outros carcinomas não especificados	2	2.00%
Total	100	100%

SNC: Sistema Nervoso Central

A QT foi o tratamento mais utilizado, isolada (n=55; 55%) ou associada à outra terapia (n=41; 41%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência do tratamento realizado pelos pacientes atendidos pelo dentista (n=100).

Tratamento	N	%
QT	55	55.00%
QT + RxT	9	9.00%
QT + RxT + cirurgia	8	8.00%
QT + RxT + TMO	2	2.00%
QT + cirurgia	17	17.00%
QT + TMO	5	5.00%
RxT	1	1.00%
RxT + cirurgia	1	1.00%
Cirurgia	2	2.00%
Total	100	100%

QT: quimioterapia; RxT: radioterapia; TMO: transplante de medula óssea

As alterações orais detectadas ao exame clínico odontológico são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, divididas por gênero e faixa etária e pelo tratamento antineoplásico que o paciente recebeu, respectivamente. Oitenta e seis (86%) pacientes apresentavam alguma manifestação oral e 7 (7%) não permitiram o exame. A alteração mais prevalente foi o ressecamento labial (n=43; 43%), seguida de mucosite (n=34; 34%) e cárie (n=33; 33%). Alguns deles possuíam mais de uma alteração (somatório maior de 100%). Não foi diagnosticada alteração bucal em 7 (7%) pacientes. A porcentagem de pacientes atendidos por ano é apresentada na Figura 1.

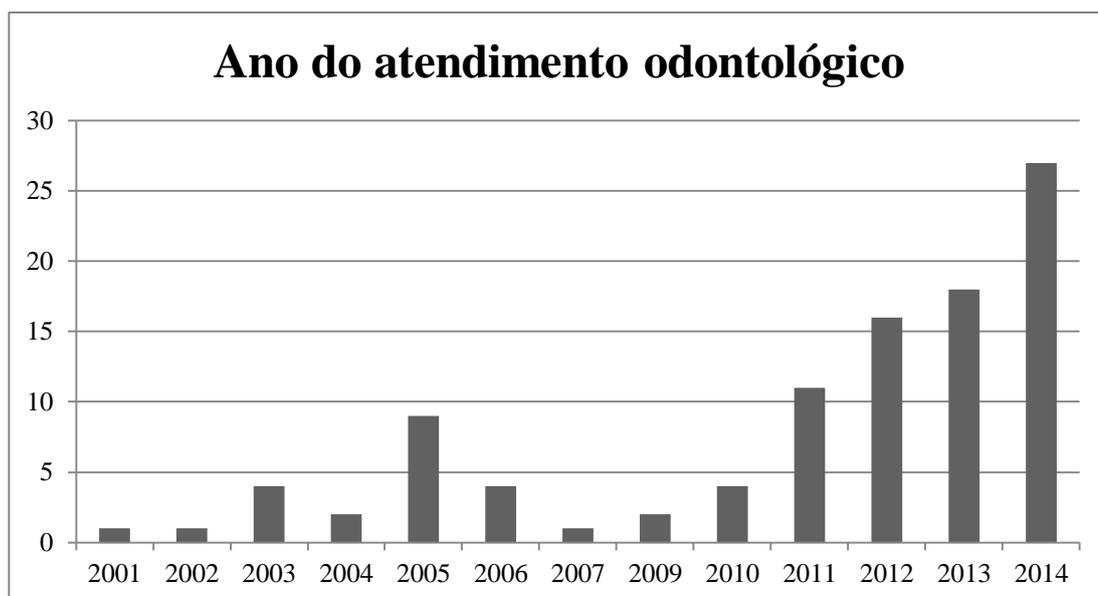


Figura 1 - Ano em que os pacientes foram atendidos pelo setor odontológico (n=100).

Tabela 3 – Frequência das alterações bucais diagnosticadas pelo dentista divididas por gênero e faixa etária (n=100).

Parâmetro	N	%	Gênero		Faixa etária				
			M	F	< 1	1-4	5-9	10-14	15-19
Manifestações orais									
Lábios ressecados	43	43%	22	21	0	18	12	12	1
Mucosite	34	34%	20	14	4	12	8	9	1
Lesão oral não especificada	24	24%	13	11	0	11	6	5	2
Lesão traumática	12	12%	5	7	1	6	2	2	1
Xerostomia	8	8%	3	5	0	1	2	4	1
Mucosa eritematosa	6	6%	2	4	0	4	0	1	1
Sangramento gengival	6	6%	1	5	0	3	2	1	0
Dor na boca	6	6%	3	3	0	2	2	2	0
Odinofagia	5	5%	3	2	0	1	1	3	0
Dor de dente	4	4%	1	3	0	3	1	0	0
Mordiscamento de mucosa	3	3%	2	1	0	1	1	1	0
Dor na gengiva	3	3%	1	2	0	2	0	1	0
Ardência bucal	2	2%	1	1	0	1	0	1	0
Alteração no paladar	1	1%	1	0	0	0	0	1	0
Descamação gengival	1	1%	0	1	0	0	0	1	0
Hipersensibilidade	1	1%	1	0	0	1	0	0	0
Halitose	1	1%	1	0	0	1	0	0	0
Alterações ligadas a dificuldade de Higiene oral									
Gengivite	9	9%	4	5	0	2	2	4	1
Placa dental	7	7%	5	2	0	1	1	3	2
Cálculo dental	2	2%	1	1	0	1	0	1	0
Saburra lingual	1	1%	0	1	0	0	0	1	0
Infecções									
Gengivoestomatite herpética	11	11%	8	3	0	3	4	3	1

Candidíase	9	9%	2	7	0	4	2	1	2	
Herpes labial recorrente	7	7%	5	2	0	2	3	2	0	
Abcesso dental	2	2%	1	1	0	0	2	0	0	
Queilite angular	1	1%	0	1	0	0	0	1	0	
Estomatite aftosa	1	1%	1	0	0	1	0	0	0	
Infecção viral não especificada	1	1%	1	0	0	1	0	0	0	
Fístula	1	1%	1	0	0	1	0	0	0	
Foco de infecção não especificado	1	1%	0	1	0	0	1	0	0	
Alteração da estrutura dentária										
Cárie	33	33%	20	13	0	12	10	9	1	
Alteração de cor	7	7%	1	6	0	4	1	2	0	
Fratura de coroa	3	3%	3	0	0	2	0	1	0	
Raiz residual	2	2%	2	0	0	0	0	1	1	
Necrose pulpar	2	2%	1	1	0	2	0	0	0	
Agenesia	1	1%	0	1	0	1	0	0	0	
Anquilose	1	1%	1	0	0	0	0	1	0	
Fatores relacionados a troca de dentição										
Exfoliação de decíduo	8	8%	3	5	0	3	3	2	0	
Edema na região dentária	8	8%	5	3	0	3	2	3	0	
Dentes em erupção	5	5%	3	2	2	2	0	1	0	
Capuz pericoronário	3	3%	1	2	0	1	1	1	0	
Não permitiram exame	7	7%	1	6	0	6	1	0	0	

M:masculino; F:feminino

Tabela 4 – Frequência de alterações orais dos pacientes atendidos pelo odontológico divididas por terapia antineoplásica (n=100).

Parâmetro	N	%	QT		QT + RxT		QT + RxT + cirurgia		QT + RxT + TMO		QT + cirurgia		QT + TMO		RxT + cirurgia	
Manifestações orais																
Lábios ressecados	43	43%	28	28%	0	0%	5	5%	2	2%	7	7%	1	1%	0	0%
Mucosite	34	34%	24	24%	1	1%	3	3%	1	1%	5	5%	0	0%	0	0%
Lesão oral não especificada	24	24%	19	19%	0	0%	0	0%	2	2%	2	2%	1	1%	0	0%
Lesão traumática	12	12%	8	8%	0	0%	0	0%	0	0%	2	2%	2	2%	0	0%
Xerostomia	8	8%	4	4%	1	1%	1	1%	0	0%	1	1%	1	1%	0	0%
Mucosa eritematosa	6	6%	4	4%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%
Sangramento gengival	6	6%	5	5%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Dor na boca	6	6%	3	3%	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%
Odinofagia	5	5%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%	2	2%	0	0%	0	0%
Dor de dente	4	4%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Mordiscamento de mucosa	3	3%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Dor na gengiva	3	3%	0	0%	1	1%	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Ardência bucal	2	2%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Alteração no paladar	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Descamação gengival	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Hipersensibilidade	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Halitose	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Alterações ligadas a dificuldade de Higiene oral																
Gengivite	9	9%	5	5%	3	3%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%
Placa dental	7	7%	3	3%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%
Cálculo	2	2%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%
Saburra lingual	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Infecções																
Gengivoestomatite herpética	11	11%	8	8%	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%

Candidíase	9	9%	5	5%	0	0%	0	0%	0	0%	3	3%	1	1%	0	0%
Herpes labial recorrente	7	7%	7	7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Abcesso dental	2	2%	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Queilite angular	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Estomatite aftosa	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Infecção viral não especificada	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Fístula	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Foco de infecção não especificado	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Alteração da estrutura dentária																
Cárie	33	33%	20	20%	3	3%	2	2%	1	1%	4	4%	2	2%	1	1%
Alteração da cor	7	7%	4	4%	1	1%	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Fratura de coroa	3	3%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Raiz residual	2	2%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Necrose pulpar	2	2%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Agenesia	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Anquilose	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Fatores relacionados a troca de dentição																
Exfoliação de decíduo	8	8%	6	6%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%
Edema na região dentária	8	8%	5	5%	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%
Dentes em erupção	5	5%	2	2%	1	1%	0	0%	0	0%	2	2%	0	0%	0	0%
Capuz pericoronário	3	3%	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%

QT: quimioterapia; RxT: radioterapia; TMO: transplante de medula óssea

Discussão

Evidências recentes reafirmam a necessidade de o dentista integrar a equipe multiprofissional de tratamento do câncer^(3, 4), principalmente o odontopediatra no campo do CIJ⁽¹²⁾. No presente estudo, das 201 crianças e adolescentes incluídas, apenas 100 foram atendidas pelo serviço odontológico na UOPECCAN-Cascavel, dessas 7% não permitiu a avaliação (Tabela 3). Esses últimos e os demais podem (ou não) terem recorrido à assistência odontológica externa. O dado positivo é que o número de atendimentos aumentou no decorrer dos anos (Figura 1), evidenciando um claro esforço enfatizado desde o século passado sobre a necessidade da avaliação prévia e do cuidado odontológico contínuo destes pacientes⁽¹³⁾, principalmente nos casos de debilidade orgânica sistêmica, pois as alterações bucais podem vir a piorar o quadro clínico^(3, 4). Além do mais, alterações bucais estavam presentes em 86% dos pacientes (Tabela 3 e 4), razão pela qual é essencial que a avaliação bucal ocorra por um profissional capacitado⁽¹⁴⁾.

Como já demonstrado⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, a leucemia linfóide aguda (LLA) foi a mais prevalente (Tabela 1) certamente se relaciona ao número expressivo de casos tratados por QT (Tabela 2). Por outro lado, a divergência acerca da frequência das demais neoplasias⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ (Tabela 1) se apoia na exclusão dos pacientes não assistidos pelo dentista no referido hospital. Considerando que a QT foi a mais implementada (Tabela 2), a qual é uma TA muito utilizada no tratamento do CIJ^(1, 18) os efeitos dela sobre a saúde bucal terão maior enfoque ao longo dessa discussão.

Vários estudos^(3, 4, 13, 19, 20, 21) confirmam o impacto negativo das complicações orais associadas à QT sobre a qualidade de vida dos sobreviventes de câncer na infância e apontam aumento do risco do desenvolvimento de outras doenças assim como do custo do tratamento⁽¹⁹⁾. Os prontuários avaliados registraram diversas alterações bucais desde fatores ligados ao efeito do tratamento, questões de higiene oral, infecções (bacterianas, fúngicas, virais e as de origem dentária), alterações em tecidos moles/dental, até achados clínicos relacionados à troca de dentição (Tabela 3). Paralelamente ao efeito dos agentes quimioterápicos, trauma local e/ou alterações da microbiota oral e o comprometimento do sistema imunológico^(1,7,10, 14, 22) podem predispor o desenvolvimento dessas alterações.

Somado a esse fato é notório que a QT é uma das principais causas de imunossupressão em função dos efeitos que exerce naquele sistema, cuja seletividade e severidade dependem da natureza e especificidade dos agentes utilizados⁽²²⁾. E, nesse contexto, a neutropenia (efeito adverso da TA) aumenta a vulnerabilidade dos pacientes a infecções oportunistas na cavidade oral^(2, 23). Apesar de que não foi avaliado a associação

entre essas duas condições, a presente pesquisa observou vários registros de infecções (Tabela 3), sendo as mais prevalentes: gengivoestomatite herpética (GEH), herpes labial recorrente (HR) e candidíase em 11%, 7% e 9% dos pacientes, respectivamente, as quais anteriormente foram reportadas em outros estudos^(3, 6, 7, 20). Já é esclarecido que infecções bucais podem interferir nos protocolos terapêuticos e piorar a condição sistêmica do paciente⁽²⁾. Oposto a achado anterior⁽²⁰⁾, a maior prevalência da GEH em comparação a HR pode ser explicada pelo maior número de pacientes abaixo de 5 anos (Tabela 3), fase em que a primeira delas ocorre muito mais comumente⁽²⁴⁾. A candidíase, por sua vez, embora registrada em baixa frequência (Tabela 3), é uma infecção fúngica preocupante visto a chance da septicemia pode levar ao óbito, e desses 60% dos casos, estão associados a infecções pré-existentes⁽²⁾. Tais doenças orais pré-existentes associadas aos efeitos da TA (perda de integridade da mucosa oral e/ou xerostomia) aumentam o risco às infecções⁽⁷⁾. Fica evidente a importância do CD na avaliação prévia ao início da TA para investigação de infecções bucais que possam comprometer ainda mais o estado sistêmico do indivíduo.

A mucosite, debilitante complicação da QT em altas doses, da RxT de cabeça e pescoço e/ou TMO⁽²⁵⁾, foi pouco prevalente neste estudo (34%) (Tabela 3). Tal resultado, todavia, parece não refletir a realidade, pois os registros de “lesão oral” que não estava especificada (24%) e os de “mucosa eritematosa” (6%) encontrados podem ter subestimado sua frequência. Outros estudos a identificam como uma das mais prevalentes alterações bucais causadas pelas TA em pacientes com CIJ^(2, 6, 7). Acredita-se que a QT cause a destruição das células basais do epitélio bucal e o aparecimento dos sintomas⁽⁶⁾. É clinicamente caracterizada pelo aparecimento de áreas avermelhadas de inflamação que podem progredir para ulcerações, sangramento e edema, levando o paciente a sentir intensa dor, desconforto e disfagia, distúrbios do sono, dificuldade de alimentação, má higiene oral e, conseqüentemente, piora na qualidade de vida e debilitação sistêmica^(2, 6). Considerando então a magnitude desses efeitos e a dificuldade do diagnóstico dessas manifestações, impõe-se a criação de protocolos que direcionem a investigação e o correto diagnóstico dessa condição.

Também efeito frequente da QT^(8, 26), a xerostomia foi observada em apenas 8% dos pacientes, resultado possivelmente relacionado à faixa etária mais acometida (os maiores de 5 anos) (Tabela 3), visto que os menores podem apresentar certa dificuldade em demonstrar as sensações relacionadas ao quadro clínico. Além disso, a ausência de informações acerca do método de diagnóstico empregado podem ter super ou subestimado essa manifestação⁽²⁷⁾. E, ainda que em pequeno número de casos e apesar de sua característica transitória, a xerostomia não deve ser preterida frente sua grave repercussão no câncer avançado⁽²⁸⁾. Também, outras

manifestações relacionadas a essa condição foram relatadas, como por exemplo: odonofagia (5%), ardência bucal (2%), alteração no paladar (1%), hipersensibilidade (1%) e halitose (1%), as quais foram anteriormente apresentadas na literatura^(6, 7). Assim, a função salivar e as sensações subjetivas do paciente devem ser igualmente investigadas.

Paralelamente a essa manifestação, o ressecamento labial foi observado em 43% dos pacientes (Tabela 3), o qual pode estar ligado à facilidade em detecção pelo dentista, paciente e seus responsáveis. Embora estudo anterior⁽²⁰⁾ o tenha observado em quase 94% dos pacientes, esta parece não ser causada exclusivamente pela TA, pois o quadro também envolve condições climáticas da região geográfica e a ingestão de água, entre outros.

Das alterações na estrutura dentária, a lesão de cárie foi a mais prevalente e os focos de infecção (raiz residual, necrose pulpar, fístula e abscesso) encontrados se relacionam a sua progressão (Tabela 3). Mas, por tratar-se de um estudo retrospectivo e pela ausência de avaliação odontológica prévia a TA, qualquer comentário acerca da razão de sua ocorrência seria impróprio^(4, 29, 30). Deste modo, por acrescentar fatores debilitantes, toda e qualquer repercussão clínica da cárie e sua associação com os fatores relacionados a TA, como a xerostomia, dificuldade de higiene oral, alteração no paladar, mudança na dieta (mais macia) devem ser controlados pelo dentista⁽¹⁾.

O conjunto de manifestações mencionadas até aqui possivelmente se relacionam a dor (boca, gengiva ou dentes) relatada pelos pacientes (13%) (Tabela 3)^(6, 7). Os sinais de higiene oral (HO) deficiente (presença de placa dental, gengivite, sangramento gengival, tártaro e saburra lingual) (Tabela 3) detectados reforçam a necessidade das orientações em saúde bucal para minimizar os danos provenientes do tratamento oncológico durante o período de internação⁽¹⁾. Por exemplo, a boa HO reduz o risco de mucosite, febre e/ou bacteremia⁽³¹⁾, assim como o tratamento periodontal nos intervalos entre os ciclos de quimioterapia reduz a neutropenia febril nos cursos subsequentes dela⁽³²⁾. Deve-se, inclusive, registrar a ocorrência de dentes decíduos em esfoliação e permanentes em erupção e reforçar a HO nesses locais para impedir ou mesmo minimizar o aparecimento de alterações periodontais (inflamação, edema, dor e sangramento) relacionadas ao acúmulo de placa tanto quanto de focos de infecção que podem piorar a condição sistêmica do paciente^(1, 3). Ademais, é urgente o emprego de protocolos clínicos e de índices de HO (IHOS, por exemplo), entre outros, que facilitarão a condução de estudos retrospectivos e a determinação de resultados de prevalência mais consistentes do que aqueles limitados pelos dados imprecisos obtidos em avaliações subjetivas.

Outro ponto do atendimento odontológico em questão é a avaliação e o seguimento do paciente a longo prazo com respeito ao desenvolvimento de anomalias dentárias⁽³³⁾, uma vez que a QT pode afetar a odontogênese⁽¹⁾. Apesar de apenas dois pacientes com 5 e 12 anos no momento da avaliação terem apresentado agenesia e anquilose, respectivamente, e alteração na cor da estrutura dentária em 7% dos pacientes^(4, 29), demais alterações, como microdontia, macrodontia, mal-formação da coroa e/ou raiz, apicificação prematura, dentes não erupcionados e taurodontismo podem ocorrer^(26,33,34) evidenciando a importância do acompanhamento a longo prazo desses pacientes.

Por fim, é evidente que a intervenção odontológica pode auxiliar na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das alterações bucais causadas pela TA, bem como é de fundamental importância à avaliação prévia ao início da mesma^(14, 25, 35). Com isso minimizar-se-ia o desconforto, aumentar-se-ia a adesão ao tratamento, o que contribui para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos⁽²¹⁾.

Conclusão

Dos 201 pacientes com CIJ, menos da metade (100 indivíduos) foi atendido pelo serviço odontológico no respectivo hospital, e 86 apresentavam alguma manifestação bucal. A maior parte dos pacientes era leucêmico e a maioria foi tratada com quimioterapia. As manifestações bucais mais prevalentes foram lábios ressecados, mucosite e cárie.

Referências Bibliográficas

1. Barbosa AM, Ribeiro DM, Caldo-Teixeira AS. Conhecimentos e práticas em saúde bucal com crianças hospitalizadas com câncer. *Ciencia & saude coletiva*. 2010;15:1113-22.
2. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGdC, Falabella MEV, Assis NMdSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciencia & saude coletiva*. 2010;15:1085-94.
3. Velten DB, Zandonade E, de Barros Miotto MHM. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC oral health*. 2016; Oct.16(1):107.
4. Cetiner D, Cetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Toygar Memikoglu TU, et al. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019. May;27(5):1891-1899.
5. Peres P, Queiroz AMd, Moreira MR, Faquim JPdS, Ferrari MAMC. Odontopediatria aplicada ao câncer infantil: manifestações clínicas e protocolos de atendimento. *Journal of Management and Primary Health Care*. 2013;4(3):191-9.
6. Hanna LMO, Botti M, Araujo RJG, Damasceno JM, Mayhew ASB, de Andrade GC. Oral Manifestations and Salivary pH Changes in Children undergoing Antineoplastic Therapy. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2016;16(1):403-10.
7. Albano LOPES I, Nunes NOGUEIRA D, Albano LOPES I. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2012;12(1):113-19.
8. de Oliveira MC, Borges TS, Miguens SA, Gassen HT, Fontanella VC. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for leukemia. *Stomatos*. 2016;22(43).
9. Kamasaki Y, Satoh K, Nishiguchi M, Hoshino T, Fujiwara T. Acute oral complications in a pediatric patient with acute lymphoid leukemia. *Pediatrics International*. 2016;58(6):484-7.
10. INCA INDC. Tipos de câncer: Câncer infantojuvenil. 2019.
11. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
12. Dentistry AAoP. Dental management of pediatric patients receiving immunosuppressive therapy and/or radiation therapy. *Clinical guidelines reference manual*. 2018;40:392-400.
13. Fayle SA, Duggal MS, Williams SA. Oral problems and the dentist's role in the management of paediatric oncology patients. *Dental update*. 1992;19(4):152-6, 158-9.
14. Hong CH, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(10):3949-67.

15. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(2):83-103.
16. Zouain-Figueiredo GP, Zandonade E, Amorim MHC, Figueiredo LZ, Binda LA. Perfil epidemiológico dos casos novos de câncer infanto-juvenil em hospital de referência no Espírito Santo, Brasil, de 1986 a 2010. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*. 2016;17(4):109-20.
17. Ortega-Garcia J, López-Hernández F, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez E, Sánchez A, Bermúdez-Cortés M, et al. Analysis of small areas of paediatric cancer in the municipality of Murcia (Spain). *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2016;84(3):154-62.
18. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014;6(1):e81-90.
19. Busenhardt DM, Erb J, Rigakos G, Eliades T, Papageorgiou SN. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: a systematic review with meta-analysis. *Oral oncology*. 2018;83:64-72.
20. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez MdS, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ad. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2010;34(3):275-9.
21. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, Datta AG. Prevalence of oral complications occurring in a population of pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2017;10(2):166-171.
22. Allen UD. Management of infections in the immunocompromised child: General principles. *LymphoSign Journal*. 2016;3(3):87-98.
23. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *The lancet oncology*. 2003;4(10):595-604.
24. Aslanova M, Zito PM. Herpetic Gingivostomatitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
25. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R-J, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(10):3969-83.
26. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, et al. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(6):383-92.
27. Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERd, Nascimento GG, Costa FdS, Thomson WM, et al. How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Brazilian dental journal*. 2018;29(6):606-18.
28. Fleming M, Craigs CL, Bennett MI. Palliative care assessment of dry mouth: what matters most to patients with advanced disease? *Supportive Care in Cancer*. 2020; 28:1121–1129.

29. Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(6):781-9.
30. Kung AYH, Zhang S, Zheng LW, Wong GHM, Chu CH. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: A pilot study. *Open Dentistry Journal.* 2015;9(1):21-30.
31. Borowski B, Benhamou E, Pico J, Laplanche A, Margainaud J, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology.* 1994;30(2):93-7.
32. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, Matsuura-Yoshimoto K, Yamabe K, Sugiura Y, et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Supportive care in cancer.* 2009;17(5):581-7.
33. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(3):208-15.
34. Kaste S, Hopkins K, Jones D, Crom D, Greenwald C, Santana V. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997;11(6):792.
35. Chaveli López B, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. 2011;3(1):e31-42.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa contribuiu com dados de pacientes com CIJ do Hospital UOPECCAN, os quais eram inexistentes. O Artigo 1 abordou os dados demográficos da população estudada e reforçou a importância da investigação dos fatores etiológicos, os quais foram relacionados a região geográfica em questão. O Artigo 2 reforçou a importância do dentista no atendimento desses pacientes, bem como abordou as manifestações orais presentes neles.

ANEXOS

Anexo 01: Cálculos da Sobrevida Global

	Tempo	Vivos	Ocorrências	Sobrevivência no tempo t	Sobrevivência até o tempo t	Estimação de risco	IC (95%)
Evento 1	1	191	10	0,9476	0,9476	0,0524	0,9161 a 0,9792
Evento 2	2	185	4	0,9784	0,9272	0,0216	0,8904 a 0,9639
Evento 3	3	184	1	0,9946	0,9221	0,0054	0,8843 a 0,9600
Evento 4	4	179	5	0,9721	0,8964	0,0279	0,8534 a 0,9394
Evento 5	5	177	2	0,9887	0,8862	0,0113	0,8415 a 0,9310
Evento 6	6	175	2	0,9886	0,8761	0,0114	0,8297 a 0,9225
Evento 7	7	173	2	0,9884	0,866	0,0116	0,8181 a 0,9139
Evento 8	8	169	2	0,9882	0,8557	0,0118	0,8063 a 0,9051
Evento 9	9	166	3	0,9819	0,8403	0,0181	0,7887 a 0,8918
Evento 10	10	165	1	0,9939	0,8352	0,0061	0,7830 a 0,8873
Evento 11	12	161	3	0,9814	0,8196	0,0186	0,7655 a 0,8737
Evento 12	13	159	2	0,9874	0,8093	0,0126	0,7540 a 0,8646
Evento 13	14	156	1	0,9936	0,8041	0,0064	0,7483 a 0,8599
Evento 14	15	156	0	1	0,8041	0	0,7483 a 0,8599
Evento 15	16	155	0	1	0,8041	0	0,7483 a 0,8599
Evento 16	17	153	0	1	0,8041	0	0,7483 a 0,8599
Evento 17	19	149	3	0,9799	0,7879	0,0201	0,7303 a 0,8456
Evento 18	20	145	2	0,9862	0,777	0,0138	0,7183 a 0,8358
Evento 19	21	142	3	0,9789	0,7606	0,0211	0,7002 a 0,8210
Evento 20	22	141	1	0,9929	0,7552	0,0071	0,6943 a 0,8161
Evento 21	23	141	0	1	0,7552	0	0,6943 a 0,8161

Evento 22	24	139	1	0,9928	0,7498	0,0072	0,6884 a 0,8112
Evento 23	25	136	2	0,9853	0,7388	0,0147	0,6764 a 0,8011
Evento 24	26	136	0	1	0,7388	0	0,6764 a 0,8011
Evento 25	27	135	0	1	0,7388	0	0,6764 a 0,8011
Evento 26	28	132	1	0,9924	0,7332	0,0076	0,6703 a 0,7960
Evento 27	29	132	0	1	0,7332	0	0,6703 a 0,7960
Evento 28	30	131	0	1	0,7332	0	0,6703 a 0,7960
Evento 29	31	129	1	0,9922	0,7275	0,0078	0,6642 a 0,7908
Evento 30	32	129	0	1	0,7275	0	0,6642 a 0,7908
Evento 31	33	127	0	1	0,7275	0	0,6642 a 0,7908
Evento 32	34	126	0	1	0,7275	0	0,6642 a 0,7908
Evento 33	36	124	0	1	0,7275	0	0,6642 a 0,7908
Evento 34	37	123	0	1	0,7275	0	0,6642 a 0,7908
Evento 35	39	120	2	0,9833	0,7154	0,0167	0,6509 a 0,7798
Evento 36	42	120	0	1	0,7154	0	0,6509 a 0,7798
Evento 37	43	119	0	1	0,7154	0	0,6509 a 0,7798
Evento 38	44	117	1	0,9915	0,7093	0,0085	0,6442 a 0,7743
Evento 39	47	114	1	0,9912	0,703	0,0088	0,6374 a 0,7686
Evento 40	48	113	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 41	49	112	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 42	50	110	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 43	51	109	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 44	52	107	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 45	53	106	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 46	55	104	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 47	56	101	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 48	57	98	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 49	58	97	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686

Evento 50	59	94	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Evento 51	60	91	0	1	0,703	0	0,6374 a 0,7686
Média	29,451	136,3333	1,0981				
Desvio padrão	17,957	26,6358	1,7692				

Anexo 02: Cálculos da Sobrevida livre de doença

	Tempo	Vivos	Ocorrências	Sobrevivência no tempo t	Sobrevivência até o tempo t	Estimação de risco	IC (95%)
Evento 1	1	128	2	0,9844	0,9844	0,0156	0,9629 a 1,0000
Evento 2	2	127	1	0,9921	0,9766	0,0079	0,9505 a 1,0000
Evento 3	3	126	1	0,9921	0,9689	0,0079	0,9388 a 0,9989
Evento 4	4	124	1	0,9919	0,9611	0,0081	0,9276 a 0,9945
Evento 5	5	121	3	0,9752	0,9372	0,0248	0,8951 a 0,9793
Evento 6	7	121	0	1	0,9372	0	0,8951 a 0,9793
Evento 7	8	120	0	1	0,9372	0	0,8951 a 0,9793
Evento 8	10	116	2	0,9828	0,9211	0,0172	0,8741 a 0,9680
Evento 9	11	115	1	0,9913	0,9131	0,0087	0,8639 a 0,9622
Evento 10	12	114	1	0,9912	0,9051	0,0088	0,8539 a 0,9562
Evento 11	14	111	2	0,982	0,8887	0,018	0,8338 a 0,9437
Evento 12	15	109	1	0,9908	0,8806	0,0092	0,8238 a 0,9373
Evento 13	16	109	0	1	0,8806	0	0,8238 a 0,9373
Evento 14	17	108	0	1	0,8806	0	0,8238 a 0,9373
Evento 15	18	105	2	0,981	0,8638	0,019	0,8036 a 0,9241
Evento 16	19	103	1	0,9903	0,8554	0,0097	0,7936 a 0,9173
Evento 17	20	100	1	0,99	0,8469	0,01	0,7834 a 0,9103
Evento 18	21	100	0	1	0,8469	0	0,7834 a 0,9103
Evento 19	22	97	0	1	0,8469	0	0,7834 a 0,9103
Evento 20	23	93	3	0,9677	0,8196	0,0323	0,7510 a 0,8881

Evento 21	24	91	1	0,989	0,8105	0,011	0,7405 a 0,8806
Evento 22	25	90	1	0,9889	0,8015	0,0111	0,7301 a 0,8730
Evento 23	26	89	0	1	0,8015	0	0,7301 a 0,8730
Evento 24	28	86	2	0,9767	0,7829	0,0233	0,7086 a 0,8572
Evento 25	30	83	1	0,988	0,7735	0,012	0,6978 a 0,8491
Evento 26	32	82	0	1	0,7735	0	0,6978 a 0,8491
Evento 27	33	79	1	0,9873	0,7637	0,0127	0,6866 a 0,8408
Evento 28	34	79	0	1	0,7637	0	0,6866 a 0,8408
Evento 29	39	76	0	1	0,7637	0	0,6866 a 0,8408
Evento 30	44	74	0	1	0,7637	0	0,6866 a 0,8408
Evento 31	45	72	1	0,9861	0,7531	0,0139	0,6743 a 0,8319
Evento 32	46	71	0	1	0,7531	0	0,6743 a 0,8319
Evento 33	48	68	0	1	0,7531	0	0,6743 a 0,8319
Evento 34	49	67	0	1	0,7531	0	0,6743 a 0,8319
Evento 35	51	64	1	0,9844	0,7413	0,0156	0,6604 a 0,8222
Evento 36	52	61	1	0,9836	0,7291	0,0164	0,6462 a 0,8121
Evento 37	53	57	1	0,9825	0,7164	0,0175	0,6311 a 0,8016
Evento 38	54	56	0	1	0,7164	0	0,6311 a 0,8016
Evento 39	55	55	0	1	0,7164	0	0,6311 a 0,8016
Evento 40	56	53	0	1	0,7163	0	0,6311 a 0,8016
Evento 41	57	52	0	1	0,7163	0	0,6311 a 0,8016
Evento 42	59	50	0	1	0,7163	0	0,6311 a 0,8016
Evento 43	60	48	0	1	0,7163	0	0,6311 a 0,8016
Média	29,0233	89,5349	0,7442				
Desvio padrão	18,562	24,7755	0,8477				

Anexo 03: Parecer do Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO RETROSPECTIVO DO CÂNCER INFANTIL NA REGIÃO DE CASCAVEL-PR EM UM PERÍODO DE 10 ANOS

Pesquisador: Maria Daniela Basso de Souza

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 88742818.8.0000.0107

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Oeste do Paraná/ UNIOESTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.958.385

Apresentação do Projeto:

Reapresentação

Objetivo da Pesquisa:

Reapresentação

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Reapresentação

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Reapresentação

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Agora foram anexados na Plataforma Brasil a Autorização da Instituição onde o estudo será desenvolvido. Falta o Termo de Compromisso para início da coleta dos dados somente após o parecer favorável do CEP/Unioeste.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Agora foram anexados na Plataforma Brasil a Autorização da Instituição onde o estudo será desenvolvido. Falta o Termo de Compromisso para início da coleta dos dados somente após o parecer favorável do CEP/Unioeste.

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.958.385

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1172869_E1.pdf	10/10/2018 12:28:58		Aceito
Outros	campo_de_estudo_pdf.pdf	10/10/2018 12:27:25	BRUNA CRISTINA LONGO	Aceito
Outros	declaracao_pesquisador.pdf	10/10/2018 12:27:07	BRUNA CRISTINA LONGO	Aceito
Outros	tamanho_amostrai.pdf	10/09/2018 10:02:17	BRUNA CRISTINA LONGO	Aceito
Folha de Rosto	folha_De_rosto1.pdf	29/05/2018 14:35:21	BRUNA CRISTINA LONGO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_oerto.pdf	28/05/2018 08:41:24	BRUNA CRISTINA LONGO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativadeAusenciaTCLE.docx	23/04/2018 10:19:19	Maria Daniela Basso de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Usodedadosemarquivo.docx	23/04/2018 10:17:06	Maria Daniela Basso de Souza	Aceito
Outros	Instrumentodecoletadados.pdf	23/04/2018 09:39:32	Maria Daniela Basso de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 11 de Outubro de 2018

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Anexo 04: Parecer no Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos do Hospital de Câncer de Cascavel UOPECCAN



HOSPITAL
UOPECCAN

**UNIÃO OESTE PARANAENSE DE ESTUDOS
E COMBATE AO CÂNCER - UOPECCAN**

Unidade Pública Estadual Lei nº 11.276/95 de 24/12/199
Unidade Pública Municipal Lei nº 2.304/92
Entidade Beneficente de Assistência Social na Área da Saúde.

PARECER CONSUBSTANCIADO – APROVADO

A Comissão para Análise de Projetos de Pesquisas (CAPP) da União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer - UOPECCAN vem através da sua Administração/Direção, autorizar a pesquisadora **Maria Daniela Basso de Souza** a desenvolver e coletar os dados do projeto de pesquisa **“Estudo Epidemiológico retrospectivo do câncer infanto-juvenil na região de Cascavel-Pr em um período de 15 anos”**, conforme deliberação da comissão na reunião do dia **30/09/2018**, ata nº **104/2018**.

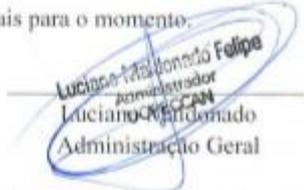
Informamos que a coleta de dados poderá ser iniciada somente após a apresentação do Parecer de Aprovação Emitido pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) ou CONEP (Conselho Nacional de Ética em Pesquisa) ao Centro de Estudos e do Parecer de Aprovação emitido pela CAPP ao setor de aplicação da pesquisa. Informamos também que o pesquisador só estará autorizado a usar os dados e publicar os resultados mediante apresentação escrita (virtual ou impressa) da versão final da pesquisa à comissão CAPP e obtenção do Termo de Autorização.

Caso necessário, a qualquer momento os pesquisadores poderão ter a autorização cancelada, se comprovada atividades que causem ou causarão algum prejuízo para esta instituição.

Ainda, o pesquisador assume todo e qualquer custo inerente a esta pesquisa.

Ao final do Projeto, a versão final do trabalho disponibilizada pelo Pesquisador irá para o arquivo da biblioteca da instituição.

Sem mais para o momento.



Luciano Antônio Felipa
Administrador
Luciano Antônio Felipa
Administração Geral



Taciane Stein da Silva Leal
Coordenação CAPP

Em nome da equipe de pesquisa do projeto, declaro que estou retirando o documento e que estamos cientes e nos comprometemos com as orientações acima citadas e com as determinações éticas da Resolução nº 466/2012 CNS/CONEP.

Anexo 05: Instruções para autores Revista de Saúde Pública (Artigo 1)

Manuscritos nos seguintes idiomas são aceitos: português, espanhol e inglês, Os artigos submetidos em português ou espanhol são traduzidos por nossa revista para inglês e publicados nos dois idiomas, Para artigos submetidos em inglês, não há tradução para o português,

O manuscrito original da pesquisa deve seguir a estrutura conhecida como IMRAD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto), Os manuscritos baseados em pesquisas qualitativas podem ter outros formatos, com Resultados e Discussão sendo aceitos na mesma seção, além de Considerações Finais e Conclusões, Outras categorias de manuscrito (revisões, comentários, etc.) devem seguir o formato de texto adequado a elas,

Os estudos devem ser apresentados para que qualquer pesquisador interessado possa reproduzir seus resultados, Para isso, recomendamos o uso das seguintes **recomendações** , de acordo com a categoria do artigo enviado:

- Checklist e fluxograma do **CONSORT** para testes controlados e randomizados;
- **Lista de** verificação e fluxograma **STARD** para estudos de precisão de diagnóstico;
- **Lista de** verificação e fluxograma **MOOSE** para meta-análises e revisão sistemática de estudos de observação;
- **Lista de** verificação e fluxograma **PRISMA** para revisões sistemáticas e metanálises;
- **Lista de** verificação **STROBE** para estudos de observação em epidemiologia;
- **Lista de** verificação do **RATS** para estudos qualitativos,

Os detalhes dos itens necessários para a apresentação do estudo são descritos de acordo com a categoria do artigo ,

Como forma de avaliar a ocorrência de plágio, todos os manuscritos recebidos são submetidos a um programa para detecção de similaridade de texto,

O ORCID do primeiro autor , assim como todos os demais co-autores, devem ser informados ao enviar os manuscritos, na carta de apresentação,

Categorias de artigos

a) Artigos originais

Inclua estudos observacionais, experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre a avaliação do

desempenho de testes de diagnóstico para triagem populacional, Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, design e metodologia usados, resultados, discussão e conclusões,

Eles também incluem ensaios teóricos (crítica e formulação de conhecimentos teóricos significativos) e artigos dedicados a apresentar e discutir aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública, Nesse caso, o texto deve ser organizado em tópicos para orientar o leitor em relação aos elementos essenciais do argumento desenvolvido,

Ferramentas de medição em pesquisa populacional

Os manuscritos que lidam com ferramentas de medição podem incluir aspectos relacionados ao desenvolvimento transcultural, avaliação e adaptação para uso em estudos populacionais, excluindo aqueles com aplicação clínica, que não atendem ao escopo do RSP,

Para manuscritos de medida, recomendamos a apresentação de uma apreciação detalhada do construto avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas subdimensões ocasionais, O desenvolvimento de uma nova ferramenta deve ser baseado em uma revisão da literatura, que possa identificar explicitamente a insuficiência de propostas anteriores e justificar a necessidade de uma nova ferramenta,

O texto a seguir deve ser detalhado: proposição, seleção e elaboração do item, bem como o emprego de estratégias para adequá-lo à definição do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas na pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais, etc.), ,), reuniões com painéis especializados, entre outros; o caminho traçado na definição de como medir itens e na realização de pré-testes, juntamente com seus conjuntos preliminares; e a avaliação da validade de face, conteúdo, critério, construto ou dimensional,

As análises de confiabilidade da ferramenta também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo medidas para consistência interna, confiabilidade teste-reteste ou concordância interobservador, Os autores devem expor o processo de seleção da ferramenta final e colocá-la em uma visão crítica e comparativa em relação a outras ferramentas destinadas a avaliar as mesmas ou semelhantes construções,

Para os manuscritos sobre a adaptação transcultural das ferramentas de medição, além de cumprir as recomendações acima mencionadas em geral, é necessário explicar o modelo teórico que norteia o processo, Os autores também devem justificar a escolha de uma determinada ferramenta de adaptação a um determinado contexto sociocultural, com base

em uma revisão da literatura, Por fim, devem indicar explicitamente como e quais foram as fases do modelo teórico de adaptação utilizadas no trabalho submetido à publicação, A ferramenta de medição deve ser incluída como anexo no artigo enviado,

Organização do manuscrito

Além das recomendações mencionadas , os autores devem verificar as seguintes instruções de formatação:

a) Artigo original

- Deve ter no máximo 3,500 palavras (excluindo resumo, tabela, figuras e referências),
- Número de tabelas e figuras: até 5,
- Número de referências: até 30,
- Resumo em formato estruturado com até 300 palavras,

b) Comunicação concisa - Relatórios curtos sobre descobertas que são de interesse para a saúde pública, mas que não incluem uma análise mais ampla ou uma discussão mais extensa, Sua apresentação deve seguir as normas exigidas para os artigos originais,

- Deve ter no máximo 1,500 palavras (excluindo resumo, tabelas, figuras e referências),
- Número de tabelas e figuras: uma tabela ou figura,
- Número de referências: até 5,
- Resumo em forma narrativa, com no máximo 100 palavras,

c) Artigo de revisão

- **Revisão sistemática e metanálise** - Através da síntese de resultados em estudos originais, quantitativos ou qualitativos, o objetivo é responder a uma pergunta específica, significativa para a saúde pública, Descreve detalhadamente o processo de busca de estudos originais, os critérios utilizados para selecionar os incluídos na revisão e os procedimentos empregados para sintetizar os resultados obtidos pelos estudos revisados, Consultar:
- **MOOSE**: lista de verificação e fluxograma para meta-análises e revisões sistemáticas de estudos observacionais;
- **PRISMA**: lista de verificação e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises,
- **Revisão narrativa ou crítica** - A **revisão** narrativa ou crítica tem caráter descritivo-discursivo e é dedicada a apresentar e discutir de forma abrangente temas de interesse científico no campo da saúde pública, Deve apresentar uma formulação clara de um objeto de interesse científico, argumentação lógica, crítica teórico-metodológica dos trabalhos consultados e uma síntese final, Deve ser elaborado por pesquisadores com

experiência no campo estudado ou especialistas de conhecimento reconhecido,

- Ele deve ter no máximo 4,000 palavras (excluindo resumo, tabelas, figuras e referências),
- Número de tabelas e figuras: até 5,
- Número de referências: sem limitação,
- Os resumos no formato estruturado devem ter até 300 palavras ou 150 palavras para os formatos narrativos,

d) Comentário - Eles visam incentivar a discussão, introduzir um debate e “alimentar” controvérsias sobre aspectos significativos da saúde pública, O texto deve ser organizado em tópicos ou subitens, A introdução deve destacar o assunto e seu significado, As referências mencionadas devem apoiar os principais aspectos cobertos pelo texto,

- Eles devem conter no máximo 2,000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências),
- Número de referências: até 30,
- Número de tabelas e figuras: até 5,
- Os resumos na forma narrativa devem ter no máximo 150 palavras,

Também publicamos Cartas ao Editor com até 600 palavras e no máximo 5 referências,

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO MANUSCRITO

Autoria

A noção de autoria baseia-se na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autor, no que diz respeito à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica, A contribuição de cada autor deve ser explicada em uma declaração específica para esse fim, Não se justifica a inclusão de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios mencionados,

Dados de identificação do autor (registro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato em que ele já está indexado nos bancos de dados e registrado no ORCID ,

Endereço correspondente: O nome e o endereço do autor responsável pela troca de cartas devem ser mencionados,

Instituição: Até três níveis institucionais de afiliação hierárquica podem ser incluídos (por exemplo: universidade, instituto, departamento),

Co-autores: identifique os co-autores do manuscrito por seus nomes, sobrenomes e instituições, de acordo com a ordem de autoria,

Suporte à pesquisa : Se a pesquisa foi subsidiada, o tipo de suporte, o nome da agência financiadora e o número respectivo do processo devem ser indicados,

Apresentação anterior: Se a pesquisa foi apresentada em uma reunião científica, o nome do evento, local e ano devem ser indicados,

Conflito de interesses

A confiabilidade do público no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem em parte de como os conflitos de interesses são gerenciados durante a redação, a revisão por pares e a tomada de decisões pelos editores,

Conflitos de interesses podem surgir quando autores, revisores ou editores têm interesses, visíveis ou não, que podem afetar a elaboração ou avaliação do manuscrito, O conflito de interesses pode ser pessoal, comercial, político, acadêmico ou financeiro,

Quando os autores enviam um manuscrito, eles são responsáveis por reconhecer e revelar conflitos financeiros ou outros que possam ter influenciado seu trabalho, Os autores devem indicar no manuscrito todo apoio financeiro dado ao trabalho ou outras conexões pessoais ou financeiras em relação à pesquisa, O revisor deve relatar aos editores qualquer conflito de interesses que possa afetar sua opinião sobre o manuscrito e, quando aplicável, deve declarar-se não qualificado para revisá-lo,

Se os autores não tiverem certeza do que pode ser considerado um potencial conflito de interesses, devem entrar em contato com o secretário editorial do RSP,

Declarações e documentos

De acordo com as diretrizes do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), alguns documentos e declarações dos autores são necessários para avaliar seus manuscritos, Leia a lista de documentos a seguir e, se aplicável, anexe os documentos ao processo, O momento em que cada documento é necessário varia

Documento	Quem deve assinar	Quando anexá-lo
a, <u>Carta de apresentação</u>	Todos os autores ou o primeiro assinam e inserem o <u>ORCID</u> de todos os autores informados na carta de apresentação,	Ao enviar
b, <u>Declaração de Responsabilidade por Agradecimentos</u>	Autor responsável	Após a aprovação

c, <u>Declaração de transferência de direitos autorais</u>	Todos os autores	Após a aprovação
--	------------------	------------------

a. Carta de apresentação

A carta de apresentação deve ser assinada por todos os autores ou pelo menos pelo primeiro autor, O ORCID de todos os autores deve ser informado na carta,

A carta de apresentação deve ter:

- Informações sobre os resultados do manuscrito e as conclusões e explicações mais importantes sobre seu significado para a saúde pública;
- Informações sobre a novidade do estudo e por que ele deve ser publicado nesta revista;
- Menção de até três artigos, se houver, publicados pelos autores na mesma linha de pesquisa do manuscrito;
- Atestado de envio exclusivo do manuscrito à RSP;
- Declaração de potencial conflito de interesses dos autores;
- Contribuição de cada autor ao manuscrito,

De acordo com os critérios de autoria do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), os autores devem cumprir todas as seguintes condições: (1) contribuir significativamente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados; (2) contribuir significativamente para elaborar elaborações ou para a revisão crítica do conteúdo; e (3) participar da aprovação da versão final do manuscrito,

No caso de grupos multicêntricos, ou se um grande número de autores desenvolveu o trabalho, o grupo deve indicar os indivíduos que aceitam responsabilidade direta pelo manuscrito, Esses indivíduos devem cumprir completamente os critérios de autoria acima mencionados, Nesse caso, os editores solicitarão as declarações necessárias ao enviar os manuscritos, O autor correspondente deve indicar claramente a maneira preferida de mencionar o nome do grupo e a identificação de seus membros, que serão listados no final do artigo,

Não compreendem autoria: aqueles que apenas adquiriram financiamento, coletaram dados ou realizaram uma supervisão geral do grupo de pesquisa,

b. Declaração de Responsabilidade por Agradecimentos

Os autores devem mencionar os nomes daqueles que, apesar de não atenderem aos requisitos de autoria, colaboraram com o trabalho, Será necessário explicar o motivo do

reconhecimento (por exemplo: consultoria científica, revisão crítica do manuscrito, coleta de dados, etc.), As pessoas mencionadas devem expressar sua permissão e o autor responsável deve anexar a Declaração de Responsabilidade por Agradecimentos, Também pode incluir o apoio logístico das instituições,

c. Declaração de transferência de direitos autorais

Todos os autores devem ler, assinar e enviar o documento transferindo direitos autorais, O artigo será autorizado para publicação somente quando este documento estiver na posse do RSP,

O documento de transferência de direitos autorais será solicitado após a aprovação do artigo,

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Título no idioma original do manuscrito

O título deve ser conciso e completo, contendo informações significativas que possam possibilitar a recuperação do artigo nas bases de dados, O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços, Se o manuscrito for submetido em inglês, também será necessário informar o título em português,

Título curto

É o título que aparecerá no cabeçalho do artigo, Ele deve conter o assunto com no máximo 45 caracteres,

Descritores

Para manuscritos escritos em português ou espanhol, os autores devem indicar de 3 a 10 descritores extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pela BVS / Bireme, Para o inglês, os autores devem usar o Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine (EUA), Se não forem encontrados descritores adequados ao tema do artigo, poderão ser indicadas palavras-chave,

Abstrato

O resumo deve ser escrito no idioma original do manuscrito, As especificações referentes ao tipo abstrato são descritas em cada uma das categorias de artigos, Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população estudada, local e ano de atuação, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões,

Estrutura de texto

Introdução - Deve ser breve, relatando o contexto e justificativa do estudo, apoiado em

referências adequadas ao objetivo do manuscrito, que devem estar claras no final desta seção,

Metodologia - É indispensável descrever claramente os procedimentos adotados, as variáveis analisadas (com sua respectiva definição, se necessário) e a hipótese a ser testada, A população, a amostra e as ferramentas de medição também devem ser descritas, apresentando, se possível, medidas de validade, É necessário indicar informações sobre coleta e processamento de dados, Devem ser incluídas referências devidas aos métodos e técnicas empregadas, incluindo métodos estatísticos; é essencial que novos métodos ou aqueles que foram substancialmente modificados sejam descritos, justificando as razões para empregá-lo e mencionando suas limitações, Os critérios éticos na pesquisa devem ser respeitados, Os autores devem explicar que a pesquisa foi conduzida de acordo com os padrões éticos e aprovada por um comitê de ética,

Resultados - É necessário apresentá-los em uma sequência lógica, começando com a descrição dos dados mais importantes, Tabelas e figuras devem ser restritas às necessárias para o argumento e a descrição dos dados no texto deve ser restrita às mais importantes, Os gráficos devem ser usados para destacar resultados significativos e resumir relações complexas, Os dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados nem repetidos ao longo do texto, Os resultados numéricos devem especificar o método estatístico usado na análise,

Discussão - Com base nos dados obtidos e nos resultados alcançados, aspectos novos e significativos observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e de teorias pré-existentes no campo, Argumentos e provas baseados em comunicação pessoal ou publicados em documentos restritos não podem ser usados como base para a argumentação do autor, A limitação do trabalho e suas implicações para pesquisas futuras devem ser descritas, É necessário incluir apenas hipóteses e generalizações baseadas nos dados do estudo, As *conclusões* devem encerrar esta seção, recuperando o objetivo do trabalho,

Referências

Lista: As referências devem ser normalizadas de acordo com o **estilo Vancouver - Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a periódicos biomédicos: Redação e edição para publicação biomédica**, listados de acordo com a ordem da aparição, Os títulos dos periódicos devem ser citados de forma abreviada, de acordo com o PubMed, Para publicações com até seis autores, todos devem ser citados; por mais de

seis, apenas os seis primeiros devem ser citados, seguidos pela expressão latina “et al.”, Sempre que possível, inclua o DOI do trabalho citado,

Exemplos:

artigos de jornal

Brüggemann OM, Osis MJD, Parpinelli MA, Apoio no nascimento: percepções de profissionais e acompanhantes escolhidos pela mulher, *Rev Saude Publica*, 2007; 41 (1): 44-52, <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000015>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S, Tumores malignos relacionados ao trabalho, In: Mendes R, coordenador, *Patologia do trabalho*, 2, ed, São Paulo: Atheneu; 2003, v,2, p, 990-1040,

Foley KM, Gelband H, editores, *Melhorando os cuidados paliativos para o câncer* Washington: National Academy Press; 2001 [citado em 2003 jul 13] Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149

Para outros exemplos, recomendamos consultar as normas (“Citing Medicine”) da National Library of Medicine, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed> ,

Citações no texto

É necessário que a referência seja indicada pelo seu número na lista, como um **expoente (sobrescrito)** antes da pontuação, sem parênteses, colchetes ou símbolos semelhantes, Nos casos em que o nome e o ano do autor são significativos, o número de referência deve ser digitado antes do nome do autor, Trabalhos de dois autores devem citar os dois autores conectados por “e”, Nos casos de múltiplos autores, cite apenas o primeiro autor, seguido de "et al.",

Exemplos:

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans e Stoddart⁹, que consideram a distribuição de renda, desenvolvimento social e reação individual nas determinações do processo saúde-doença,

Segundo Lima et al,⁹ (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral,

Tabelas

Devem ser apresentados no final do texto, após as referências, e numerados consecutivamente em algarismos arábicos, na mesma ordem em que foram mencionados

no texto, Cada tabela deve ter um título curto, Não use traços horizontais ou verticais internos, As notas explicativas devem ser inseridas no pé da mesa e não no título, Se houver uma tabela extraída de um trabalho publicado anteriormente, os autores deverão solicitar formalmente a autorização da revista que a publicou para sua reprodução, Para criar uma tabela legível, o número máximo é de 10 colunas, dependendo da quantidade de conteúdo em cada espaço, As notas nas tabelas devem ser indicadas por letras e sobrescritas,

Caixas

As caixas diferem das tabelas por conter texto em vez de dados numéricos, Devem ser apresentados no final do texto, após as referências, e numerados consecutivamente em algarismos arábicos, na mesma ordem em que foram mencionados no texto, Cada gráfico deve ter um título curto, As notas explicativas devem ser inseridas no pé da caixa e não no título, Se houver um gráfico extraído de um trabalho publicado anteriormente, os autores deverão solicitar formalmente a autorização da revista que o publicou para sua reprodução,

Figuras

Imagens (fotografia, desenhos, gráficos, etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, na mesma ordem em que foram mencionadas no texto e apresentadas após as tabelas, Eles também devem ter um título e legenda inseridos na parte inferior da figura, As figuras só serão aceitas para publicação se forem suficientemente claras e tiverem qualidade digital, preferencialmente em formato vetorial, Para o formato JPEG, a resolução mínima deve ser 300 dpi, Gráficos com linhas de grade não são aceitos e seus elementos (barras, círculos) não podem ter volume (3D), Se houver uma figura extraída de um trabalho publicado anteriormente, os autores deverão solicitar formalmente a autorização da revista que a publicou para sua reprodução,

Lista de verificação de envio

- 1, Nome e instituição afiliada de cada autor, incluindo e-mail e telefone,
- 2, Título do manuscrito, no idioma original do manuscrito, com até 90 caracteres, incluindo espaços entre as palavras,
- 3, Título resumido com 45 caracteres,
- 4, Texto apresentado em fonte Arial, tamanho 12, em Word ou em formatos semelhantes (doc, docx e rtf),

- 5, Resumo estruturado para trabalhos de pesquisa originais no idioma original do manuscrito,
- 6, Resumo narrativo para manuscritos que não sejam de pesquisa no idioma original do manuscrito,
- 7, Carta de apresentação, contendo responsabilidade de autoria assinada, Deve ser assinado por todos os autores ou pelo menos pelo primeiro autor e conter o ORCID de todos os autores,
- 8, Nome da agência de apoio e número (s) do (s) processo (s),
- 9, Referências normalizadas de acordo com o estilo Vancouver, apresentadas em ordem de citação, É necessário verificar se todas as referências estão citadas no texto,
- 10, Tabelas numeradas seqüencialmente, com título e notas, com no máximo 10 colunas,
- 11, Figura em formato vetorial em pdf, tif, jpeg ou bmp, com uma resolução mínima de 300 dpi, Os gráficos não devem ter linhas de grade nem volume,
- 12, As tabelas, caixas e figuras não devem exceder, no total, mais de cinco,

PROCESSO EDITORIAL

a) Avaliação

Pré-análise: o Editor Científico avalia os manuscritos com base em sua qualidade e relevância para o campo da saúde pública e decide se o manuscrito será selecionado para revisão por pares ou não,

Revisão por pares: se selecionado na pré-análise, o manuscrito é enviado a um dos Editores Associados registrados no sistema, de acordo com a respectiva área de especialização, O Editor Associado seleciona os revisores (dois) de acordo com sua área de especialização e envia o manuscrito para avaliação, Se o Editor Associado considerar que as opiniões recebidas são insuficientes para uma conclusão, ele / ela deve indicar outro (outro) revisor (es), Com base nas opiniões, o Editor Associado decide: recusá-lo, se o manuscrito tiver grandes deficiências; aceitá-lo; ou para permitir uma nova submissão e, nesse caso, ele / ela deve indicar em seus comentários as modificações importantes para possível reformulação e para reavaliação pelos revisores,

b) Revisão de redação científica

Para ser publicado, o manuscrito aprovado será editado por uma equipe que revisará a gramática, o estilo e a redação científica (clareza, concisão, objetividade e solidez), A RSP se reserva o direito de fazer alterações visando uma comunicação perfeita com os leitores, O autor responsável terá acesso a todas as alterações sugeridas até a última prova enviada,

c) Provas

O autor responsável pela correspondência receberá uma prova, em um arquivo de texto (doc, docx ou rtf), com observações e alterações feitas pela equipe de leitura técnica, O prazo para revisar a prova é de dois dias,

Caso haja dúvidas quanto a essa prova, a equipe editorial entrará em contato com o autor para revisar o texto, até que seja alcançada uma versão final,

Os artigos submetidos em português ou espanhol serão traduzidos para o inglês, Cerca de 20 dias após o término da prova do artigo, o RSP enviará a versão do artigo em inglês para apreciação do autor, Durante essa revisão, o autor deve prestar atenção a possíveis erros de interpretação, vocabulário de campo e, principalmente, à equivalência de conteúdo à versão original aprovada, O prazo para revisão da versão em inglês é de dois dias,

O RSP adota o sistema de publicação contínua, Portanto, a publicação é mais rápida: não depende de um conjunto de artigos para fechar uma edição, mas do processo individual de cada artigo, Por isso, pedimos aos autores que observem os prazos estipulados,

TAXAS DE PUBLICAÇÃO

Embora os periódicos recebam subsídios de instituições públicas, esse subsídio não é suficiente para mantê-los, Assim, cobrar taxas de publicação foi a alternativa encontrada para garantir os recursos necessários para produzir o RSP,

A RSP, em 2016, completou 50 anos de publicação e somente em 2012 começou a cobrar taxas por artigos, fato imperativo para garantir sua continuidade, especialmente permitindo que ela evolua com tecnologia mais avançada, que também exige maior qualidade e recursos tecnológicos,

As taxas cobradas são avaliadas anualmente, Portanto, para artigos enviados após 1º de julho de 2019, a taxa é de R \$ 2,400,00 para artigos originais, revisão e comentário, e R \$ 1,600,00 para comunicação breve,

O RSP fornece aos autores a documentação necessária para comprovar o pagamento da taxa pela contratação de instituições, programas de pós-graduação ou agências de fomento à pesquisa,

Após a aprovação do artigo, os autores devem aguardar o recebimento da fatura proforma com as informações sobre o pagamento da taxa,

a) MODELO DE CARTA DE CAPA

Cidade, _ [dia] _ do mês do ano,

Prezado Sr, Editor, *Revista de Saúde Pública*

[Informe as conclusões e conclusões mais importantes do manuscrito e explique seu significado para a saúde pública]

[Informe a novidade do estudo]

[Mencione, se houver, até três artigos publicados pelos autores na mesma linha de pesquisa que o manuscrito]

Assim, enviamos para sua apreciação o trabalho “_____ [título] _____”, que se encaixa nas áreas de interesse da RSP, A revista foi escolhida [justifique a escolha da publicação do manuscrito],

Contribuição dos autores (exemplo): delineamento, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho: autor 1; interpretação dos resultados e redação do manuscrito: autor 2, Ambos os autores aprovaram a versão final submetida,

Certifico que este manuscrito representa um trabalho original e que ele, ou outro trabalho com conteúdo substancialmente semelhante por mim, não foi publicado, em partes ou completamente, nem está sendo considerado para publicação em outra revista, seja impressa ou digital publicações,

Os autores declaram não haver conflito de interesses, (Se houver um conflito, explique-o),

Nome completo do primeiro autor + assinatura + ORCID

Nome completo do segundo autor + ORCID

b) DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE PELOS AGRADECIMENTOS

Eu, (nome completo do autor responsável pela submissão), autor do manuscrito nomeado (título completo do artigo):

- Certifique-se de que todas as pessoas que contribuíram substancialmente para a elaboração deste manuscrito, mas que não se enquadravam nos critérios de autoria, são citadas juntamente com suas contribuições específicas em Agradecimentos no manuscrito,
- Certifique-se de que todas as pessoas mencionadas nos Agradecimentos tenham fornecido a devida permissão por escrito,

_____/_____/_____

DATA NOME E ASSINATURA

c) DECLARAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS

Concordo que todos os direitos autorais referentes ao manuscrito [TÍTULO], aprovados para publicação na Revista de Saúde Pública, serão de propriedade exclusiva da Faculdade de Saúde Pública, sendo permitida sua reprodução completa ou parcial em qualquer outro meio de publicação, impresso ou digital, desde que citada a fonte, conferindo o devido crédito à Revista de Saúde Pública,

Autores:

Local, data NOME COMPLETO + Assinatura

Local, data NOME COMPLETO + Assinatura

Anexo 06: Instructions to authors - Brazilian Oral Research (Artigo 2)

Presentation of the manuscript

The manuscript text should be written in English and provided in a digital file compatible with “Microsoft Word” (in DOC, DOCX, or RTF format),

All figures (including those in layouts/combinations) must be provided in individual and separate files, according to recommendations described under the specific topic, Photographs, micrographs, and radiographs should be provided in TIFF format, according to the recommendations described under the specific topic,

Charts, drawings, layouts, and other vector illustrations must be provided in a PDF format individually in separate files, according to the recommendations described under the specific topic,

Video files may be submitted as per the specifications, including the author’s anonymity (for purposes of evaluation) and respect for the patient’s rights,

Important: ScholarOne™ allows upload of a set of files up to 10 MB, In case the video file exceeds this size, it is possible to leave information about the link to access the video, The use of patients’ initials, names, and/or registry numbers is prohibited in the reproduction of clinical documentation, The identification of patients is prohibited, An informed consent statement, signed by the patient, concerning the use of his/her image should be provided by the author(s) when requested by **BOR**, The Copyright legislation in force must be respected and the source cited when the manuscript reproduces any previously published material (including texts, charts, tables, figures, or any other materials),

Title page (compulsory data)

- This must indicate the specialty* or research field focused on in the manuscript,

*Anatomy; Basic Implantodontology and Biomaterials; Behavioral Sciences; Biochemistry; Cariology; Community Dental Health; Craniofacial Biology; Dental Materials; Dentistry; Endodontic Therapy; Forensic Dentistry; Geriatric Dentistry; Imaginology; Immunology; Implantodontology – Prosthetics; Implantodontology – Surgical; Infection Control; Microbiology; Mouth and Jaw Surgery; Occlusion; Oral Pathology; Orthodontics; Orthopedics; Pediatric Dentistry; Periodontics; Pharmacology; Physiology; Prosthesis; Pulp Biology; Social/Community Dentistry; Stomatology; Temporomandibular Joint Dysfunction,

- Informative and concise title, limited to a maximum of 110 characters, including spaces,
- Names of all authors written out in full, including respective telephone numbers and email addresses for correspondence, We recommend that authors collate the names present in the Cover Letter with the profile created in ScholarOne™, to avoid discrepancies,
- The participation of each author must be justified on a separate page, which should meet the authorship and co-authorship criteria adopted by the International Committee of Medical Journal Editors, available at <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
- Data of institutional/professional affiliation of all authors, including university (or other institution), college/program, department, city, state, and country, presented according to internal citation norms established by each author's institution, Verify that such affiliations are correctly entered in ScholarOne™,

Abstract: This should be presented as a single structured paragraph (but with no subdivisions into sections) containing the objective of the work, methodology, results, and conclusions, In the System if applicable, use the Special characters tool for special characters,

Keywords: Ranging from 3 (three) to 5 (five) main descriptors should be provided, chosen from the keywords registered at <http://decs.bvs.br/> or <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> (no synonyms will be accepted),

Main Text

Introduction: This should present the relevance of the study, and its connection with other published works in the same line of research or field, identifying its limitations and possible biases, The objective of the study should be concisely presented at the end of this section,

Methodology: All the features of the material pertinent to the research subject should be provided (*e.g.*, tissue samples or research subjects), The experimental, analytical, and statistical methods should be described in a concise manner, although in detail, sufficient to allow others to recreate the work, Data from manufacturers or suppliers of products, equipment, or software must be explicit when first mentioned in this section, as follows:

manufacturer's name, city, and country, The computer programs and statistical methods must also be specified, Unless the objective of the work is to compare products or specific systems, the trade names of techniques, as well as products, or scientific and clinical equipment should only be cited in the "Methodology" and "Acknowledgments" sections, according to each case, Generic names should be used in the remainder of the manuscript, including the title, Manuscripts containing radiographs, microradiographs, or SEM images, the following information must be included: radiation source, filters, and kV levels used, Manuscripts reporting studies on humans should include proof that the research was ethically conducted according to the Helsinki Declaration (*World Medical Association*, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), The approval protocol number issued by an Institutional Ethics Committee must be cited, Observational studies should follow the STROBE guidelines (<http://strobe-statement.org/>), and the check list must be submitted, Clinical Trials must be reported according to the CONSORT Statement standard protocol (<http://www.consort-statement.org/>); systematic reviews and meta-analysis must follow the PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>), or Cochrane protocol (<http://www.cochrane.org/>),

Clinical Trials

Clinical Trials according to the CONSORT guidelines, available at www.consort-statement.org, The clinical trial registration number and the research registration name will be published along with the article,

Manuscripts reporting studies performed on animals must also include proof that the research was conducted in an ethical manner, and the approval protocol number issued by an Institutional Ethics Committee should be cited, In case the research contains a gene registration, before submission, the new gene sequences must be included in a public database, and the access number should be provided to BOR, The authors may use the following databases:

- GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/submit>
- EMBL: <http://www.ebi.ac.uk/embl/Submission/index.html>
- DDBJ: <http://www.ddbj.nig.ac.jp>

Manuscript submissions including microarray data must include the information recommended by the MIAME guidelines (Minimum Information About a Microarray Experiment: <http://www.mged.org/index.html>) and/or itemize how the experimental details were submitted to a publicly available database, such as:

- ArrayExpress: <http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>
- GEO: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>

Results: These should be presented in the same order as the experiment was performed, as described under the "Methodology" section, The most significant results should be described, Text, tables, and figures should not be repetitive, Statistically relevant results should be presented with enclosed corresponding p values,

Tables: These must be numbered and cited consecutively in the main text, in Arabic numerals, Tables must be submitted separately from the text in DOC, DOCX, or RTF

format,

Discussion: This must discuss the study results in relation to the work hypothesis and relevant literature, It should describe the similarities and differences of the study in relation to similar studies found in literature, and provide explanations for the possible differences found, It must also identify the study's limitations and make suggestions for future research,

Conclusions: These must be presented in a concise manner and be strictly based on the results obtained in the research, Detailing of results, including numerical values, etc., must not be repeated,

Acknowledgments: Contributions by colleagues (technical assistance, critical comments, etc.) must be given, and any bond between authors and companies must be revealed, This section must describe the research funding source(s), including the corresponding process numbers,

Plagiarism

BOR employs a plagiarism detection system, When you send your manuscript to the journal it may be analyzed-not merely for the repetition of names/affiliations, but rather the sentences or texts used,

References: Only publications from peer-reviewed journals will be accepted as references, Unfinished manuscripts, dissertations, theses, or abstracts presented in congresses will not be accepted as references, References to books should be avoided,

Reference citations must be identified in the text with superscript Arabic numerals, The complete reference list must be presented after the "Acknowledgments" section, and the references must be numbered and presented in Vancouver Style in compliance with the guidelines provided by the International Committee of Medical Journal Editors, as presented in Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), The journal titles should be abbreviated according to the List of Journals Indexed in Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), The authors shall bear full responsibility for the accuracy of their references,

Spelling of scientific terms: When first mentioned in the main text, scientific names (binomials of microbiological, zoological, and botanical nomenclature) must be written out in full, as well as the names of chemical compounds and elements,

Units of measurement: These must be presented according to the International System of Units (<http://www.bipm.org> or <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/unidLegaisMed.asp>),

Footnotes on the main text: These must be indicated by asterisks and restricted to the bare minimum,

Figures: Photographs, microradiographs, and radiographs must be at least 10 cm wide,

have at least 500 dpi of resolution, and be provided in TIFF format, Charts, drawings, layouts, and other vector illustrations must be provided in a PDF format, All the figures must be submitted individually in separate files (not inserted into the text file), Figures must be numbered and consecutively cited in the main text in Arabic numerals, Figure legends should be inserted together at the end of the text, after the references,

Characteristics and layouts of types of manuscripts

Original Research

Limited to 30,000 characters including spaces (considering the introduction, methodology, results, discussion, conclusion, acknowledgments, tables, references, and figure legends), A maximum of 8 (eight) figures and 40 (forty) references will be accepted, The abstract can contain a maximum of 250 words,

Layout - Text Files

- Title Page
- Main text (30,000 characters including spaces)
- Abstract: a maximum of 250 words
- Keywords: 3 (three)-5 (five) main descriptors
- Introduction
- Methodology
- Results
- Discussion
- Conclusion
- Acknowledgments
- Tables
- References: maximum of 40 references
- Figure legends

Layout - Graphic Files

- Figures: a maximum of 8 (eight) figures, as described above,

Short Communication

Limited to 10,000 characters including spaces (considering the introduction, methodology, results, discussion, conclusion, acknowledgments, tables, references, and figure legends), A maximum of 2 (two) figures and 12 (twelve) references will be allowed, The abstract can contain a maximum of 100 words,

Layout - Text Files

- Title page
- Main text (10,000 characters including spaces)
- Abstract: a maximum of 100 words
- Descriptors: 3 (three)-5 (five) main descriptors
- Introduction
- Methodology

- Results
- Discussion
- Conclusion
- Acknowledgments
- Tables
- References: a maximum of 12 references
- Figure legends

Layout- Graphic Files

- Figures: a maximum of 2 (two) figures, as described above,

Critical Review of Literature

The submission of this type of manuscript will be performed only by invitation of the BOR Publishing Commission, All manuscripts will be submitted to peer-review, This type of manuscript must have a descriptive and discursive content, focusing on a comprehensive presentation and discussion of important and innovative scientific issues, with a limit of 30,000 characters including spaces (considering the introduction, methodology, results, discussion, conclusion, acknowledgments, tables, references, and figure legends), It must include a clear presentation of the scientific object, logical argumentation, a methodological and theoretical critical analysis of the studies, and a summarized conclusion, A maximum of 6 (six) figures and 50 (fifty) references is permitted, The abstract must contain a maximum of 250 words,

Layout- Text Files

- Title page
- Main text (30,000 characters including spaces)
- Abstract: a maximum of 250 words
- Keywords: 3 (three)-5 (five) main descriptors
- Introduction
- Methodology
- Results
- Discussion
- Conclusion
- Acknowledgments
- Tables
- References: maximum of 50 references
- Figure legends

Layout - Graphic Files

- Figures: a maximum of 6 (six) figures, as described above,

Systematic Review and Meta-Analysis

While summarizing the results of original studies, quantitative or qualitative, this type of manuscript should answer a specific question, with a limit of 30,000 characters, including spaces, and follow the Cochrane format and style (www.cochrane.org), The manuscript must report, in detail, the process of the search and retrieval of the original works, the

selection criteria of the studies included in the review, and provide an abstract of the results obtained in the reviewed studies (with or without a meta-analysis approach), There is no limit to the number of references or figures, Tables and figures, if included, must present the features of the reviewed studies, the compared interventions, and the corresponding results, as well as those studies excluded from the review, Other tables and figures relevant to the review must be presented as previously described, The abstract can contain a maximum of 250 words,

Layout - Text Files

- Title page
- Main text (30,000 characters including spaces)
- Abstract: a maximum of 250 words
- Question formulation
- Location of the studies
- Critical Evaluation and Data Collection
- Data analysis and presentation
- Improvement
- Review update
- References: no limit on the number of references
- Tables

Layout - Graphic Files

- Figures: no limit on the number of figures

Letter to the Editor

Letters must include evidence to support an opinion of the author(s) about the scientific or editorial content of the BOR, and must be limited to 500 words, No figures or tables are permitted,

Copyright transfer agreement and responsibility statements

The manuscript submitted for publication must include the Copyright Transfer Agreement and the Responsibility Statements, available in the online system and mandatory,

CHECKLIST FOR INITIAL SUBMISSION

- Title Page file (in DOC, DOCX, or RTF format),
- Main text file (Main Document, manuscript), in DOC, DOCX, or RTF format,
- Tables, in DOC, DOCX, or RTF format,
- Declaration of interests and funding, submitted in a separate document and in a PDF format, (if applicable)
- Justification for participation of each author, provided in a separate document and in a PDF format,
- Photographs, microradiographs, and radiographs (10 cm

minimum width, 500 dpi minimum resolution) in TIFF format, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/pub/filespec-images/>)

- Charts, drawings, layouts, and other vector illustrations in a PDF format,
- Each figure should be submitted individually in separate files (not inserted in the text file),

Publication fees

Authors are not required to pay for the submission or review of articles,

EXAMPLES OF REFERENCES

Journals

Goracci C, Tavares AU, Fabianelli A, Monticelli F, Raffaelli O, Cardoso PC, et al, The adhesion between fiber posts and root canal walls: comparison between microtensile and push-out bond strength measurements, *Eur J Oral Sci*, 2004 Aug;112(4):353-61,

Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA, Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence, *Pediatrics*, 2005;115(2 Suppl):519-617, doi:10.1542/peds.2004-1441,

Usunoff KG, Itzev DE, Rolfs A, Schmitt O, Wree A, Nitric oxide synthase-containing neurons in the amygdaloid nuclear complex of the rat, *Anat Embryol (Berl)*, 2006 Oct 27, Epub ahead of print, doi: 10.1007/s00429-006-0134-9

Walsh B, Steiner A, Pickering RM, Ward-Basu J, Economic evaluation of nurse led intermediate care versus standard care for post-acute medical patients: cost minimisation analysis of data from a randomised controlled trial, *BMJ*, 2005 Mar 26;330(7493):699, Epub 2005 Mar 9,

Papers with Title and Text in Languages Other Than English

Li YJ, He X, Liu LN, Lan YY, Wang AM, Wang YL, [Studies on chemical constituents in herb of *Polygonum orientale*], *Zhongguo Ahong Yao Za Zhi*, 2005 Mar;30(6):444-6, Chinese,

Supplements or Special Editions

Pucca Junior GA, Lucena EHG, Cawahisa PT, Financing national policy on oral health in Brazil in the context of the Unified Health System, *Braz Oral Res*, 2010 Aug;24 Spec Iss 1:26-32,

Online Journals

Barata RB, Ribeiro MCSA, De Sordi M, Desigualdades sociais e homicídios na cidade de São Paulo, *Rev Bras Epidemiol*, 2008; 11(1):3-13 [cited 2008 Feb 23], Available