UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

PABLIANE MATIAS LORDELO MARINHO

Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama

RIBEIRÃO PRETO
2020

PABLIANE MATIAS LORDELO MARINHO

Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: O cuidar de adultos e idosos

Orientadora: Profa. Dra. Namie Okino Sawada

RIBEIRÃO PRETO
2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Marinho, Pabliane Matias Lordelo
Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama. Ribeirão Preto, 2020.
166 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.
Orientador: Namie Okino Sawada

1. Mucosite oral. 2. Quimioterapia. 3.Qualidade de vida. 4.Câncer de mama.

MARINHO, Pabliane Matias Lordelo

Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovada em 14 de fevereiro de 2020

Presidente	Assinatura
Profa. Dra. Namie Okino Sawada Instituição: EERP / USP	Namie Okino Sawada Presidente da Comissão Julgadora

Comissão Julgadora	Assinaturas
Profa. Dra. Helena Megumi Sonobe Instituição: EERP / USP	Helena Megumi Sonobe
Profa. Dra. Simone Yuriko Kameo Instituição: UFS	Simone Yuriko Kameo
Profa. Dra. Silvana Maria Coêlho Fava Instituição: UNIFAL	Silvana Maria Coêlho Leite Fava

DEDICATÓRIA

A Deus. Porque d'Ele, por Ele, para Ele são todas as coisas. Pela sua infinita misericórdia em minha vida, por permitir meu crescimento espiritual, pessoal e profissional.

A meu marido Ricardo, meu amor e amigo; um ser humano incrível. Sem você não sonharia este sonho. Sem você não seria quem sou hoje, pessoal e profissionalmente.

À minha mãe Laura, que nunca mediu esforços para minha evolução. Por seu exemplo de mulher e profissional.

Aos meus sogros Maria do Socorro e João (*in memorian*), pelas palavras de sabedoria, incentivo e pelas infinitas orações.

A meu irmão Pablo, às cunhadas Mariana e Joina e ao cunhado Fernando que, distantes ou próximos, sempre estiveram ao meu lado.

A meu sobrinho Bernardo, sua vida alegra meu coração.

Aos tios, tias, primas e primos que torceram para meu crescimento.

Aos que adotei como família, vocês também são importantes na minha construção diária.

Aos amigos e amigas pelo que são e o que representam.

Muitíssimo obrigada!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Namie Okino Sawada, que muito me ensinou sobre qualidade de vida e contribuiu para meu crescimento profissional e pessoal.

Às Profa. Dra. Simone Yuriko Kameo, Profa. Dra. Helena Megumi Sonobe, Profa. Dra. Thaís de Oliveira Gozzo e Profa. Dra. Silvana Maria Coêlho Leite Fava por me incentivarem a romper os limites.

Às equipes de enfermagem e demais profissionais do Centro de Oncologia Oswaldo Leite, Clínica Onco Hematos e Núcleo de Oncologia de Sergipe.

A todos os professores, funcionários e colegas da EERP – USP.

Às amigas Diana, Simonize e Aryella, por serem irmãs, confidentes, ouvintes e por contribuíram nas inúmeras revisões e atualizações.

À Anne Kettley, por ter aberto portas e me acolhido nos meus primeiros passos nessa caminhada. **À Letícia Marcorin**, por também ter me acolhido nas idas e vindas à Ribeirão Preto.

Às participantes deste estudo que me ensinaram sobre força e resiliência.

“Viver é melhor que sonhar.” (Belchior)

RESUMO

MARINHO, P. M. L. **Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama.** 2020. 166f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

O câncer de mama é uma doença tanto com impacto na morbimortalidade quanto na qualidade de vida de mulheres no Brasil e no mundo. A modalidade sistêmica mais utilizada para tratá-lo é a quimioterapia, que pretende ou eliminar o tumor ou reduzi-lo para intervenções cirúrgicas conservadoras como parte dos cuidados paliativos. A quimioterapia apresenta eventos adversos associados, entre eles, a mucosite oral. Sua incidência variada e dependente de fatores do próprio paciente ou do tratamento produz consequências importantes físicas, emocionais, sociais, econômicas e para a manutenção do tratamento. Todas essas repercussões afetam a qualidade de vida relacionada à saúde de maneira diversificada, visto que este é um fenômeno subjetivo ou multidimensional. Objetivo: avaliar a mucosite oral por quimioterapia e a qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com câncer de mama. Método: Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, no qual três instrumentos (caracterização das participantes, QLQ-C30 e QLQ-BR23) foram aplicados no início, na metade e fim do tratamento. Concomitantemente, avaliou-se cavidade oral e dados do prontuário. Resultados: entre as 140 participantes prevaleceram mulheres pardas, média de 50, 40 anos (DP = 11,76), em união estável, com média de 2,37 filhos, com média de 8,66 anos de estudo (DP = 4,86), com renda menor de um salário mínimo (58,57%), proveniente de uma fonte de renda fixa, procediam, predominantemente, do Leste Sergipano (68,57%). Entre os comportamentos e hábitos de vida, declararam ser católicas (65,71%); inatividade física (55%), sobrepeso (35%) e obesidade (30%) predominaram, assim como, não-tabagismo (83,59%) e não-etilismo (83,57%). Quanto à clínica e terapêutica, observou-se que iniciaram o tratamento com a média de idade de 50 anos, apresentaram menarca tardia (62,13%), a minoria apresentou outra comorbidade, a maioria realizou tratamento em instituição pública, prevaleceram Carcinoma Ductal Invasivo (86%), estadios IIb e IIIa (25% ambos), Luminal B (38,5%), tratamento neoadjuvante (61%), esquema com adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel (44%). Sobre as condições orais, na amostra houve oscilação na integridade da gengiva, lábios, mucosa oral, aspecto da língua, xerostomia, hábitos de higiene. Na avaliação da mucosite oral, a incidência total durante o estudo foi de 85,71%, entre os momentos, predominou grau I (Momento 2 40% e Momento 3 42,1%) e a qualidade de vida relacionada à saúde geral entre o Momento 1 e 2 houve uma redução de 0,27% na média, e de 6,88% entre o Momento 2 e 3. Durante o estudo, os domínios e sintomas apresentaram oscilações apenas entre o, Momento 2 e 3. A associação entre mucosite oral e qualidade de vida relacionada à saúde foi inversa (β = - 13,44) pelo modelo de regressão linear múltipla. Conclusão: Os desfechos observados sugerem que as mulheres apresentaram semelhanças quanto aos aspectos clínicos e terapêuticos e diferenças quanto aos aspectos sociodemográficos. A incidência da mucosite oral foi maior e divergente quanto ao grau de severidade do que relatado na literatura. A qualidade de vida relacionada à saúde piorou ao longo do acompanhamento terapêutico.

Palavras-chave: mucosite oral. Qualidade de vida relacionada à saúde. Quimioterapia.

ABSTRACT

MARINHO, P. M. L. **Oral mucositis for chemotherapy and health-related quality of life of the women with breast cancer.** 2020. 166f. Thesis (Doctorate) – School of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Breast cancer is a disease that impacts morbidity mortality as well as the quality of life of women in Brazil and worldwide. The most widely used systemic modality to treat it is chemotherapy, which aims to either eliminate the tumor or shrink it for conservative surgery or as part of palliative care. Chemotherapy has adverse events associated, among them, oral mucositis. Its incidence is varied and dependent on the patient's or treatment factors and it produces important physical, emotional, social and economic consequences as well as for the maintenance of the treatment. All these repercussions affect health-related quality of life in a diversified manner, as this is a subjective or multidimensional phenomenon. Objective: To evaluate chemotherapy oral mucositis and HRQoL in women with breast cancer. Method: This was a prospective cohort study, in which three instruments (participant characterization, QLQ-C30 and QLQ-BR23) were applied at the beginning, middle and at the end of treatment. Concomitantly, the oral cavity and medical record data were evaluated. Results: with 140 participants. In the sample, brown-skinned women prevailed, an average of 50.40 years old (SD = 11.76), they were in a stable relationship, with an average of 2.37 children, with an average of 8.66 years of schooling (SD = 4.86), with an income lower than one minimum wage (58.57%), coming from a fixed income source, they came predominantly from Eastern Sergipe (68.57%). Among the behaviors and lifestyle habits, they declared to be Catholic (65.71%); the physical inactivity (55%), overweight (35%) and obesity (30%) predominated, as well as, non-smoking (83.59%) and non-alcoholism (83.57%). Regarding clinical and therapeutic, it was observed that they started treatment with a mean age of 50 years old, presented late menarche (62.13%), the minority had another comorbidity, most of them were treated in a public institution, prevailed Invasive Ductal Carcinoma (86%), stages IIb and IIIa (25% both), Luminal B (38.5%), neoadjuvant treatment (61%), whit Adriamycin, cyclophosphamide and paclitaxel (44%). Regarding oral conditions, in the sample, we had in the sample oscillation in the integrity of the gum, lips, oral mucosa, tongue aspect, xerostomia, and hygiene habits. In the evaluation of oral mucositis, the total incidence during the study was 85.71%, between the moments, grade I predominated (Moment 2 40% and Moment 3 42.1%) and the general health-related quality of life between Moment 1 and 2 there was a 0.27% reduction in average, and 6.88% between Moment 2 and 3. During the study, domains and symptoms fluctuated only between Moment 2 and 3. The association between oral mucositis and HRQoL was inverse (β = - 13.44) by the multiple linear regression model. Conclusion: The observed outcomes suggest that the women had similarities in clinical and therapeutic aspects and differences in sociodemographic aspects. The incidence of oral mucositis was higher and divergent regarding the degree of severity than what was reported in the literature. Health-related quality of life worsened during follow-up.

Keywords: mucositis. Quality of Life. Chemotherapy.

RESUMEN

MARINHO, P. M. L. **Mucositis oral para quimioterapia y calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres con cáncer de mama.** 2020. 166f. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermaría de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, 2020.

El cáncer de mama es una enfermedad con impacto en la morbi-mortalidad, tanto como en la calidad de vida de las mujeres en Brasil y en el mundo. La modalidad sistémica más utilizada para tratarlo es la quimioterapia, que pretende, o eliminar el tumor o reducirlo para intervenciones quirúrgicas conservadoras o como parte de cuidados paliativos. La quimioterapia presenta eventos adversos asociados, entre ellos, mucositis oral. Su incidencia es variada y dependiente de los factores del propio paciente o del tratamiento, produce importantes consecuencias físicas, emocionales, sociales, económicas y para la manutención del tratamiento. Todas estas repercusiones afectan la calidad de vida relacionada con la salud de manera diversificada, puesto que este es un fenómeno subjetivo o multidimensional. Objetivo: evaluar la mucositis oral por quimioterapia, y la CVRS en mujeres con cáncer de mama. Método: se trata de un estudio de cohorte prospectivo, en el que se aplicaron tres instrumentos (caracterización del participante, QLQ-C30 y QLQ-BR23) al comienzo, a la mitad y al final del tratamiento. Concomitantemente, se evaluaron la cavidad oral y los datos del prontuario. Resultados: entre las 140 participantes prevalecieron las mujeres pardas, con un promedio de 50,40 años (DE = 11,76), estaban en unión estable, con un promedio de 2,37 hijos, con un promedio de 8,66 años de escolaridad (DE = 4,86), con renta inferior al sueldo mínimo (58,57%), provenientes de una fuente de renta fija, venían, principalmente, del Este Sergipano (68,57%). Entre los comportamientos y hábitos de estilo de vida, declararon ser católica (65.71%); inactividad física (55%), sobrepeso (35%) y obesidad (30%) predominaron, así como, práctica baja de no-tabaquismo (83.59%) y no-etilismo (83.57%). Cuanto a la clínica y terapéutica, se observó que iniciaron el tratamiento con una edad media de 50 años, presentaron menarquia tardía (62.13%), la minoría presentó otra comorbilidad, la mayoría realizó tratamiento en una institución pública, prevaleció el Carcinoma Ductal Invasivo (86%), estadios IIb y IIIa (25% ambos), Luminal B (38.5%), tratamiento neoadyuvante (61%), esquema adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel (44%). En cuanto a las condiciones orales, en la muestra, tuvimos oscilación en la integridad de las encías, labios, mucosa oral, aspecto de la lengua, xerostomía, hábitos de higiene. En la evaluación de la mucositis oral, la incidencia total durante el estudio fue del 85,71%, entre los momentos, predominó el grado I (Momento 2 40% y Momento 3 42,1%) y la calidad de vida relacionada con la salud general entre el momento 1 y 2 hubo una reducción del 0.27% en la media, y el 6.88% entre los Momentos 2 y 3. Durante el estudio, los dominios y síntomas solo oscilaron entre los Momentos 2 y 3. La asociación entre la mucositis oral y la CVRS fue inversa (β = - 13,44) por el modelo de regresión linear múltiple. Conclusión: Los resultados observados sugieren que las mujeres presentaban similitudes en aspectos clínicos y terapéuticos y diferencias en aspectos sociodemográficos. La incidencia de mucositis oral fue mayor y divergente con respecto al grado de severidad que lo informado en la literatura. La calidad de vida relacionada con la salud empeoró a lo largo del seguimiento terapéutico.

Palabras clave: mucositis oral. Calidad de vida relacionada con la salud. Quimioterapia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas das participantes. Ribeirão Preto – SP, 2020. . 65

Tabela 2 – Hábitos (estilo de vida) das pacientes, no baseline. Ribeirão Preto – SP, 2020. 67

Tabela 3 – Informações clínicas e comorbidades, no baseline (Momento 1). Ribeirão Preto – SP, 2020. 68

Tabela 4 – Informações clínicas e terapêuticas das pacientes com câncer de mama, no baseline (Momento 1). Ribeirão Preto – SP, 2020. 69

Tabela 5 – Fatores de risco, identificados na literatura, para Mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020. 70

Tabela 6 – Condições orais e Hábitos de higiene oral. Ribeirão Preto – SP, 2020. 71

Tabela 7 – Condição funcional e Dosagens séricas. Ribeirão Preto – SP, 2020. 72

Tabela 8 – Orientação, Incidência, Dor oral e Tratamento para Mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020. 73

Tabela 9 – Taxas de incidência de Mucosite Oral no baseline (Momento 1) e nas duas visitas de seguimento. Ribeirão Preto – SP, 2020. 75

Tabela 10 – Taxa global de incidência de Mucosite Oral no período de seguimento do estudo. Ribeirão Preto - SP, 2020. 75

Tabela 11 – Estatística descritiva das respostas ao questionário EORTC QLQ – C30. Ribeirão Preto – SP, 2020. 76

Tabela 12 – Estatística descritiva das respostas ao questionário EORTC QLQ – BR23. Ribeirão Preto – SP, 2020. 77

Tabela 13 – Coeficientes angulares dos modelos finais para os indicadores do questionário EORTC QLQ – C30. Ribeirão Preto – SP, 2020. 79

Tabela 14 – Coeficientes angulares dos modelos finais para os indicadores do questionário EORTC QLQ – BR23. Ribeirão Preto – SP, 2020. 80

Tabela 15 – Frequência e percentagem de Eventos adversos. Ribeirão Preto – SP, 2020. 81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020.....32

Quadro 2 – Relação entre a incidência da mucosite oral e quimioterápico. Ribeirão Preto – SP, 2020. 34

Quadro 3 – Classificação do grau de severidade da mucosite oral. 59

Quadro 4 - Esquemas de tratamento com quimioterápicos para câncer de mama. Ribeirão Preto - SP, 2020. 1545

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Proporção de casos de câncer de mama por estadio da doença e tipo de tratamento utilizado entre 2013 e 2015.....26

Figura 2 - Tipologia dos antineoplásicos e a relação com o ciclo celular.....27

Figura 3 – Representação esquemática para seleção do tipo de tratamento.....29

Figura 4 – Modelo esquemático da teoria de Wilson e Cleary (1995) sobre Qualidade de Vida Geral e em Saúde.....40

Figura 5 – Modelo esquemático da teoria de Ferrell, Hassey e Grant (1995) sobre Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. 4041

Figura 6 – Mapa administrativo do estado de Sergipe. Ribeirão Preto – SP, 2020.....56

Figura 7 – Esquema de fluxo da coleta de dados. Ribeirão Preto – SP, 2020.....62

LISTA DE SIGLAS

AC	Doxorrubicina e Ciclofosfamida
AC-TH	Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Docetaxel, Trastuzumabe
AC-TXL	Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Paclitaxel
AC-TXT	Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Docetaxel
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
COOL	Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite
CPO	Dente cariado, perdido ou obturado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DANT	Doenças e agravos não transmissíveis
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EERP/USP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
FAC venoso	5-Fluorouracil, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
FEC 100	5-Fluorouracil, Epirrubicina, Ciclofosfamida
FEC 90-TXL	5-Fluorouracil, Epirrubicina, Ciclofosfamida, Paclitaxel
Her2	Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IC	Intervalo de Confiança
MS	Ministério de Saúde
MASCC/ISOO	*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology*
NOS	Núcleo de Oncologia de Sergipe
NTI	*National Cancer Institute*
OR	*Oddis Ratio*
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAD Educação	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio Contínua de Educação
PNPCC	Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer

QLQ-C30	*Quality of Life Questionnarie Core-30*
QLQ-BR23	*Quality of Life Questionnarie Breast Cancer-specific module*
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RR	Risco relativo
TAC	Docetaxel, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
TC	Docetaxel, Ciclofosfamida
TCH	Docetaxel, Carboplatina, Trastuzumabe
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UNACON	Unidade em Alta Complexidade em Oncologia
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO..... 17
2 INTRODUÇÃO..... 20
3 REVISÃO DE LITERATURA..... 26
3.1 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE MAMA..... 26
3.2 MUCOSITE ORAL..... 30
3.2.1 Fisiopatologia..... 30
3.2.2 Epidemiologia da mucosite oral..... 31
3.2.3 Fatores de risco da mucosite oral..... 31
3.2.4 Drogas antineoplásicas e a mucosite oral..... 34
3.2.5 Escalas de avaliação de severidade da mucosite oral..... 35
3.2.6 Manejo da mucosite oral..... 36
3.2.7 Perspectivas futuras nas pesquisas sobre mucosite oral..... 36
3.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE..... 37
3.3.1 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS): uma breve história.. 37
3.3.2 Teorias e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde..... 38
3.3.3 Qualidade de vida relacionada à saúde e câncer de mama..... 42
3.3.4 Qualidade de vida relacionada à saúde e mucosite oral..... 43
4 REFERENCIAL TEÓRICO..... 46
4.1 MODELO DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADO À SAÚDE DE FERRELL..... 46
5 JUSTIFICATIVA..... 51
6 OBJETIVOS..... 53
6.1 OBJETIVO GERAL..... 53
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 53
7 MATERIAL E MÉTODO..... 55
7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO..... 55
7.2 ASPECTOS ÉTICOS..... 55
7.3 LOCAIS DO ESTUDO..... 55
7.3.1 Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite (COOL)..... 56
7.3.2 Clínica Onco Hematos Ltda..... 57
7.3.3 Núcleo de Oncologia de Sergipe (NOS)..... 57
7.4 AMOSTRA..... 57

7.5 INSTRUMENTOS DE COLETA..... 58
7.5.1 Instrumento de caracterização das mulheres..... 58
7.5.2 Escala de avaliação da mucosite oral *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE v4.03..... 59
7.5.3 Questionários sobre QVRS da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – EORTC versões QLQ-C30 e QLQ-BR23..... 60
7.6 Procedimentos de Coleta de Dados..... 61
7.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 62
7.7.1 Processamento dos dados..... 62
7.7.2 Análise estatística..... 62
8 RESULTADOS..... 65
8.1 CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES..... 65
8.2 MUCOSITE ORAL POR QUIMIOTERAPIA..... 70
8.3 AVALIAÇÃO DA QVRS..... 75
8.4 ESTIMATIVAS DE ASSOCIAÇÃO..... 78
8.5 OUTROS EVENTOS ADVERSOS..... 80
9 DISCUSSÃO..... 84
10 CONCLUSÕES..... 103
11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... 106
12 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA..... 109
REFERÊNCIAS..... 112
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 128
APÊNDICE B – Instrumento de coleta..... 130
APÊNDICE C – Procedimento de validação do instrumento..... 132
APÊNDICE D – Manual para coleta de dados..... 134
APÊNDICE E – Lista de esquemas quimioterápicos..... 148
ANEXO A – Ofício de aprovação do CEP..... 151
ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP..... 152
ANEXO C - Autorização de uso dos questionários da EORTC..... 155
ANEXO D – Questionário da EORTC QLQ-C30..... 156
ANEXO E – Questionário da EORTC QLQ-BR23..... 158

1 APRESENTAÇÃO

1 APRESENTAÇÃO

O envolvimento com o tema foi alicerçado em referências pessoais, profissionais e acadêmicas. O primeiro contato, no contexto pessoal, foi em agosto de 1999. Minha família enfrentou a perda inesperada e dolorosa de uma tia por conta de um câncer de estômago. O segundo contato foi em março de 2000. O adoecimento de outra tia, por câncer de mama, voltou a nos inquietar. Esta, à época, fez quimioterapia e cirurgia e hoje nos apraz com sua força e alegria. Estes fatos aconteceram durante a graduação em enfermagem.

Em 2005, já no contexto profissional, tive a oportunidade de trabalhar como enfermeira assistencial em uma clínica de terapia oncológica e em 2006 em um hospital de tratamento oncohematológico. Estas especialidades apresentam particularidades. Há medicamentos pouco usuais e especificidades nas terapias. Além de eventos adversos marcantes, e muitas vezes estigmatizantes, senti a necessidade de contribuir com o entendimento e o manejo de um evento adverso previsível e habitual no tratamento do câncer, a mucosite oral (RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010).

Entre 2008 e 2010, no contexto acadêmico e concomitante ao trabalho assistencial, houve a possibilidade de ministrar aulas sobre oncologia, tratamentos e seus eventos adversos, como professora voluntária na Universidade Federal da Bahia (UFBA). Uma vivência preciosa, na qual pude agregar e dividir conhecimentos, contribuindo na formação e na capacitação de futuros enfermeiros assistenciais. Contudo, ainda havia a inquietação e necessidade de aprofundamento sobre a mucosite oral, suas manifestações clínicas e os seus fatores de risco, o impacto sobre a qualidade de vida relacionada à saúde.

O ingresso no mestrado em Enfermagem na Universidade Federal de Sergipe (UFS), em 2014, na área de concentração Modelos teóricos e tecnologias de enfermagem não proporcionou aproximação com a oncologia. Entretanto, o interesse sobre a “qualidade de vida” surgiu durante o curso na disciplina ministrada pela professora Drª. Namie Okino Sawada, no mestrado. Durante esse período pudemos discutir conceitos, parâmetros, instrumentos de medida. Ao finalizar o mestrado, ainda havia um interesse no sentido de continuar o aprimoramento profissional.

Em fevereiro de 2016, a Enfª. Drª Simone Yuriko Kameo foi a ponte que possibilitou a aproximação com a Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP) e novamente com a Drª Namie. A partir da sua pesquisa sobre Qualidade de Vida

Relacionada à Saúde (QVRS) em mulheres com reação adversa após tratamento quimioterápico para câncer de mama, foi despertado o interesse sobre a mucosite oral.

Os resultados desta pesquisa mostraram que aproximadamente 49% das mulheres apresentou mucosite oral (KAMEO, 2016). Desta forma, durante o tratamento quimioterápico, elas enfrentam, além das adversidades físicas, angústias em seus espíritos, problemas psicológicos e sociais relacionados à doença e ao prognóstico (KAMEO; SAWADA, 2016). Portanto, nessa fase, faz-se necessário buscar alternativas que as ajudem no enfrentamento do processo de adoecimento e tratamento (YAN *et al*., 2016).

Assim, aglutinando os interesses e sincronia do momento, foi plantado o desejo de desenvolver esta pesquisa. Em julho de 2016, após o processo seletivo, ingressei no Programa de Pós-graduação em Enfermagem Fundamental da EERP/USP. Foram momentos de crescimento como pessoa e como profissional. Não posso enumerar os aprendizados, as vitórias, discussões e argumentações, contribuições diversas, leitura, escrita e reescrita. Além das saudades, choros, risos e viagens. Para, finalmente, apresentar esta tese.

Após esta apresentação, no segundo capítulo fazemos uma introdução ao assunto com dados sobre o câncer de mama, mucosite e qualidade de vida. No terceiro capítulo, é apresentada uma revisão da literatura, seguida do referencial teórico, esse, no quarto capítulo. Logo após, são apresentadas as justificativas e os objetivos da pesquisa, nos capítulos cinco e seis, respectivamente. Explicito que o objetivo primordial deste trabalho é observar a relação entre a mucosite oral induzida por quimioterapia e a qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama.

No sétimo capítulo são apresentadas as etapas metodológicas. No oitavo, divulgamos os resultados encontrados. Em seguida, eles são discutidos e argumentados com informações científicas no nono capítulo. No décimo capítulo é feita a exposição das conclusões da pesquisa. São, posteriormente, apresentadas as limitações da pesquisa e as implicações para prática, nos capítulos onze e doze. Em seguida, são explicitadas as referências consultadas que respaldaram esta pesquisa. O complemento é constituído pelos apêndices e anexos, nos capítulos finais.

2 INTRODUÇÃO

2 INTRODUÇÃO

O câncer de mama, entre as doenças e agravos não transmissíveis (DANT), tem significativa contribuição para a morbimortalidade da população mundial. Apresenta um perfil de magnitude semelhante entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Desse modo, é o mais frequente entre mulheres nos Estados Unidos, na América Latina, Caribe e no Brasil quando se exclui o câncer de pele não melanoma (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018; INCA, 2017; SIEGEL *et al.*, 2019).

Em 2018, foram diagnosticados 2.088.849 milhões de casos novos no mundo, 262.347 na América do Norte e 85.620 no Brasil. Ao mesmo tempo, registra-se um risco estimado de 56,33 casos para cada 100 mil mulheres brasileiras e configura-se entre as primeiras causas de óbito no país (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018; INCA, 2017; SIEGEL *et al.*, 2019). Segundo Guerra *et al.* (2017), em 2015, o câncer de mama foi responsável pela maior taxa de mortalidade por neoplasia em mulheres em diversas faixas etárias. E um estudo realizado nesse mesmo ano, no qual foram projetadas estimativas sobre óbito por câncer de mama até 2030, concluiu que haverá uma diminuição da mortalidade nas regiões Sul e Sudeste, porém, um aumento nas regiões Norte e Nordeste de 36% e 21%, respectivamente (BARBOSA, 2015; BARBOSA *et al.*, 2015).

Os dados apresentados, portanto, ressaltam o câncer de mama como um agravo à saúde pública. É importante destacar a contribuição da transição demográfica e epidemiológica, do intenso processo de urbanização, das mudanças comportamentais e de estilo de vida das mulheres no crescente impacto da morbimortalidade do câncer de mama (INCA, 2017; MIGOWSKI *et al.*, 2018a). A despeito de haver políticas de prevenção e controle específicas, é necessário que se intervenha e modifique a situação atual (MIGOWSKI *et al*, 2018a; TESSER; D'ÁVILA, 2016; TOMAZELLI *et al.*, 2016).

No Brasil, apesar dos avanços nestas políticas, com destaque para a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (BRASIL, 2013) e as Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama (INCA, 2015), observam-se limitações para o efetivo alcance. Por exemplo, ainda se registram dificuldade de acesso aos serviços de saúde, aos exames diagnósticos e insuficiência no conhecimento sobre os sinais do câncer (MIGOWSKI *et al.*, 2018b; TOMAZELLI *et al.*, 2016). Além do que já foi dito, percebe-se uma ênfase no rastreamento e uma superficialidade ao diagnóstico precoce. Outro problema é desatenção para a população de

alto risco (INCA, 2017; MIGOWSKI *et al.*, 2018b). Essas situações comprometem o cenário, uma vez que, tais estratégias conferem ao câncer de mama um melhor prognóstico e maior impacto sobre a redução da morbimortalidade por este agravo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016; PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013).

O câncer de mama, como dito anteriormente, é o mais incidente entre as mulheres e também o mais temido, principalmente por causa das implicações sobre as funções corporal, social e emocional, também sobre a sexualidade e, na qualidade de vida (KAMEO; SAWADA, 2016; MENEZES *et al.*, 2018). Essas repercussões são resultantes dos riscos inerentes às diversas modalidades terapêuticas (cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia) para o tratamento do câncer de mama e as variadas consequências biopsicológicas, mesmo com o advento de novos medicamentos com maior especificidade e menores eventos adversos (INCA, 2015; MENEZES *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2016).

O tratamento antineoplásico tem o objetivo de remover, conter ou destruir as células cancerígenas, bem como, promover sobrevida e qualidade de vida. A abordagem terapêutica no câncer de mama será determinada, principalmente, pelo tipo histológico, estágio da doença no momento do diagnóstico e pela condição clínica da paciente. Esses condicionantes determinam a escolha entre tratamento local, sistêmico ou uma associação entre ambos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INCA, 2001, 2015).

A cirurgia e a radioterapia, são modalidades de tratamento local e estão indicados para tumores pequenos e localizados. Ambas apresentam eventos adversos menos frequentes e intensos, contudo, oferecem dificuldades como necessidade de internação hospitalar, aparelhos específicos e profissionais especializados. Na modalidade sistêmica, os tumores maiores e dispersos são destruídos em qualquer parte do corpo, por administração por via oral ou pela via endovenosa. Estão nessa categoria a terapia biológica, a hormonioterapia e a quimioterapia antineoplásica (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INCA, 2001, 2015).

Na quimioterapia antineoplásica são empregados agentes químicos e/ou biológicos para eliminação dos tumores, no entanto, é a modalidade terapêutica mais inespecífica, agindo sobre qualquer célula que apresente crescimento e divisão celular elevada, seja tumoral ou não, apesar dos avanços tecnológicos. Então, folículos capilares, mucosas, gônadas, epitélio gastrointestinal e células do sistema imunológico podem ser destruídos durante o tratamento (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014; INCA, 2015).

A mucosite oral é um evento adverso do tratamento quimioterápico, resultado dessa inespecificidade sobre o epitélio e a mucosa oral. Apresenta uma taxa de incidência com ampla variabilidade. A depender do diagnóstico e do tipo de tratamento, pode acarretar em uma variação de 30% a 90% (LALLA *et al*., 2014; PETERSON, 2011; SONIS, 2009). Para mulheres com câncer de mama, a taxa média de mucosite é de 40 a 50% (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014; KAMEO, 2015; PETERSON, 2011; SEILER *et al*., 2014).

Os principais sinais e sintomas são dor e lesões (eritematosas, erosivas, inflamatórias e ulcerativas), além de dificuldade na ingestão de líquidos e alimentos. Eles variam de acordo com o grau de comprometimento da mucosa. O manejo da mucosite oral é heterogêneo, pois, as mesmas medidas podem ser usadas preventiva ou terapeuticamente (PETERSON, 2011; SEILER *et al*., 2014; SONIS, 2009).

As medidas preventivas e/ou terapêuticas aplicadas, de acordo com uma revisão de literatura entre 1993 a 2007, foram baseadas em estudos de nível de evidência II. Tais medidas de prevenção foram higiene oral, enzima antibactericida isenta de álcool (Biotene®), bicarbonato de sódio, *laser* de baixa potência, gluconato de clorexidina a 0,12%, crioterapia e sucralfato. E as de tratamento foram higiene oral, amifostina, *laser* de baixa potência, bicarbonato de sódio, gluconato de clorexidina a 0,12%, nistatina, camomila, L-glutamina, GM-CSF, agentes naturais e miscelâneas (GONDIM; GOMES; FIRMINO, 2010)

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) realiza diversas revisões sistemáticas sobre o tema e é responsável por desenvolver *guidelines* para mucosite oral, com o intuito de normatizar a conduta de cuidado e orientar os profissionais de saúde a realizarem a intervenção mais adequada e eficaz (LALLA *et al*., 2014).

Já está devidamente documentado que existe uma relação estreita entre o surgimento e a severidade da mucosite oral com alguns quimioterápicos antineoplásicos, o que torna esse evento adverso previsível e usual, principalmente quando se faz associação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação no tratamento antineoplásico. Esse processo também denominado poliquimioterapia de alta dose ou esquema quimioterápico aumenta sobremaneira a possibilidade de surgimento da mucosite oral (JESUS *et al*., 2016).

A continuidade no tratamento quimioterápico, algumas vezes, pode ser determinada pela severidade da mucosite oral e seu adequado manejo (ARAÚJO *et al*., 2015a). Desta forma, é necessário gerenciar a dor, o risco de infecção ou o uso de antibióticos, a necessidade de

internação para suporte nutricional até a melhora clínica do paciente e/ou retorno às atividades diárias com total resolução do quadro. Verifica-se, também, que o risco de óbito é iminente nos estágios mais graves. Portanto, a severidade da mucosite oral determina o adiamento do próximo ciclo em 35% dos casos, a redução da dose dos medicamentos em 60% dos casos e a suspensão do tratamento antineoplásico em 30% dos casos (SEILER *et al*., 2014). Consequentemente, há comprometimento dos domínios da qualidade de vida (KAMEO; SAWADA, 2016).

A qualidade de vida compreende a percepção individual do ser humano quanto às expectativas, os objetivos, padrões e preocupações, contextualizados pela cultura e valores sociais. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) interpreta a percepção do indivíduo quando enfrenta o processo de adoecimento, suas influências e modificações. Por isso, a avaliação da repercussão do controle dos sintomas, da diminuição da mortalidade e do aumento da expectativa de vida sobre a percepção é imprescindível (SAWADA *et al*., 2009; ZANDONAI *et al*., 2010).

Em outras palavras, a avaliação da QVRS pode ser um parâmetro de gestão clínica, por considerar aspectos centrados no indivíduo, por sua avaliação estar baseada em evidências científicas sobre fatores determinantes e condicionantes e por proporcionar um cuidado mais efetivo, eficiente, seguro, oportuno, equitativo e humanizado (BRASIL, 2013). Assim, na oncologia, estimar a QVRS respalda o impacto causado pelo câncer, os benefícios/malefícios dos tratamentos, seus riscos e melhorias, os processos de reabilitação durante a sobrevida e decisão clínica em casos de recorrência (GOMES *et al*., 2013; KAMEO; SAWADA, 2016).

Esses potenciais estimativos impactam fortemente a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer – PNPCC (BRASIL, 2013), visto que, entre seus objetivos estão o provimento de ações de atenção à saúde e a articulação dos serviços e a redução da mortalidade e incapacidades causada pelo câncer. Assim, a QVRS pode orientar iniciativas que identifiquem e modifiquem a conjuntura, bem como, estilo de vida e condições ambientais de risco para as populações expostas (GOMES *et al*., 2013; SAWADA *et al*., 2009).

O tratamento quimioterápico, como já foi dito, afeta a QVRS de mulheres com câncer de mama (KAMEO; SAWADA, 2016; YAN *et al*., 2016), contudo, questiona-se: **a mucosite oral interfere na percepção da qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico?**

Consequentemente, suscitou-se a hipótese de que a percepção de QVRS é pior entre mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico que apresentam mucosite oral. Uma vez que a severidade dos eventos adversos decorrentes dos medicamentos antineoplásicos afeta domínios da QVRS de mulheres com câncer de mama, esse fato acontece com as mulheres, atendidas nos serviços de saúde na cidade de Aracaju?

Assim sendo, salienta-se que os resultados desta pesquisa poderão contribuir na tomada de decisão sobre a terapia antineoplásica adequada a cada mulher, já que será realizada uma avaliação oral em momentos específicos da terapia e com planejamento de um cuidado integral (ARAÚJO *et al*., 2015). Além disso, poderá cooperar na investigação sobre a QVRS dessa população específica, sobre seus determinantes sociais e condicionantes. Da mesma maneira, trará benefícios sociais, terapêuticos e econômicos. A concordância dos gestores das instituições participantes que receberam uma devolutiva sobre os resultados encontrados contribuiu e garantiu o desenvolvimento deste escopo de conhecimento em prol da qualidade de vida das mulheres com câncer de mama. Em razão disso, podem prestar uma assistência centrada no paciente e controlar de maneira mais eficiente os custos decorrentes do tratamento da mucosite oral durante o tratamento quimioterápico e reavaliar suas políticas de saúde (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008; LOPES *et al*., 2016).

3 REVISÃO DE LITERATURA

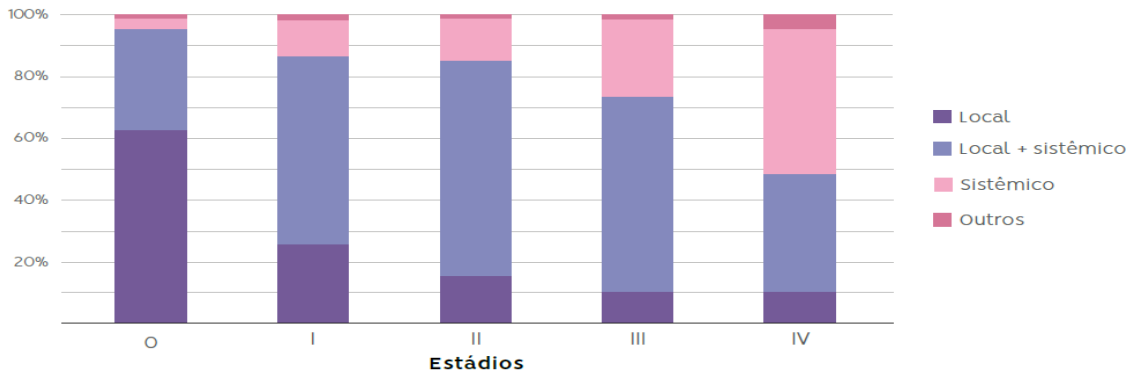
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE MAMA

O tratamento quimioterápico é uma modalidade terapêutica que utiliza medicamentos de ação sistêmica com finalidade de promover a eliminação total do tumor pela destruição de suas células tumorais. Outra finalidade é a aplicação paliativa, quando não há possibilidade de eliminação total do tumor por uso de quimioterápico ou intervenção cirúrgica ou quando não houver indicação (INCA, 2015). Atualmente, o maior desafio do tratamento quimioterápico do câncer de mama é conseguir abranger a heterogeneidade tumoral com maior efetividade e menor número de eventos adversos (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013).

O esquema a seguir mostra a distribuição das modalidades terapêuticas para o câncer. Observa-se que a quimioterapia (sistêmica) é mais utilizada. Seja como terapia de eleição quanto associado a outro tratamento, especialmente se a classificação de estádio vai aumentando (INCA, 2015).

Figura 1 – Proporção de casos de câncer de mama por estadio da doença e tipo de tratamento utilizado entre 2013 e 2015

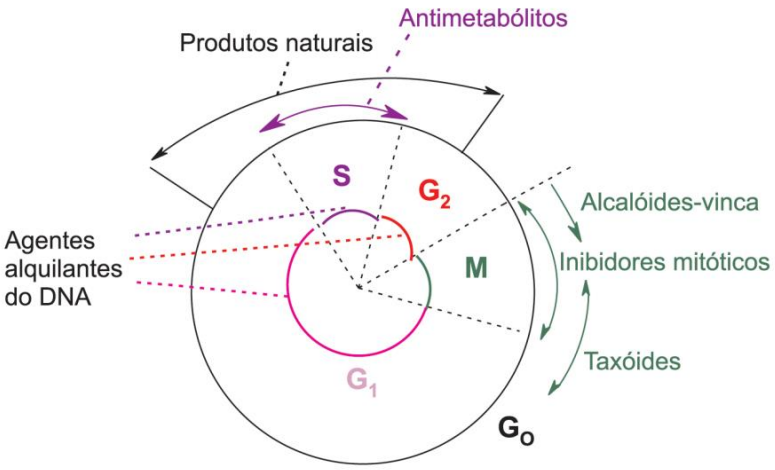


Fonte: INCA (2012)

Para assegurar a destruição das células tumorais e/ou a redução do tamanho do tumor, os medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento precisam ou agir sobre o ciclo de divisão celular ou destruir/anular estruturas celulares tumorais (CURRA *et al.*, 2018; INCA, 2015). As classes medicamentosas no tratamento quimioterápico do câncer são diversas e vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de alcançar a maior efetividade e especificidade com menor ocorrência de eventos adversos sistêmicos. Histórica e farmacologicamente, vão dos

agentes alquilantes utilizados para o tratamento de leucemias e linfomas após a II Guerra Mundial à terapia com anticorpo monoclonal, atualmente (Figura 2).

Figura 2 - Tipologia dos antineoplásicos e a relação com o ciclo celular



Fonte: Almeida *et al.* (2005)

Para o tratamento do câncer de mama, as classes medicamentosas ciclo-específicas mais utilizadas são agentes alquilantes do DNA produzidos a partir da mostarda nitrogenada e da platina, agentes antimetabólitos análogos da pirimidina, agentes inibidores mitóticos taxoides, antibióticos antitumorais antracíclicos. As classes de medicamentos ciclo-inespecíficas (atuam em outras estruturas da célula tumoral) são agentes hormonais esteroides, moduladores dos receptores ou da produção do estrogênio e protestágenos, além dos anticorpos monoclonais. Assim, a elaboração de esquemas associando tais medicamentos com diferentes mecanismos de ação antitumoral (sobre o ciclo celular e estruturas celulares) é a terapêutica clínica mais usual e recomendada, independente da associação com outras modalidades. Todavia, outras classes podem ser utilizadas de acordo com a escolha do médico assistente (CURRA *et al.*, 2018).

Os esquemas para o tratamento do câncer de mama preconizados por *guidelines* internacionais e nacionais são associações entre:

a) Agentes alquilantes derivados da mostarda (ciclofosfamida) e da platina (carboplatina);
b) Antibióticos antineoplásicos antracíclicos (adriamicina ou doxorrubicina, epirrubicina);
c) Agentes antimetabólitos análogos da pirimidina (metotrexato);

d) Agentes inibidores mitóticos taxóides (paclitaxel e docetaxel), agentes hormonais esteroides (tamoxifeno);
e) Moduladores dos receptores ou da produção do estrogênio e progestágenos (inibidores da aromatase – anastrozol e letrozol, exemestano);
f) Anticorpos monoclonais (trastuzumabe, pertuzumabe).

Para a seleção do esquema terapêutico existem determinantes preditivos para respostas terapêuticas e critérios prognósticos na tentativa de antever a evolução da doença, sobrevida e tempo livre de doença e para orientar a decisão terapêutica mais adequada (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013). Estes consideram, resumidamente, os marcadores: a) exame histopatológico; b) expressão de receptores hormonais; c) amplificação do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (Her2); d) grau histopatológico; e) grau nuclear; f) índice de proliferação celular Ki67; g) estadiamento pela extensão locorregional e distância; h) situação menopáusica da mulher no momento do diagnóstico (BUITRAGO *et al.*, 2011; PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013).

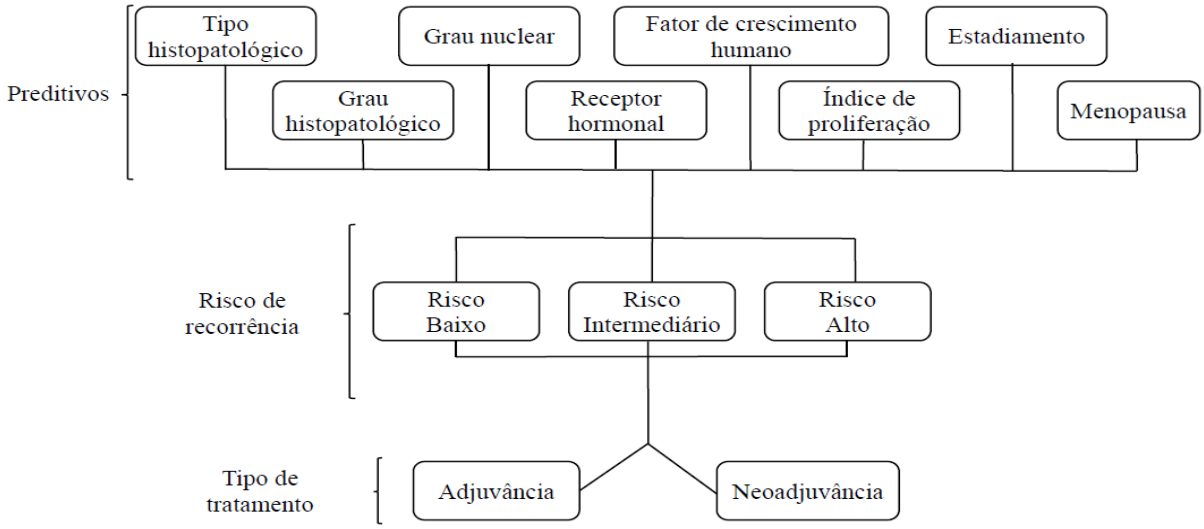
A tipologia histopatológica verifica o tecido afetado pelo tumor; por exemplo, se foi ductal, lobular ou outro. O perfil imuno-histoquímico verifica a presença nas células tumorais de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (Her2), bem como, o índice de proliferação celular Ki67 do tumor, que possibilita o uso de medicamentos que os bloqueiam (terapia hormonal) e uso de anticorpo monoclonal (terapia-alvo). O estadiamento pela extensão locorregional e distância, no qual o tamanho tumoral (T), o número de linfonodos próximos afetados (N) e a existência de metástase ao diagnóstico (M) são somadas para validar a classificação que foi designada como TNM. A situação menopáusica da mulher no momento do diagnóstico, se na pré ou pós-menopausa (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013).

Os tipos moleculares, ou seja, as possíveis organizações dos critérios anteriores, são: I) luminal A (RE e/ou PR positivos, Her2 negativo e Ki67 < 14%), II) luminal B (RE e/ou PR positivos, Her2 positivo e/ou negativo e Ki67 ≥ 14%), III) Her2 amplificado (RE e PR negativos, Her2 positivo, superexpressão do oncogene Her2), IV) luminal híbrido (RE e/ou PR positivos, Her2 negativo e Ki67 < 14%) e V) basal-símile (RE e/ou PR negativos, Her2 negativo), atualmente é considerado o padrão-ouro para classificação dos tumores (SERRA *et al.*, 2014).

Além dos tipos moleculares, outros critérios, atualmente, formam uma nova categorização que passou a ser utilizada como padrão para seleção de tratamento. Nos quais, os

critérios agrupados, formam três grupos de acordo com o risco de recorrência (baixo, intermediário e alto) e integram os consensos aplicados em diversas instituições conforme esquema a seguir (BUITRAGO *et al.*, 2011; SERRA *et al.*, 2014).

Figura 3 – Representação esquemática para seleção do tipo de tratamento



Fonte: Elaborada pela pesquisadora, 2019

Outra possibilidade de classificação do tratamento quimioterápico está atrelada ao momento de conjugação com o procedimento cirúrgico. Se anterior, será chamada neoadjuvância ou pré-operatória; se posterior, será chamada adjuvância ou pós-operatória. A aplicabilidade da neoadjuvância é prioritária em tumores maiores com o objetivo de reduzi-los e permitir intervenções cirúrgicas mais conservadoras e menos invasivas. Na adjuvância, os tumores foram retirados cirurgicamente e a quimioterapia deverá eliminar possíveis células que se desprenderam da massa primária (INCA, 2001, 2015; GNANT; HARBECK; THOMSEN, 2017).

O ciclo celular, como dito anteriormente, é um processo de divisão inerente tanto às células normais quanto às tumorais, por esse motivo, a ação dos medicamentos quimioterápicos é indistinta (CURRA *et al.*, 2018). Por isso, os regimes/esquemas terapêuticos são conjuntos de medicamentos de diversos mecanismos de ação. Existem aqueles mais aplicáveis de acordo com os resultados do algoritmo de predição de benefício (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013), que reúne informações sobre paciente, tumor, condições sociais existentes e viabilidade comprovada por pesquisa clínica.

Entretanto, a aplicação concomitante dos medicamentos antineoplásicos na modalidade de regimes/esquemas terapêuticos apresenta maior efetividade e probabilidade de ocorrência de eventos adversos. Isto se deve ao sinergismo e às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos aplicados desta forma (MANCINI; MODLIN, 2011; SILVA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018). Consequentemente, o número e a intensidade dos eventos adversos registrados durante o tratamento são proporcionais ao potencial sinérgico dos medicamentos sobre o ciclo celular. A mucosite oral é um evento adverso verificada em 30% a 60% das mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico, portanto, objeto de avaliação desta pesquisa (ARAÚJO *et al.*, 2015 a; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014; MORAIS *et al.*, 2015; MUSSO *et al.*, 2018; PETERSON *et al.*, 2016; SEILER *et al.*, 2014)

3.2 MUCOSITE ORAL

Nesta pesquisa será empregado o conceito proposto por Lalla *et al*. (2014) para o *guideline* da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC): "é o dano na mucosa da cavidade oral secundária à terapia do câncer". A mucosite oral é um evento adverso quimio e/ou radioinduzido, sendo assim, prevenível. Igualmente, se não adequadamente manejada tem consequências deletérias, tanto da perspectiva biológica como terapêutica, econômica, social, familiar, psicológica e consequentemente, sobre a qualidade de vida. Portanto, ações de cuidado tornam-se de grande importância (LALLA *et al*., 2014; MORAIS *et al*., 2015).

Apesar de a mucosite oral estar relacionada a alguns quimioterápicos antineoplásicos, a associação entre drogas com diversos mecanismos de ação, ou poliquimioterapia, favorece o aparecimento dos sinais e sintomas (JESUS *et al*., 2016, PETERSON, 2011). Como consequência, causa impacto na continuidade do tratamento, uma vez que, de acordo com a severidade do quadro pode afetar a condição clínica do paciente e a realização das atividades diárias, aumenta a possibilidade de complicações infecciosas, internamentos e risco de óbito (ARAÚJO *et al*., 2013; LALLA *et al*., 2014).

3.2.1 Fisiopatologia

A patogênese da mucosite oral é dividida em cinco fases de acordo com Sonis *et al*. (2004): iniciação, *upregulation*, sinalização e amplificação, ulceração e, finalmente, cicatrização. De maneira sequencial os eventos são: I) quimioterapia/radioterapia promove a destruição das células epiteliais da camada basal, pela ação de agentes antineoplásico, liberação

de radicais livres e posterior morte celular, aproximadamente, dois dias após a administração do tratamento. II) Cerca de dois a três dias depois, os radicais livres emitem mensagem, através de receptores na superfície celular, que induzirão à regulação ascendente – *upregulation* – da citocina e injúria tecidual (AL-DASOOQI *et al*., 2013; SONIS *et al*., 2004). III) A liberação da citocina produz aumento na produção de macrófagos e ampliação da injúria tecidual, isso acontece de dois a 10 dias. IV) A seguir, com mais 10 a 15 dias, acontece uma intensa resposta inflamatória, agravada pela colonização da área pela microbiota oral e formação de úlceras. V) No momento que a mucosa inicia o processo de proliferação e diferenciação celular acontece a regeneração do epitélio, o que pode ocorrer em até 21 dias (LALLA *et al*., 2014; SONIS *et al*., 2004; STONE; FLIEDNER; SMIET, 2005). Essas fases podem acontecer concomitante em diferentes regiões da cavidade oral.

3.2.2 Epidemiologia da mucosite oral

Por ser uma resposta inflamatória das células do epitélio da mucosa oral ao mecanismo de ação do tratamento antineoplásico (SONIS *et al*., 2004; SONIS, 2009), sua incidência tende a variar de 35 a 100% em pacientes em tratamento antineoplásico, sendo mais incidentes nos tratamentos mieloablativos – que causam intensa mielossupressão, a exemplo do transplante de medula óssea (HESPANHOL *et al.*, 2010; MCCARTHY *et al.*, 1998) – e pode alcançar aproximadamente 21% das pacientes com câncer de mama (MORAIS *et al.*, 2015; SONIS, 2009). A ocorrência no primeiro ciclo de tratamento, aumenta o risco para 60% no segundo ciclo (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014), apresentando forte impacto sobre a qualidade de vida de paciente oncológico (SONIS, 2009).

3.2.3 Fatores de risco da mucosite oral

Os fatores de risco são condições e/ou cenários que aumentam a chance de a pessoa desenvolver um determinado problema. Salienta-se que associado aos conhecimentos sobre a fisiopatologia, os fatores de risco norteiam os profissionais acerca dos cuidados a serem prestados ao paciente em tratamento antineoplásico, na tentativa de reduzir os impactos à saúde causados por este efeito adverso (RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006).

Quanto à mucosite oral, eles podem ser classificados como relacionados ao tratamento ou ao paciente (Quadro 1). Os primeiros podem ser ajustados e/ou controlados pelos profissionais, contudo, não podem ser eliminados por completo. Os últimos apresentam maior

possibilidade de controle e/ou eliminação, a exemplo, do índice de massa corpórea (IMC). Observa-se, porém, que não há consenso entre os pesquisadores sobre a repercussão de alguns fatores sobre a mucosite oral já que fatores genéticos não podem ser modificados (RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010).

Quadro 1 – Fatores de risco para mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020

Fator de risco	*Critério de avaliação*	*Referência*
Relacionados ao tratamento		
Tipo de tratamento	Esquemas com 5-Fluoruracil, Trastuzumabe ou Paclitaxel* e associação com radioterapia apresentam maior risco.	SONIS & CLARK. **Oncology**, v.5, n.12, p.11-18, 1991 PMID: 1840018 SEILER *et al.** **Breast Care**, v.9, p.232–237, 2014 DOI: 10.1159/000366246
Dose	Doses maiores que as convencionais têm maior risco.	
Via de administração	Endovenosa	
Tipo de tumores	Tumores sólidos apresentam maior risco, principalmente na área próxima à cavidade oral	
Relacionados ao paciente		
Idade	Extremos de idades (crianças e idosos)	BARASH & PETERSON. **Oral Oncology**, v.39, p.91–100, 2003 DOI: 10.1016/s1368-8375(02)00033-7
Gênero	Feminino[1]	
Índice de massa corpórea (IMC)	Menor que 20	
Prótese dentária	Uso de prótese	MCCARTHY *et al.* **Oral Oncology**, v.34, p:484-490, 1998 DOI: 10.1016/s1368-8375(98)00068-2
Educação	Menor nível educacional aumenta o risco	
Alterações na produção da saliva	Xerostomia prévia ao tratamento ao tratamento quimioterápico	SONIS & CLARK. **Oncology**, v.5, n.12, p.11-18, 1991 PMID: 1840018
Pobre higiene oral	Escovação menos de 2 vezes/dia	SONIS *et al.* **Journal American Dent Assoc,** v.97, n.3, p.468-472, 1978 DOI: 10.14219/jada.archive.1978.0304
Placa bacteriana oral	Placa bacteriana prévia ao tratamento quimioterápico	

Comorbidades	Qualquer doença associada, principalmente Diabetes Mellitus, Doença de Addison, disfunção renal	ROSENTHAL & TROTTI. **Semin Radiat Oncol**, v.19, n.1, p.29-34, 2009 DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006
Leucócitos	Abaixo de 3.000/uL	SURESH *et al*. **Cancer Res Ther,** v.6, n.4, p.448-51, 2010 DOI: 10.4103/0973-1482.77100
Álcool	Uso de álcool atual ou anterior ao tratamento	WUKETICH; HIENZ; MAROSI **Supportive Care Cancer,** v.20, p.175-183, 2012. DOI: 10.1007/s00520-011-1107-y PATUSSI *et al.* **Braz Oral Res,** v.28, n.1, p.1-7, 2014 DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2014.vol28.0050
Tabagismo	Uso de tabaco atual ou anterior ao tratamento.	DODD *et al*. **Cancer Investigation** v.17, n.4, p.278-284, 1999. DOI: 10.3109/07357909909040598
Fatores genéticos	Polimorfismos genéticos associados à expressão de mediadores inflamatórios como o TNF-alfa.	SONIS, S.T. **Curr Opin Support Palliative Care,** v.4, n.1, p.26-30, 2010. DOI: 10.1097/SPC.0b013e328335fb76
Mucosite no primeiro ciclo de quimioterapia	Lesão em qualquer grau após a primeira sessão de quimioterapia	SONIS, S.T. **Oral Oncology** v45, n.12, p.1015–1020, 2009. DOI: 0.1016/j.oraloncology.2009.08.006

[1] Há estudos divergentes.

Fonte: elaborado pela pesquisadora, 2019

É primordial conhecer os fatores de risco da mucosite oral para melhorar o planejamento do cuidado baseado nas necessidades individuais durante o tratamento antineoplásico (ARAÚJO *et al.*, 2013; STONE; FLIEDNER; SMIET, 2005).

3.2.4 Drogas antineoplásicas e a mucosite oral

As drogas antineoplásicas apresentam atuação tecidual inespecífica. Para realizar a seleção de um esquema de tratamento ou protocolo, em geral, optam-se por drogas que possuem maior potencial de destruição do tumor, drogas com diferentes mecanismos de ação e a dose utilizada. Consequentemente, o grau de toxicidade varia de acordo com a interatividade de todos os critérios citados anteriormente (CURRA *et al*., 2018).

Os quimioterápicos mais utilizados nos esquemas de tratamento do câncer de mama apresentam de moderada à alta toxicidade para a mucosa oral e estão no quadro a seguir (JESUS *et al*., 2016; SEILER *et al*., 2014).

Quadro 2 – Relação entre a incidência da mucosite oral e quimioterápico. Ribeirão Preto – SP, 2020

Incidência	*Quimioterápico*	*Referência*
Alta	Doxorrubicina	SONIS *et al*. **Journal American Dent Assoc,** v.97, n.3, p.468-472, 1978 DOI: 10.14219/jada.archive.1978.0304
	Cisplatina	ARAÚJO *et al.* **J Res Fundam Care Online,** v.5, n.4, p.386-395, 2013 DOI: 10.9789/2175-5361.2013v5n4p386 SONIS, S.T. *et al.* **Cancer,** v.100, n.Suppl.9, p.1995-2025, 2004 DOI: 10.1002/cncr.20162
	5-Fluorouracil	SONIS, S.T. **Oral Oncol,** v.34, n.1, p.39-43, 1998 DOI: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5
	Metotrexato	SONIS *et al*. **Journal American Dent Assoc,** v.97, n.3, p.468-472, 1978 DOI: 10.14219/jada.archive.1978.0304
	Ciclofosfamida	
Moderada	Vincristina	
	Docetaxel	SONIS, S.T. *et al.* **Cancer,** v.100, n.Suppl.9, p.1995-2025, 2004 DOI: 10.1002/cncr.20162
	Epirrubicina	SONIS *et al*.

		Journal American Dent Assoc, v.97, n.3, p.468-472, 1978 DOI: 10.14219/jada.archive.1978.0304
	Paclitaxel	SONIS, S.T. *et al.* **Cancer,** v.100, n.Suppl.9, p.1995-2025, 2004 DOI: 10.1002/cncr.20162

Fonte: elaborado pela pesquisadora, 2019.

A avaliação geral dos esquemas quimioterápicos mostra um risco relativo de 4% (IC95% 3,44 – 4,85) do paciente desenvolver graus mais severos de mucosite. Contudo, esquemas com Doxorrubicina e Ciclofosfamida semanal apresentam um risco de 13% para os mesmos graus de severidade, um aumento de 9% (KEEFE *et al.*, 2007). Já os esquemas com antracíclicos aumentam o risco de mucosite oral em graus mais severos entre 01 a 10% (SONIS *et al.*, 2004).

3.2.5 Escalas de avaliação de severidade da mucosite oral

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são a base para as escalas de avaliação da severidade/acometimento (SONIS *et al*., 2004), tais como, a produzida por grandes organizações de saúde, particularmente, a *World Health Organization* – WHO, *National Cancer Institute* – NTI e a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC. As escalas da WHO e NTI apresentam uma variação entre zero e quatro para descrever a severidade da mucosite oral. O valor zero indica que não são observadas alterações e o valor quatro indica sinais e sintomas que podem culminar no óbito do paciente. A versão da EORTC apresenta variação que inicia em um e termina em cinco; inclui a indicação de intervenção conforme graduação. Baseiam-se nas observações clínicas e queixas dos pacientes, portanto, considerada a mais adequada para este estudo (AARONSON *et al.*, 1993; GIESINGER *et al*., 2016).

A repercussão da terapêutica da mucosite oral é diretamente proporcional ao grau de severidade. Acometimentos que interfiram na ingestão de alimentos e líquidos apresentam repercussão sistêmica, especialmente quando associada ao tratamento antineoplásico que já propicia o risco de desnutrição e infecção, entre outros sintomas. Desta forma, é necessário que seja realizado nutrição suplementar, via enteral ou parenteral, antibioticoterapia profilática ou terapêutica e uso de analgésicos para o manejo da dor (STONE; FLIEDNER; SMIET, 2005).

Em vista disso, um estudo aponta que o acréscimo de um grau na escala de severidade da mucosite oral acresce um dia de febre, 2,7 dias de nutrição parenteral total, 2,6 dias de

analgesia com narcótico e afirma, também, que aumenta em 2,1 vezes o risco de infecção e 3,9 vezes o risco de óbito em 100 dias. Outros procedimentos invasivos podem ser imperativos, como a implantação de gastrostomia (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008). Outro impacto importante é sobre a qualidade de vida do paciente, já que a mucosite oral com graus elevados de comprometimento pode trazer diminuição da ingesta hídrica e alimentar, bem como, isolamento social (KAMEO; SAWADA, 2016; SEILER *et al*., 2014; VAN SEBILLE *et al*., 2015).

3.2.6 Manejo da mucosite oral

O manejo da mucosite oral tem como objetivos principais: prevenir o aparecimento da lesão e em acontecendo, reduzir os danos e possíveis consequências. As medidas de prevenção e tratamento se confundem no manejo desse evento adverso. Uma revisão da literatura com nível de evidência II apresentou sete medidas de prevenção e nove medidas de tratamento.

Foram classificadas como medidas de prevenção: higiene oral, enzima antibactericida isenta de álcool (Biotene®), bicarbonato de sódio, *laser* de baixa potência, gluconato de clorexidina a 0,12%, crioterapia e sucralfato (LALLA *et al*., 2014; LOPES *et al*., 2016; SEILER *et al*., 2014; SONIS, 2009). Foram classificadas como tratamento: higiene oral, amifostina, *laser* de baixa potência, bicarbonato de sódio, gluconato de clorexidina a 0,12%, nistatina, camomila, L-glutamina, GM-CSF, agentes naturais e miscelâneas (GONDIM; GOMES; FIRMINO, 2010; LALLA; ASHBURY, 2013)

Outra revisão acrescentou a educação do paciente e familiares como fator preponderante para minimizar a severidade da mucosite oral e afirma que não há evidências comprovadas sobre os benefícios dessas medidas para pacientes de câncer de mama (SEILER *et al*., 2014). No Brasil, foi elaborado um algoritmo para abordagem do paciente que submeteria ao tratamento com quimioterápico com potencial para induzir a mucosite oral (LOPES *et al*., 2016).

3.2.7 Perspectivas futuras nas pesquisas sobre mucosite oral

Para o futuro, é esperado que os avanços nas terapias biológicas de tratamento antineoplásico minimizem o risco da mucosite oral. Além disso, outras expectativas são: 1) Novos fármacos para tratamento da mucosite oral com base em metas moleculares; 2) A construção de modelos matemáticos preditivos para determinantes dos fatores de risco. 3) Uso da genética e epigenética para construção de perfis de respostas dos eventos adversos ao

tratamento, o que permitiria prever a gravidade e duração da mucosite oral e elaborar protocolos de tratamento mais personalizados; 4) Reconhecer a mucosite oral como integrante dos *clusters* de sintomas desagradáveis, bem como, entender os mecanismos de interação, sinergia e complexidade entre eles, além de propor de medidas que proporcionem o manejo otimizados (LENZ *et al.*, 1997); 5) Realização de estudos de ensaios clínicos para avaliação dos produtos de tratamentos atualmente comercializados e 6) Diretrizes com recomendações mais claras e viáveis (PETERSON, 2011).

3.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

3.3.1 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS): uma breve história

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um indicador de avaliação derivado do conceito da qualidade de vida. A origem do termo geral é imprecisa, supõe-se que seja entre as décadas de 1920 (MAYO, 1933) e 1930 (LAVDANITI; TSITSIS, 2015). Nesse período, o mundo vivenciava incertezas econômicas, sociais e emocionais. O fim da Primeira Guerra Mundial; crescimento, crise econômica (crise de 1929) e *New Deal* dos Estados Unidos; surgimento dos regimes de governo totalitários (fascismo italiano, stalinismo soviético, nazismo alemão). Em seguida, acompanharam crises que culminariam na Segunda Guerra Mundial; diversos movimentos artísticos e culturais – cinema-mudo, filmes com desenhos animados, movimento surrealista (GORDIA *et al*., 2011). Todo esse contexto impactou, inclusive, a formulação do conceito do constructo qualidade de vida.

Após a década de 1940 e até a década de 1970 o foco era o desfecho, encontrar nos diversos campos de interesse o que produzia satisfação ou insatisfação com a vida. Da década de 1980 até 2000 foram realizados diversos estudos com o objetivo de consolidar o conceito de qualidade de vida e torná-lo operacional. O foco passa a ser seleção de componentes adequados para sua definição, a elaboração de teorias e adequação à linguagem científica e metodológica. Observa-se, concomitantemente, o aumento exponencial no número de instrumentos de avaliação (SEIDL; ZANNON, 2004). Nos anos seguintes, o foco foi direcionado para diferenciação entre conceitos genéricos e especializados e após, conceitos combinados, e muitos estudos de validação psicométrica e cultural dos instrumentos de medida (SEIDL; ZANNON, 2004).

A qualidade de vida é um indicador de relevância social e científica sobre satisfação humana aplicável a diversos campos do conhecimento humano. Por este motivo, esperava-se

que contribuísse na construção de uma base epistemológica para conceitua-la. A Economia, Psicologia, Política e Holística/Geral se destacaram nesta missão, embora outras áreas também o fizeram (PEREIRA; TEXEIRA; SANTOS, 2012). Mas, essa tentativa não foi capaz de alcançar essa unidade. Apesar de as discordâncias permearem, ainda hoje, sua conceituação sempre convergem em três pontos fundamentais: 1) abranger aspectos objetivos e subjetivos; 2) ser multidimensional; 3) incluir dimensões positivas e negativas (GORDIA *et al*., 2011).

A QVRS pretende medir a associação entre a doença e variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas, bem como, o impacto causado no indivíduo, família ou comunidade. De forma semelhante ao termo qualidade de vida, seu processo de definição conceitual foi multidisciplinar. Na atualidade, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1992, apresenta o conceito de qualidade de vida mais genérico, o qual refere-se à percepção do indivíduo a respeito de sua vida, acerca de os seus objetivos, desejos, regras e reflexões, conforme o contexto cultural e valores, nos quais, que se encontra inserido (SEIDL; ZANNON, 2004). Apresenta quatro dimensões validadas – física, psicológica, relação social e ambiental – que permitiu a construção de instrumentos de medidas mais factíveis e uniformes, bem como, ampliam a importância das abordagens multidisciplinares na construção do conceito de QVRS (LAVDANTIS; TSITSIS, 2015; SEIDL; ZANNON, 2004).

Portanto, é utilizada como parâmetro populacional de vigilância epidemiológica, avaliação de efeito de políticas públicas e alocação de recursos conforme a necessidade de saúde. E como parâmetro individual de severidade de doenças, auxilia na avaliação de prognósticos, investiga eficácia terapêutica e levanta fatores etiológicos (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006). Futuramente, o objetivo será a elaboração de modelos matemáticos que predigam o tipo de associação (positiva/negativa) da doença com a QVRS.

3.3.2 Teorias e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

A formulação de uma teoria tem o objetivo de sintetizar os conhecimentos acerca de um tema ou um fenômeno, além disso, busca evidências que verifiquem ou reproduzam por meio de hipóteses testáveis. Isso aconteceu com o fenômeno QVRS (SEIDL; ZANNON, 2004). Todas as teorias formuladas sobre QVRS buscaram desvendar as relações possíveis entre o processo de adoecimento e diversas dimensões da existência humana. Destaca-se que todas enfatizaram a multidimensionalidade e a subjetividade que caracteriza o fenômeno (SEIDL; ZANNON, 2004; ZANDONAI *et al.*, 2010).

Seguiremos o critério histórico na explanação destas teorias. A década de 1930 o conceito permeava a literatura médica, mas não havia teorias. As primeiras tentativas de formalizar uma teoria buscaram sintetizar as informações de pessoas saudáveis sobre o impacto das doenças. Nas décadas seguintes, foi-se em busca de pessoas que realmente estavam aptas a falar das repercussões: os doentes. Assim, os primórdios teóricos possuíam, prioritariamente, enfoque físico e para os sintomas, sinais, além das disfunções corporais, demonstrando forte influência do modelo assistencial e biológico (SEIDL; ZANNON, 2004; ZANDONAI *et al*., 2010).

Entretanto, percebeu-se que essa era insuficiente para explicar a realidade vivenciada pelos doentes acerca do desenvolvimento e consequência dos processos patológicos. Então, foram introduzidos conhecimentos sobre as dimensões sociais, política, emocional, econômica, espiritual e filosófica. No entanto, todas as teorias elaboradas buscaram alcançar um arquétipo idealizado. No qual, o indivíduo, a família, a comunidade, o grupo social, todos apresentavam um padrão de completo bem-estar e de satisfação com a vida. Tal padrão, por vezes, nunca fora vivenciado no passado ou o seria no futuro (DAY; JANKEY, 1996).

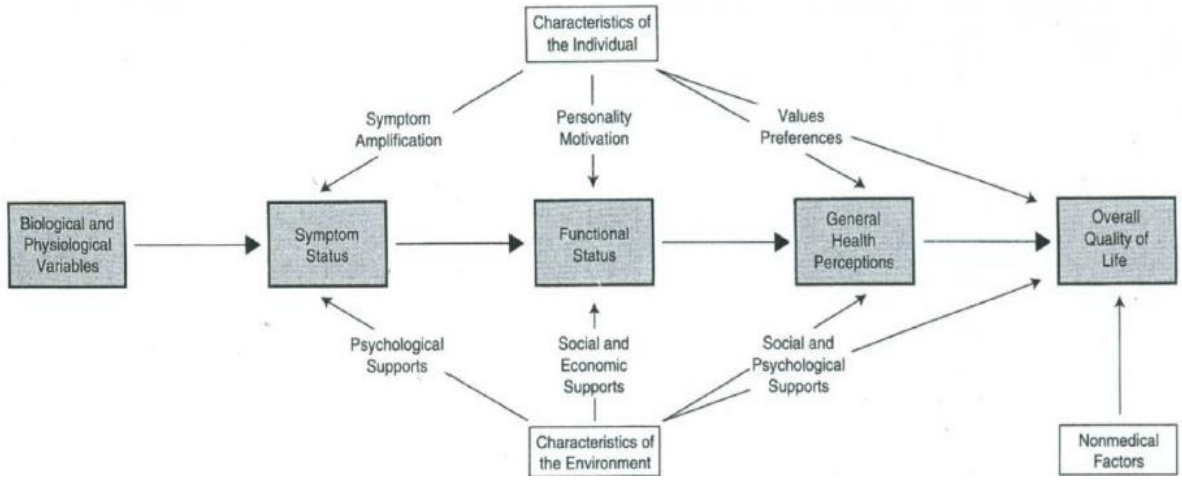
Quanto às teorias de QVRS para oncologia, Padilla *et al*. (1983) criaram um modelo que avalia a qualidade de vida relacionada à saúde atual, com avaliação do impacto do tratamento quimioterápico e das cirurgias mutilantes. Apresenta três domínios: bem-estar psicológico, bem-estar físico e controle dos sintomas. Destacaram o bem-estar psicológico como área mais importante com itens relacionados à satisfação com a vida durante o processo de doença e que alterações nesses domínios são responsáveis variação de até 73% da percepção de QVRS. Construíram um instrumento com 14 perguntas e respostas em escala milimetrada para especificação entre um extremo de nenhum/não para todos/extremamente pobre e outro de normal para eu/constante/excelente. O *Quality of life Index* incluía três áreas: condição física geral, atividades humanas normais e atitudes pessoais relacionadas a qualidade de vida geral. (PADILLA *et al.*, 1983)

Ferrans e Powers (1985) valorizam a satisfação com a vida como o componente de maior impacto para a percepção de QVRS. Fazem diferenciação entre os itens objetivos e subjetivos na composição dos domínios de avaliação, sendo que os primeiros são itens que influenciam e que os últimos medem diretamente a satisfação com a vida. Contribuíram com a premissa que a variação na medida de satisfação e de importância dos itens de um domínio varia de forma individual e apresentam impacto sobre a QVRS individualizado. Também construíram um instrumento de avaliação denominado *Quality of life Index* para medir a qualidade de vida de

pessoas saudáveis e sua relação com a doença, que possui 32 itens para avaliação da satisfação e importância com respostas em escala tipo Likert (FERRANS; POWERS, 1985)

Wilson e Cleary (1995) apresentaram uma taxonomia ou esquema de classificação para diferentes medidas de desfecho em saúde. Em um modelo esquemático com cinco níveis de resultados: fatores biológicos e fisiológicos, sintomas, funcionamento, percepções gerais de saúde e qualidade de vida geral. Nele, descreveram um *continuum* de complexidade iniciando no nível biológico até ao social (qualidade de vida geral) que estão em relacionamento recíproco, difícil de definir e medir. Em cada nível há um número crescente de insumos que não podem ser controlados pelos médicos ou pelo sistema de saúde. Além disso, explicita a contribuição de características individuais e ambientais para alguns níveis (Figura 4).

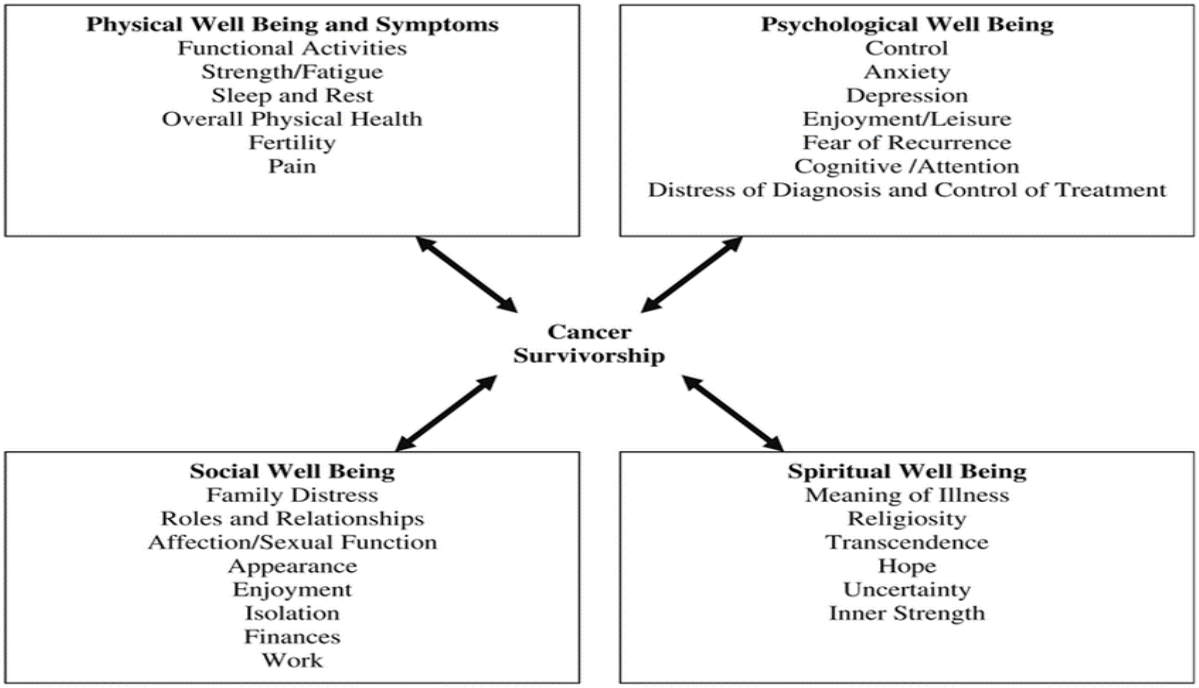
Figura 4 – Modelo esquemático da teoria de Wilson e Cleary (1995) sobre Qualidade de Vida Geral e em Saúde



Fonte: Wilson e Cleary (1995)

Ferrell, Hassey e Grant (1995), diante de inúmeros instrumentos que avaliavam os eventos agudos do tratamento, buscaram investigar os sobreviventes de longo prazo do câncer. O modelo é baseado em arquétipo anterior das investigadoras, que mantiveram quatro domínios de avaliação da QVRS (bem-estar físico, social, psicológico e espiritual). Construíam instrumento de medida e relataram a necessidade de investigar à influência cultural para o modelo.

Figura 5 – Modelo esquemático da teoria de Ferrell, Hassey e Grant (1995) sobre Qualidade de Vida Relacionada à Saúde



Fonte: Ferrell, Hassey e Grant (1995)

World Health Organization (1994) apresentou um conceito sobre QVRS amplamente aceito por ter sido resultado do trabalho que incluíram diversos pesquisadores em diferentes partes do mundo. Destaca-se no conceito uma distinção entre a percepção individual sobre objetivos de vida, comportamentos e capacidades e a avaliação desses aspectos. Foi construído um instrumento que poderia ser aplicado à portadores de doenças crônicas, cuidadores, pessoas que vivem em situações altamente estressantes, pessoas com limitação na comunicação e crianças (WHOQOL, 1994).

Wyatt *et al.* (1996) buscaram desenvolver um modelo que pudesse ser base para o planejamento da assistência e para avaliação das intervenções que atendessem às mulheres sobreviventes ao câncer ou sobreviventes a longo-prazo. Está baseado no modelo de Ferrell elaborado em 1993 e apresenta quatro domínios de bem-estar: físico, social, psicológico e espiritual. Apresentam dados que podem promover a melhoria dos hábitos de saúde e das questões filosóficas e espirituais da sobrevivente.

Seidl e Zannon (2004) citaram outros conceitos, a exemplo, de Guitéras e Bayés, em 1993, que colocam a qualidade de vida como um valor subjetivo produzido pela razão entre aspectos da vida do paciente e o estado de saúde; no mesmo ano, Patrick e Ericson apresentaram um conceito mais complexo, no qual a vida e oportunidades sociais são afetadas pela doença

ou dano, tratamento e política de saúde, em sua duração e funcionalidade, bem como em prejuízos irreparáveis.

De acordo com Medina *et al.* (2005), para avaliar as teorias foram organizados em torno de duas áreas principais: crítica interna e externa. A crítica interna envolve um julgamento sobre os componentes internos da teoria, enquanto a crítica externa envolve um julgamento sobre a correspondência entre a teoria e o contexto de seu uso.

Para Medina *et al*. (2005), ao examinar críticas internas, o avaliador explora a adequação (meticulosidade ao abordar tópicos), clareza (clareza das declarações), consistência (congruência na semântica, etc.), desenvolvimento lógico (apoio de evidências) e nível de desenvolvimento da teoria. Para fazer julgamentos sobre críticas externas, o avaliador explora a complexidade (número de conceitos / variáveis, do parcimonioso ao complexo), a discriminação (unicidade), convergência de realidade (suposições relevantes), pragmatismo (capacidade de usar no mundo real), escopo (estreito para amplo uso para a prática), significância (impacto da teoria) e utilidade (capacidade de produzir hipóteses).

A avaliação da QVRS é um processo complexo. Deve-se sempre partir da definição de quais pontos são relevantes para medir o grau de satisfação do indivíduo com a vida e os impactos causados pela vivência com o processo de adoecimento. Contudo, essa generalização é controversa ao próprio conceito, no qual, valoriza-se a subjetividade (PEREIRA; TEIXEIRA; SANTOS, 2012).

3.3.3 Qualidade de vida relacionada à saúde e câncer de mama

A QVRS busca identificar o impacto dos sintomas, das incapacidades e limitações decorrentes das doenças, além das consequências das intervenções em saúde, das políticas de saúde sobre o estado funcional, a percepção do bem-estar e os fatores sociais, com o objetivo de elaborar estratégias que promovam uma melhoria (SEIDL; ZANNON, 2004; SEILER *et al*., 2014). Na oncologia, essa preocupação é particularmente importante por resgatar aspectos subjetivos e ter o potencial para modificar condutas terapêuticas, bem como, políticas públicas em saúde (FREIRE *et al*., 2014; GOMES *et al*., 2013; MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SAWADA *et al*., 2009).

As mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico sofrem repercussões físicas, emocionais, sociais, espirituais, financeiras, entre outras (KAMEO; SAWADA, 2016; YAN *et al*., 2016). O adoecimento do corpo vem acompanhado por mudanças corporais e na

autoimagem, por limitações funcionais, por alterações nos papéis sociais e muitas incertezas. Por isso, ainda existe muito preconceito e medo associado ao tratamento. Contudo, a sobrevida global e a taxa de sobrevida livre da doença melhoram significativamente com a terapia (GNANT; HARBECK; THOMSSEN, 2017).

A avaliação da QVRS de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico tem sido objeto de interesse de profissionais e pesquisadores. Inicialmente, o ponto inicial das avaliações era a satisfação com os cuidados recebidos, posteriormente, o interesse migrou para a intensidade da toxicidade dos medicamentos e os avanços da tecnologia e aumento da sobrevida (GOMES *et al*., 2013). Com os crescentes resultados positivos dos tratamentos e cuidados, têm-se buscado avaliar o impacto do câncer de mama na QVRS após o tratamento (LOPES *et al.*, 2018).

Estudo sobre o impacto causado pelo câncer de mama após o tratamento e a QVRS, demonstrou que as mulheres com maiores mudanças corporais secundárias ao binômio doença-tratamento, preocupações com recidiva e autoavaliação negativa apresentaram piores escores de QVRS (LOPES *et al.*, 2018). Já para Lee *et al.* (2018) e Epplein *et al*. (2011), a QVRS é um preditor prognóstico forte do curso da recidiva, na recorrência ou mortalidade em mulheres com câncer de mama, respectivamente. Os primeiros observaram que, após a recidiva, uma piora da QVRS de 10 pontos no domínio bem-estar físico aumenta em 7% o risco de morte. No segundo estudo foi demonstrado que mulheres com câncer de mama com escores mais baixos no bem-estar social apresentaram 38% mais chance de recorrência ou de mortalidade pelo câncer. Essa informação é importante para amparar uma assistência humanizada e individualizada, uma vez que, a sobrevida tem aumentado proporcionalmente aos avanços tecnológicos em saúde (GOMES *et al*., 2013; LOPES *et al.*, 2018).

3.3.4 Qualidade de vida relacionada à saúde e mucosite oral

A QVRS tem caráter subjetivo e multidimensional, apresentando domínios físicos e não-físicos, que apresentam pesos variados na avaliação final da qualidade. Todavia, a literatura descreve uma correlação negativa entre os sintomas físicos, denominados eventos adversos, e QVRS, ou seja, variações crescentes no grau de toxicidade estão associadas a variações decrescentes na QVRS (CHENG, 2006; CURRA *et al*., 2018; KAMEO; SAWADA, 2016; KIM *et al.*, 2012; LÔBO *et al.*, 2014; REBELO *et al.*, 2007).

A correlação se estabelece medindo gradualmente o comprometimento gerado pelo evento adverso físico e a percepção do quanto o mesmo afeta a QVRS. Por exemplo, a mucosite

oral provoca lesões na cavidade oral que podem causar desde de eritema, irritação, dor local até impossibilidade de manter a alimentação e hidratação, que adicionados a outras respostas do paciente pode contribuir para situações graves, como, desnutrição grave, internamento, infecções e óbito (SEILER *et al*., 2014; VAN SEBILLE *et al*., 2015).

Além dos sintomas físicos, a mucosite oral pode levar ao isolamento social, visto que a lesões aumentam a dificuldade de articular as palavras, de realizar a higiene oral e causam produção excessiva de saliva. Nos estágios mais avançados, o paciente necessita de analgésicos mais potentes, que podem causar sonolência e letargia. Além disso, as lesões externam para outras pessoas a realização de um tratamento ainda estigmatizado e temido, como é o tratamento oncológico. Toda situação descrita, compromete significativamente o bem-estar social e psicológico (KIM *et al.*, 2012; SEILER *et al*., 2014; VAN SEBILLE *et al*., 2015).

Um estudo que mediu o impacto da mucosite oral em pacientes com câncer na percepção de QVRS em mulheres chinesas mostrou que quanto maior a severidade da mucosite pior a resposta nas avaliações da QVRS no domínio físico, contudo, neste estudo os testes estatísticos afirmam que o resultado pode ter acontecido ao acaso. Entretanto, foi demostrado por testes estatísticos de correlação um paralelismo entre piores resultados nos domínios social/familiar e emocional com a gravidade da mucosite. Observou-se a importância dos profissionais no reconhecimento do grau de severidade da mucosite oral (CHENG, 2006).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 MODELO DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADO À SAÚDE DE FERRELL

Um modelo teórico é uma representação esquemática de uma teoria, que explicita as relações entre os conceitos que o compõe e fundamenta a reflexão sobre um determinado fenômeno (MEDINA *et al.*, 2005). A QVRS se apresenta como um fenômeno subjetivo e multidimensional, com diferentes conceitos e domínios; metodologias e instrumentos de avaliação e aplicável a diversas condições de doença (OSOBA *et al.*, 1994). Portanto, para avaliar se achados observados em uma determinada realidade são congruentes ou divergentes com outras já observadas, ou se decorrentes da eventualidade é primordial escolher um modelo teórico (BAKAS *et al.*, 2012). Tal fato explica a necessidade de eleger-se um referencial, neste caso, o modelo adaptado por Ferrell *et al.* (1997a).

Os critérios metodológicos utilizados para avaliar a qualidade do modelo foram confiabilidade, validade, abrangência e clareza nos conceitos, aplicabilidade à prática clínica, grau de interação e especialmente, por ter sido certificado em realidade congênere à estudada (FERRELL *et al.*, 1997a) Outro motivo foi a conformidade com o instrumento de coleta de dados construído e validado para a pesquisa e ao instrumento de avaliação quantitativa da QVRS da EORTC, a saber QLQ – C30 e QLQ – BR23 (AARONSON *et al.*, 1995). Além disto, admite-se que o sucesso do tratamento oncológico seja muito mais que cura, sobrevida, complicações e recidiva, portanto, deve procurar ressignificar as implicações nos diversos contexto da vida, fato observado no modelo selecionado (WAKIUCHI *et al.*, 2019).

O modelo foi elaborado em 1984 pela própria Ferrell com diversos outros autores e aprimorado ao longo dos anos para os diversos fins. Assim, foi resultante de um estudo de validação com mulheres com câncer de mama em 1997 no qual, por meio da técnica de grupo focal, puderam projetar crenças e dividir experiências. O modelo é composto por quatro domínios que se destacam por não apresentarem hierarquia e pela intensa influência mútua, ou seja, o desequilíbrio em qualquer atributo modifica os demais (FERRELL *et al*., 1997a).

Esses domínios são *clusters* de informações, um compilado de respostas das mulheres sobre o impacto dos sintomas, as incapacidades e limitações decorrentes do câncer de mama. Entre os procedimentos da pesquisa de validação responderam a sete perguntas e debateram suas impressões e vivências desde o diagnóstico e durante o tratamento. Em seguida, as respostas foram transcritas, organizadas em categorias e tabelas. Posteriormente, revisadas

pelos investigadores. Esta pesquisa de validação trouxe luz ao enfrentamento da doença, suas influências e modificações e segundo Ferrell *et al*. (1997a) os achados sobre qualidade de vida das mulheres com câncer de mama são particulares e com implicações na prática clínica.

Inicialmente, descreveremos o domínio "bem-estar físico" como o controle de sintomas que interferem mais intensamente nas funções físicas e independência da mulher durante o tratamento quimioterápico e pelo acompanhamento com o objetivo de minimizar os impactos gerados. Os selecionados para compor o modelo foram: dor, fadiga, náusea, constipação, alterações do apetite, problemas de fertilidade, e no ciclo menstrual, finalizando com alterações no sono. O estudo de validação mostrou a relevância de outros sintomas (FERRELL *et al.*, 1997a; FERRELL *et al.*, 1997b), além da dor decorrente dos procedimentos terapêuticos e resultante da mucosite oral (FERRELL; HASSEY; GRANT, 1995).

A presença de sinais e sintomas no tratamento quimioterápico do câncer de mama é um evento adverso esperado e, diversas vezes, utilizado como parâmetro para medir o seu sucesso, pois, confirma a ação farmacológica dos medicamentos. Contudo, o controle e/ou alívio dos sintomas é extremamente importante, a fim de manter a relação custo-benefício favorável. Desta forma, é imprescindível estabelecer uma relação, entre o profissional e a paciente, isenta de julgamentos e capaz de reconhecer e valorizar todos os relatos vivenciados (FERRELL *et al*., 1997a; FERRELL; HASSEY; GRANT, 1995).

Em seguida, o domínio "bem-estar social" diz respeito aos mecanismos de autoconhecimento da pessoa com câncer, seus papéis sociais, assim como o relacionamento com seus pares, especialmente com companheiros e filhos. Envolve os eixos pessoal, interações sociais, sexual, laboral e financeiro. É composto por oito itens: angústia familiar, relações pessoais, suporte social, manutenção do emprego, realização de atividades domésticas, isolamento social, encargo financeiro e sexualidade. Neste domínio, as repercussões relativas ao trabalho, à família, e à sexualidade afetam sobremaneira a avaliação da qualidade de vida.

Respectivamente, essas repercussões relatadas, por esses mesmos autores, foram dificuldade de acionar o seguro de saúde, retomada das atividades laborais, estigma e descriminação no local de trabalho, além de divulgação de informações terapêuticas; preocupação com crianças pequenas e transmissão do gene do câncer aos filhos; e alterações na lubrificação vaginal, libido e na estrutura da mama. Desta maneira, o suporte social dos pares e dos profissionais durante a vivência do processo de adoecimento torna-se essencial para essas mulheres vivenciarem um "senso de normalidade" suprimido pelos sinais e sintomas da doença e do tratamento (FERRELL *et al*., 1997b; FERRELL; HASSEY; GRANT, 1995).

Sequencialmente, o domínio “bem-estar psicológico” compreende os mecanismos psicológicos para enfrentamento de uma doença fatal e suas ingerências. São abordadas as preocupações com o futuro, a sobrevivência, fontes de sofrimento psicológico e respostas emocionais ao câncer de mama. Este é o domínio com mais itens, por consequência, apresenta maior probabilidade de impacto na qualidade de vida, são eles: senso de utilidade, felicidade, satisfação, controle do enfrentamento, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração e problemas de memória, medo da recorrência, percepção global da qualidade de vida e aflições quanto ao diagnóstico e tratamento (FERRELL *et al*., 1997b; FERRELL; HASSEY; GRANT, 1995).

Destaca-se que, desde o diagnóstico ao fim do tratamento, a mulher inquieta-se com: a) a proximidade com a finitude e o morrer, b) encontrar um equilíbrio entre a esperança e a realidade, c) a sensação de encurtamento da vida pela doença ou tratamento, d) medo extremo da recorrência da doença, e) sentimento ambíguo decorrente do sucesso do seu tratamento e o insucesso de outros doentes, f) momentos estressantes relacionados ao tratamento e às intervenções dolorosas, g) perda do senso de controle das situações vivenciadas e h) eventos adversos que se prolongam após o tratamento, como por exemplo, perda da concentração. Portanto, o funcionamento psicológico, sofrimento emocional, alteração nas prioridades de vida autonomia, domínio sobre o ambiente, mecanismos de enfrentamento e apoio devem ser prioridades na avaliação da equipe de saúde (FERRELL *et al.*, 1997b; WAKIUCHI *et al.*, 2019)

Por fim, o domínio “bem-estar espiritual” envolve a espiritualidade, seus aspectos, sua integração com outras dimensões da vida e alterações de vida, principalmente, a incerteza. A espiritualidade funciona com um anteparo para situações perturbadoras e traumáticas, permitindo ressignificar, por exemplo, o processo de adoecimento. Este domínio é composto por cinco itens – esperança, propósito de vida, positividade, mudança espiritual, religiosidade e atividade espiritual, além de incerteza quanto ao futuro (FERRELL *et al*., 1997b).

Os pontos concernentes a este domínio relacionam-se com a prática de atividades e preceitos religiosos que auxiliem às mulheres a enfrentar as incertezas e a manter a esperança (FERRELL *et al.*, 1997b). Outro ponto importante, são as mudanças comportamentais depois do adoecimento, notadamente, as alterações no sentido e nas prioridades de vida, valorização dos momentos atuais, relacionamento com a família e reflexão sobre a vida atual e possibilidades futuras (WAKIUCHI *et al.*, 2019). O apoio espiritual pode minimizar as consequências e/ou melhorar o enfrentamento das alterações vivenciadas pela mulher o câncer de mama, sejam no aspecto físico, emocional, social e psicológico. Contudo, este aspecto,

segundo o estudo, era o ponto mais negligenciado pelos profissionais de saúde (FERRELL *et al*., 1997b; FERRELL; HASSEY; GRANT, 1995).

Considerando todos os aspectos mensurados sobre QVRS, acredita-se que a adoção de um modelo teórico assegura um plano de sustentação argumentativo, servindo de comparação em relação aos resultados obtidos. Desta forma, o modelo teórico de Ferrell *et al.* (1997a) está entre os mais selecionados quando se realizam estudos que pretende avaliar mulheres de câncer de mama, mormente, pela especificidade dos itens dos domínios, por possuir parâmetros psicométricos confiáveis e por ter passado por processo de validação com esta população.

5 JUSTIFICATIVA

5 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama apresenta taxa de incidência alta entre as mulheres (INCA, 2017). Em Sergipe, essa taxa ajustada para o ano de 2018, segundo o centro de Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) do estado (EBSERH, 2017), foi de 45/100.000 mulheres e para o INCA (2017), no mesmo período e região, foi de 50/100.000 mulheres. Os valores publicados são próximos às taxas de incidências ajustada nacional, de 51/100.000 mulheres. Assim, o desenvolvimento desta pesquisa é oportunidade de aprofundar os conhecimentos sobre as mulheres com câncer de mama na população sergipana.

O tratamento para o câncer de mama mais comum é a quimioterapia. A escolha é resultante da somatória de fatores como: tipo de tumor, estágio da doença ao diagnóstico e estado físico inicial da paciente. A quimioterapia causa eventos adversos que variam em tipologia e grau de severidade, entre eles, a mucosite oral. A incidência deste evento adverso em mulheres em tratamento quimioterápico de câncer de mama pode ser entre 40% e 60%. Uma pesquisa realizada em 2015, mostrou que a taxa de incidência de mucosite oral em diferentes graus de severidade de 49% em mulheres com câncer de mama tratadas na maior instituição pública do estado de Sergipe (KAMEO, 2016).

Embora não haja consenso sobre o conceito, genericamente, a QVRS estima o efeito de uma doença, por si mesma, da sintomatologia e do tratamento sobre a percepção de bem-estar. Esta percepção é resultante da interação e equilíbrio de domínios físicos e não-físicos que são partes constituintes do conceito. A QVRS pode ser medida por entrevistas ou instrumentos estruturados que fornecem um escore, que permite avaliar quais domínios são mais afetados e ajustar o manejo adequado do tratamento. Alguns estudos revelam que entre mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico quanto mais eventos adversos mais domínios são afetados (LÔBO, 2014).

Considerando o que foi exposto, esta pesquisa foi desenvolvida com o propósito de contribuir na avaliação da mucosite oral por quimioterapia em mulheres com câncer de mama e sua relação com a QVRS, testando a hipótese nula de que a presença deste evento adverso não piora sua medida.

6 OBJETIVOS

6 OBJETIVOS

As mulheres que iniciaram o tratamento para câncer de mama, não tendo realizado esse tipo de terapia anteriormente, que desenvolveram mucosite oral por quimioterapia apresentam mudança na percepção de QVRS? Fundamentada nesta questão norteadora são descritos a seguir, o objetivo geral e os objetivos específicos.

6.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a mucosite oral por quimioterapia e a QVRS em mulheres com câncer de mama.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as mulheres com câncer de mama quanto aos aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos.
- Avaliar a evolução dos indicadores da QVRS em mulheres com câncer de mama no período de observação do estudo.
- Estimar a incidência da mucosite oral por quimioterapia no período de observação do estudo.
- Identificar fatores associados aos indicadores da QVRS, considerando-se a mucosite oral por quimioterapia em mulheres com câncer de mama como variável independente principal.

7 MATERIAL E MÉTODOS

7 MATERIAL E MÉTODO

7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo que avaliou a mucosite oral por quimioterapia em mulheres com câncer de mama. Estudos com esse delineamento permitem a investigação da incidência de eventos adversos à saúde e seus determinantes (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

7.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido segundo as diretrizes e normas da resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) Nº 510/2016. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade São Paulo – EERP/USP para apreciação, tendo recebido aprovação do CEP em 09 de março de 2017, liberado pelo ofício CEP-EERP/USP nº 048/2017 (ANEXO A) sob o protocolo CAAE – nº 63009616.4.0000.5393 por meio do parecer 1.955.831 (ANEXO B). Posteriormente, foi encaminhado às instituições participantes, para ciência e autorização para o início da coleta de dados.

As participantes desta pesquisa foram convidadas, inicialmente, para uma conversa privada em ambiente disponibilizado pelos locais de estudo. Neste momento, foram explanados os objetivos e procedimentos da coleta de dados, bem como, sobre a liberdade de recusa em participação ou a retirada do consentimento em qualquer fase do período de observação. Em relação ao anonimato, confidencialidade dos dados, autonomia e benefícios diretos e indiretos, foram esclarecidas todas as dúvidas e, se confirmado o aceite, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE foi assinado pela participante e pela pesquisadora responsável, em duas vias, sendo uma entregue à participante (APÊNDICE A).

7.3 LOCAIS DO ESTUDO

O local selecionado para desenvolvimento da pesquisa foi o Estado de Sergipe (Figura 6). Atualmente, conforme dados do IBGE (2018) sua população é estimada em 2.298.696 pessoas com uma densidade de 94,36 hab./km^2, sendo que 70,9% residem na região urbana. Os sergipanos possuem uma expectativa de vida de 77,4 anos para as mulheres e 69 anos para os homens. A renda mensal domiciliar per capita média em 2018 era de R$ 906,00 e Índice de

Desenvolvimento Humano (IDH) estadual é 0,665. A capital, Aracaju, tem uma população estimada 657.013 pessoas, a renda mensal domiciliar per capita média é de 3,1 salários mínimos e IDH de 0,770.

Figura 6 – Mapa administrativo do estado de Sergipe. Ribeirão Preto – SP, 2020

Fonte: http://geografia-profsimone.blogspot.com.br/p/projeto-expo.html

Inicialmente, quatro instituições de assistência à saúde assentiram em participar da pesquisa. Devido à situação do estado de Sergipe frente às políticas de saúde oncológica e inviabilidade do tratamento quimioterápico das mulheres, em uma das instituições não houve coleta de dados. Outras instituições foram procuradas para realização do estudo, entretanto, algumas informaram não ter interesse ou apresentaram dificuldades administrativas para o desenvolvimento das atividades do estudo, o que inviabilizaram a participação. As três instituições participantes estão descritas, em ordem alfabética.

7.3.1 Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite (COOL)

O Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite (COOL), única instituição pública participante do estudo, foi fundado em 20 de março de 1996 pela Secretaria de Estado da Saúde para diagnóstico e tratamento oncológico. Funciona em anexo ao Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE) em um prédio de três pavimentos com serviços de quimioterapia, radioterapia, e internamento adulto e pediátrico. Possui uma equipe

multidisciplinar com 11 oncologistas clínicos e cirurgiões, três hematologistas, sete enfermeiros e 21 técnicos de enfermagem, duas nutricionistas, três fisioterapeutas, quatro farmacêuticos e seis técnicos de farmácias, duas assistentes sociais. O ambulatório tem 23 poltronas e quatro leitos, sendo um para emergências. Realiza 650 atendimentos/mês, sendo 50 para câncer de mama. No COOL são realizados atendimentos às pessoas do estado e regiões circunvizinhas (Bahia, Alagoas e Pernambuco) e o atendimento é exclusivo para pacientes do SUS.

7.3.2 Clínica Onco Hematos Ltda

A clínica Onco Hematos foi inaugurada em 1999, atualmente, atende oncologia clínica adulta e pediátrica, oncologia cirúrgica, hematologia adulta e pediátrica, reumatologia, algologia e outras especialidades. A equipe multidisciplinar é formada por três oncologistas clínicos e dois cirurgiões, dois oncopediatras, dois hematologistas e duas hemato-pediatras, cinco enfermeiras e cinco técnicos de enfermagem, uma psicóloga, uma nutricionista, dois farmacêuticos. Os atendimentos são realizados num ambiente com 10 poltronas e um leito para atendimento de emergência. Realiza atendimento particular e pelo sistema de saúde suplementar. Realiza 120 atendimentos/mês, sendo 10 para câncer de mama.

7.3.3 Núcleo de Oncologia de Sergipe (NOS)

O Núcleo de Oncologia de Sergipe (NOS) foi inaugurado em 2013 e atende oncologia clínica para adultos, hematologia e oncogenética. A equipe tem nove oncologistas, sendo um especializado em pediatria, dois cirurgiões oncológicos, três hematologistas, três enfermeiras, uma técnica de enfermagem, uma nutricionista e uma psicóloga. A área destinada ao atendimento ambulatorial é composta por seis poltronas e um leito onde são administrados os medicamentos, possui também um leito para atendimento de emergência. Realiza 280 atendimentos/mês a pacientes com plano de saúde, entre quimio e imunoterapia e procedimentos de suporte, limpeza e manutenção de cateter totalmente implantado. Destes, são 10 atendimentos são para pacientes com câncer de mama. Realiza atendimento particular e pelo sistema de saúde suplementar.

7.4 AMOSTRA

A amostra do estudo foi estimada considerando os seguintes parâmetros: taxa de incidência da mucosite oral equivalente a 40% ou 50%, poder do teste $(1 - \beta) = 80\%$, nível de significância adotado equivalente a 5% (intervalos de confiança de 95%) em testes

monocaudais e, considerando possíveis perdas de seguimento de 20%, a amostra final alcançou o n=140 participantes (LWANGA; LEMESHOW, 1991).

Os critérios de inclusão adotados foram: idade superior a 18 anos, diagnóstico de câncer de mama confirmado por histologia ou citologia, não ter realizado nenhum tratamento quimioterápico anteriormente, ou associação com tratamento hormonal. Os critérios de exclusão foram: paciente com prontuário inadequadamente preenchido nos quais as informações essenciais não estavam descritas, déficit cognitivo que pudesse interferir na compreensão das questões e respostas a um pequeno elenco de perguntas (data de nascimento e/ou idade, dia da semana e mês, endereço onde mora no momento da entrevista), em tratamento quimioterápico paliativo ou em tratamento radioterápico concomitante à quimioterapia e paciente com diabetes mellitus. Este último critério foi aplicado em decorrência de pacientes portadores de diabetes mellitus apresentarem maior risco de desenvolvimento de infecção na cavidade oral.

7.5 INSTRUMENTOS DE COLETA

Para realizar esta pesquisa foram eleitos quatro instrumentos. O primeiro, elaborado pela pesquisadora responsável e validado por experts (APÊNDICE B) foi utilizado para coletar dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos. O segundo, necessário para medir o grau de severidade da mucosite oral, é a escala da *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.03 e os últimos são os questionários de avaliação da QVRS (ANEXO C e D) da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) as versões *Quality of Life Questionnaire Core-30* (QLQ-C30) e *Quality of Life Questionnaire Breast Cancer-specific module* (QLQ-BR23), ambos receberam autorização para uso (ANEXO E).

7.5.1 Instrumento de caracterização das mulheres

O instrumento é composto por duas partes, conforme apresentado no Apêndice B. A primeira tem por objetivo caracterizar as participantes em relação aos dados sociodemográficos e, a segunda parte coletar informações relacionadas aos dados clínicos e terapêuticos. Para acrescentar rigor metodológico, foi submetido a processo de validação (APÊNDICE C) e elaborado um Manual para entrevistadores (APÊNDICE D).

7.5.2 Escala de avaliação da mucosite oral *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE v4.03

A mucosite oral é um evento adverso não intencional e temporário; associado ao tratamento quimioterápico ou radioterápico. Suas lesões são dolorosas e podem comprometer a higiene oral, nutrição, continuidade do tratamento, por risco de infecção, e pode culminar em óbito. A criação de escalas para avaliar a severidade permite uma uniformidade nos critérios de avaliação entre os profissionais. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são a base para as escalas de avaliação do acometimento (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014).

Para esta pesquisa foi utilizada a escala produzida pela CTCAE, traduzida e validada para o português (SAAD *et al.*, 2002). Essa escala foi criada pela *National Cancer Institute* e inclui atributos objetivos e subjetivos. A versão utilizada está em uso desde junho de 2010 (Quadro 3) e anexada ao instrumento de caracterização das participantes. Para fins metodológicos e analíticos os graus "zero" e "cinco" foram excluídos na análise dos resultados das participantes. A ação justifica-se pela ausência de alterações no grau zero e pelo óbito no grau cinco.

Quadro 3 – Classificação do grau de severidade da mucosite oral

Grau de severidade	*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v4.03*	
	Sintomas e funcionalidade	*Exame Clínico*
0	–	–
1	Assintomático ou leves sintomas, intervenção não indicada	Eritema da mucosa
2	Dor moderada, não interferindo na ingesta oral, indicado modificar dieta	Ulcerações irregulares ou pseudomembranosas
3	Dor severa, interferir com dieta oral	Ulcerações confluentes, sangramento com trauma
4	Risco de morte como consequência, indicada intervenção urgente	Necrose tecidual, sangramento espontâneo e situações que ameaçam a vida
5	Morte	Morte

Fonte: *NTI*, 2010.

7.5.3 Questionários sobre QVRS da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – EORTC versões QLQ-C30 e QLQ-BR23

A *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) reconhece a qualidade da vida (QV) como multidimensional. Em 1993 desenvolveu o Questionário de Qualidade de Vida (QLQ-C30), constituindo-se, atualmente, como melhor medida de QV para pacientes com câncer. Seu diferencial encontra-se na ampla empregabilidade cultural, apresentando diversas versões traduzidas e validadas, inclusive para o português do Brasil; além do perfil investigativo e da possibilidade de autoadministração (MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SCOTT *et al.*, 2008).

O EORTC QLQ-C30 foi validada para a população brasileira (BRABO *et al*., 2006; MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SILVA, 2008). É composto por 30 itens distribuídos em escalas e domínios, na seguinte ordem: Escala do Estado de Saúde Global e Qualidade de vida (um domínio; dois itens), Escala Funcional (cinco domínios; 15 itens), Escala de Sintomas (nove domínios; 12 itens) e a Escala de Dificuldades Financeiras (um domínio; um item). Nelas examinam-se a saúde global, o funcionamento físico, a performance funcional, o estado emocional, a cognição, a interação social, os sintomas específicos do câncer, os efeitos colaterais do tratamento e a satisfação com a terapia (SCOTT *et al.*, 2008).

As respostas são dadas em uma escala tipo Likert. Os itens de 1 a 28 apresentam variação de quatro pontos, com a seguinte equivalência: não equivale ao escore 1, pouco equivale ao escore 2, moderadamente equivale ao escore 3 e muito equivale ao escore 4. Nos itens 29 e 30 a variação é de sete pontos, no qual o escore 1 representa o conceito de "péssima saúde/QV" e o escore 7 representa o conceito "ótima saúde/QV" (SCOTT *et al.*, 2008).

Para análise dos resultados do EORTC QLQ-C30 considera-se que a somatória dos escores relacionados aos domínios "estado geral de saúde / qualidade de vida", "função física", "desempenho de papel", "função emocional", "função cognitiva" e 'função social", quanto mais próxima de 100, melhores são as condições; enquanto que nos domínios relacionados à "presença de sintomas" e "dificuldades financeiras", quanto mais próximo de 100 significa maior intensidade destas dimensões (MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SCOTT *et al.*, 2008).

Com o intuito de avaliar mulheres com câncer de mama, a EORTC criou um módulo com mais 23 itens, o EORTC QLQ-BR23, que já foi validado para a população brasileira (SILVA, 2008). Segue o mesmo padrão de divisão do módulo geral, contudo, apresenta apenas duas escalas: Escala Funcional (quatro domínios; oito itens) e Escala de Sintomas (quatro

domínios; 13 itens). Nessa escala são investigados aspectos relacionados à “atividade sexual”, “sinais e sintomas relacionados ao câncer de mama” e os “efeitos adversos ao tratamento antineoplásico”. Neste questionário, similarmente, cada item apresenta uma variação de quatro pontos, com a mesma equivalência (MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SILVA, 2008).

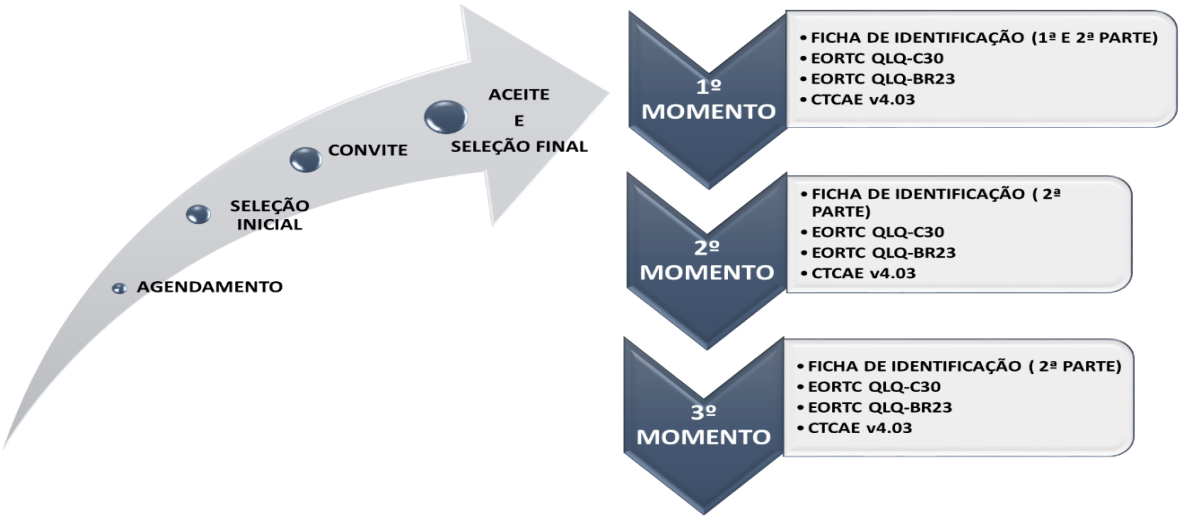
A interpretação do EORTC QLQ-BR23 é semelhante ao EORTC QLQ-C30. Somatória dos escores próximas a 100 na Escala Funcional significam melhor estado de saúde e nível funcional saudável e na Escala de Sintomas, escores de maior magnitude representam maior número de efeitos colaterais e piores quadros de sintomatologia, além de pior qualidade de vida (LETELLIER; DAWES; MAYO, 2015; MICHELS; LATORRE; MACIEL, 2013; SCOTT *et al.*, 2008).

7.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta foi iniciada em março do ano 2017 e finalizou em fevereiro de 2019, após aprovação do CEP. Para o planejamento das coletas foram realizadas visitas semanais aos serviços e consultadas as agendas de quimioterapia. Os agendamentos foram programados de acordo com a liberação dos médicos assistentes e/ou dos procedimentos burocráticos. Portanto, no COOL as participantes apresentaram a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), a prescrição e os documentos pessoais. Neste momento foram disponibilizadas informações tais como: nome completo, diagnóstico, telefone e esquema de tratamento, sem necessidade de verificação no prontuário. Na Onco Hematos e NOS, o procedimento era distinto, uma vez que, as participantes eram comunicadas da programação do tratamento, mediante autorização do plano de saúde. A pesquisadora era, posteriormente, notificada sobre a programação desses agendamentos.

Os dados foram coletados aplicando-se três instrumentos: 1) questionário estruturado contendo informações relacionadas à identificação das participantes do estudo, com o registro dos aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos; 2) instrumentos relacionados aos aspectos da QVRS (EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23) e 3) instrumento relacionado à avaliação oral com a escala CTCAE v4.03. Foram realizados três encontros: no início, no ciclo intermediário e ao final de quimioterapia de acordo com o esquema e linha de tratamento, conforme Figura 7 a seguir:

Figura 7 – Esquema de fluxo da coleta de dados. Ribeirão Preto – SP, 2020.



Fonte: elaborado pela pesquisadora responsável, 2019.

7.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

7.7.1 Processamento dos dados

Todas as entrevistas foram submetidas à revisão e, em caso de erros de preenchimento, a entrevistadora recuperava os dados faltantes. Após revisão, os dados completos foram digitados em planilhas no *software Microsoft Office Excel*, versão 2013 e submetidos a dupla digitação, em momentos distintos. Após essa etapa, os bancos de dados foram submetidos a testes de consistência externa (confrontação das discordâncias de digitação com os instrumentos de coleta de dados). Concluída essa segunda etapa, os bancos de dados foram exportados para a categorização definitiva das variáveis originais e geração de variáveis novas, por meio do programa estatístico *Stata* (Stata for Windows, 2006. Chicago: StataCorp LLC), versão 13.2.

7.7.2 Análise estatística

Inicialmente, na fase descritiva, a população do estudo foi caracterizada segundo aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos. Medidas de frequência absoluta e relativas e de tendência central e dispersão (média, desvio-padrão, medianas e intervalos) foram calculadas, respondendo assim, ao primeiro objetivo específico. Para a comparação dos eventos adversos, entre os momentos 2 e 3, foram aplicados os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher e seus respectivos valores p.

Para responder ao segundo objetivo específico, estimaram-se médias e seus respectivos erros-padrão, medianas e intervalos dos indicadores de QVRS. Testes de tendência para os escores obtidos nos três momentos de avaliação do estudo foram aplicados. Ao mesmo tempo, estimativas brutas da incidência de mucosite oral por quimioterapia foram calculadas nos três momentos de observação do estudo, bem como a taxa de incidência global, ao longo de todo o período de observação, respondendo assim, ao terceiro objetivo específico.

Na fase analítica, etapa de identificação de fatores associados aos indicadores da QVRS (EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23), foram construídos modelos de regressão linear múltipla, considerando a incidência de mucosite oral por quimioterapia como variável independente principal. O elenco de variáveis de ajustamento (variáveis de confusão) foi composto por: idade (menor e maior que 50 anos), escolaridade (menor e maior que oito anos), renda (menor e maior que um salário mínimo), estado conjugal (com ou sem companheiro), tipo de tratamento (adjuvância/neoadjuvância), esquema quimioterápico (AC-TXL ou outro esquema) e escovação (duas ou menos / três ou mais) categorizadas de maneira dicotômica. Coeficientes angulares (*Betas*) ajustados e respectivos valores p foram calculados e indicaram as medidas de associação. Todos os modelos foram construídos assumindo-se o pressuposto de distribuição normal para todos os indicadores da QVRS, foram ajustados para o respectivo escore obtido na linha de base (Momento 1) e construídos ao final dos Momentos 2 e 3.

Em todas as fases da análise de dados o nível de significância adotado para os todos os testes e coeficientes angulares foi equivalente a 5%. Todas as análises foram conduzidas no aplicativo Stata, versão 13.2.

8 RESULTADOS

8 RESULTADOS

Os resultados da avaliação da mucosite oral por quimioterapia e a QVRS em mulheres com câncer de mama são apresentados de acordo com a divisão a seguir: a) caracterização das mulheres com câncer de mama quanto aos aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos; b) descrição da incidência da mucosite oral por quimioterapia; c) avaliação da QVRS das mulheres com câncer de mama; d) estimativa da associação de mucosite oral por quimioterapia na QVRS de mulheres com câncer de mama. Além disso, outros eventos adversos registrados durante o estudo foram descritos na última parte dos resultados.

8.1 CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES

Foram acompanhadas 140 mulheres com câncer de mama que iniciaram tratamento quimioterápico concomitante à realização deste estudo. Foram incluídas 123 mulheres do COOL, oito mulheres da Onco Hematos e nove mulheres da NOS. Destacamos, quanto às variáveis sociais, que estas participantes apresentaram a média de idade de 50 anos (DP = 11,76); a maioria se autodeclarou parda, estava em uma união estável e tinham menos de dois filhos.

A renda da maioria das participantes vem de uma fonte fixa. Sendo o valor correspondente a um salário mínimo (valor de R$ 954,00, em 2018). As participantes sem fonte de renda não exerciam nenhuma atividade laboral e dependiam ou da renda do cônjuge ou doações de familiares. Verificou-se que a média de anos de estudo foi de 8,66 anos (DP = 4,86), correspondente às séries do ensino fundamental.

Quanto às variáveis demográficas, a região leste do Estado foi destaque com principal local de origem (nascimento) e de procedência (atual residência) das participantes. As demais características sociodemográficas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas das participantes. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	N (%)	Média (dp)	mín - máx
Idade no diagnóstico		50,40 (11,76)	21,60 – 76,25
≤ 50 anos	70 (50,00)		
> 50 anos	70 (50,00)		
Local de origem			
Leste SE	68 (48,57)		
Agreste SE	34 (24,29)		

Sertão SE	10 (7,14)		
Outros	28 (20,00)		
Local de procedência			
Leste SE	96 (68,57)		
Agreste SE	30 (21,43)		
Sertão SE	7 (5,00)		
Outros	7 (5,00)		
Raça			
Branca	24 (17,14)		
Negra	34 (24,29)		
Parda	82 (58,57)		
Nº de filhos		2,37 (1,89)	0 – 9
≤ 2 filhos	84 (60,00)		
> 2 filhos	56 (40,00)		
Situação conjugal			
Solteira	23 (16,43)		
união estável	95 (67,86)		
divorciada	8 (5,71)		
Viúva	14 (10,00)		
Renda familiar (em R$)		1.508,21 (1418,50)	70,00 – 7.000,00
≤ 1 SM	82 (58,57)		
> 1 SM	58 (41,43)		
Fonte de renda			
sem renda	11 (7,86)		
renda fixa	92 (65,71)		
renda variável	37 (26,43)		
Anos de estudo		8,66 (4,86)	0 - 18
Escolaridade (em anos)			
nenhuma	9 (6,43)		
1 – 3	7 (5,00)		
4 – 7	48 (34,29)		
8 – 10	19 (13,57)		
11 – 14	37 (26,43)		
15 ou mais	20 (14,29)		
TOTAL	**140 (100)**	**-**	**-**

SM = salário mínimo (R$ 954,00), em 2018.

Quanto aos hábitos de vida, no tocante à filiação religiosa, a maioria das participantes autodeclaram-se católicas. Além disso, o consumo de drogas lícitas (etilismo e tabagismo) foi referido por 16,43% das participantes. Outro hábito, a prática de atividade física, foi referida por 45,00% das participantes, destacando também que a intensidade moderada (42,14%) e 30

a 60 minutos de atividade/dia (31,43%), mais de 3 vezes na semana (23,57%) foram predominantes. Assim, quanto ao estado nutricional observa-se que a maioria das participantes estavam com IMC acima do recomendado, ou em sobrepeso (35,00%) ou com algum grau de obesidade (29,90%). Os dados apresentados na Tabela 2 correspondem ao estilo de vida das participantes.

Tabela 2 – Hábitos (estilo de vida) das pacientes, no baseline. Ribeirão Preto – SP, 2020.

Variáveis	N (%)	Média (dp)	mín - máx
Filiação religiosa			
nenhuma	5 (3,57)		
Católica	92 (65,71)		
protestante	37 (26,43)		
ecumênica	2 (1,43)		
Outra	4 (2,86)		
Atividade Física			
Sim	63 (44,00)		
Não	77 (55,00)		
Tipo de atividade física			
nenhuma	77 (55,00)		
atividade leve	3 (2,14)		
atividade moderada	59 (42,14)		
atividade intensa	1 (0,71)		
Tempo de at. física (em min/dia)		78,80 (25,76)	30 - 120
Nenhum	77 (55,00)		
≤ 30	13 (9,29)		
31 – 60	44 (31,43)		
> 60	6 (4,29)		
Frequência de atividade física		3,92 (1,34)	1 - 7
nenhuma	77 (55,00)		
≤ 3 vezes/ semana	30 (21,43)		
> 3 vezes/ semana	33 (23,57)		
Peso (em kg)		68,48 (13,53)	42 - 105
Altura (em cm)		157,27 (7,03)	132 - 177
IMC (em kg/m^2)		27,74 (5,48)	15,42 – 42,84
Estado Nutricional			
baixo peso	5 (3,57)		
Eutrófico	44 (31,43)		
sobrepeso	49 (35,00)		
obeso classe I	24 (17,14)		
obeso classe II	14 (10,00)		
obeso classe III	4 (2,86)		
Ingesta hídrica (em ml)		1.554,28 (818,61)	200 – 4.000
≤ 1.000	53 (37,86)		
1.001 – 2.000	68 (48,57)		
> 2.000	19 (13,57)		
Tabagismo			
Sim	6 (4,29)		

Não	117 (83,57)		
ex-fumante	17 (12,14)		
Número de cigarros/dia		1,52 (6,661)	0 - 60
Etilismo			
Sim	18 (12,86)		
Não	117 (83,57)		
ex-bebedora	5 (3,57)		
Número de doses/semana		0,78 (2,41)	0 - 20
TOTAL	**140 (100)**	**-**	**-**

Outras informações que podem ser destacadas são: a predominância de mulheres acima de 50 anos (50,71%) quanto iniciou o tratamento e a predominância da assistência pública (87,86%) às participantes. Sobre as demais comorbidades, 33,29% apresentaram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e 26,43% apresentaram outros problemas de saúde. Na Tabela 3 estão descritas todas as informações clínicas e comorbidades.

Tabela 3 – Informações clínicas e comorbidades, no baseline (Momento 1). Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	N (%)	Média (dp)	mín - máx
Idade no início do tratamento		50,63 (11,78)	21,65 – 76,54
≤ 50 anos	69 (49,29)		
> 50 anos	71 (50,71)		
Idade da menarca		13,21 (1,77)	09 - 19
≤ 12 anos	53 (37,86)		
> 12 anos	87 (62,14)		
Instituição			
COOL	123 (87,86)		
Onco Hematos	8 (5,71)		
NOS	9 (6,43)		
Hipertensão arterial			
Sim	48 (34,29)		
Não	92 (65,71)		
Insuficiência renal			
Sim	1 (0,71)		
Não	139 (99,29)		
Outra comorbidade[1]			
Sim	37 (26,43)		
Não	103 (73,57)		
Total	**140 (100)**	**-**	**-**

[1] Alergia medicamentosa e/ou alimentar (29), Depressão (2), Asma (2), Esteatose hepática (1), Dislipidemia (1), Lúpus Eritematoso Sistêmico (1), Anemia falciforme (1).

A respeito das informações clínicas e terapêuticas do câncer de mama, apresentado pelas participantes o tipo histopatológico preponderante foi o Ductal invasivo (85,71%). Sendo que os estadios IIb e IIIa foram os mais prevalentes, ambos com 25,00%, bem como o tipo molecular "Luminal B" (38,57%). Quanto ao tratamento, 61,38% fizeram, exclusivamente, quimioterapia,

sendo que o esquema AC-TXL (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel) foi predominante (44,29%). Na Tabela 4 estão colocadas as informações relacionadas à tipologia, estadiamento e tratamento das participantes. Demais informações sobre os esquemas observados durante o tratamento serão encontradas no Apêndice

Tabela 4 – Informações clínicas e terapêuticas das pacientes com câncer de mama, no baseline (Momento 1). Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	N	%
Resultado histopatológico		
ductal *in situ*	3	2,14
ductal invasivo	120	85,71
lobular *in situ*	1	0,71
lobular invasivo	8	5,71
metaplásico	1	0,71
medular	2	1,43
mucinoso	4	2,86
invasivo cribiforme	1	0,71
Estadiamento do tumor		
I	6	4,29
IIa	30	21,43
IIb	35	25,00
IIIa	35	25,00
IIIb	31	22,14
IIIc	2	1,43
IV	1	0,71
Molecular		
Luminal A	36	25,71
Luminal B	54	38,57
HER-2 ampliado	18	12,86
Basal-simile	28	20,00
Mama normal-simile	4	2,86
Outro tratamento		
cirurgia	51	35,17
hormonioterapia	3	2,07
cirurgia + hormonioterapia	2	1,38
nenhum outro	89	61,38
Linha de tratamento		
1ª linha	86	61,43
2ª linha	54	38,57
Esquema do tratamento quimioterápico		
TC	3	2,14
FAC venoso	2	1,43
FEC 100	4	2,86
AC	19	13,57
TCH	2	1,43
AC-TH	6	4,29
TAC	22	15,71

AC-TXL	62	44,29
FEC 90-TXL	15	10,71
AC-TXT	5	3,57
Extensão da doença (metástase)		
sim	16	11,43
não	124	88,57
total	**140**	**100**

8.2 MUCOSITE ORAL POR QUIMIOTERAPIA

A mucosite oral é um evento adverso relacionado ao tratamento quimioterápico, deste modo, não era esperada em nenhuma participante no momento inicial do estudo. Entretanto, a literatura alerta para fatores de risco relacionados aos pacientes e ao tratamento implementado que aumentam a chance da sua ocorrência.

Os fatores de risco relacionados ao tratamento, comum a todas as participantes deste estudo, foram a combinação de classes medicamentosa, que faz parte do protocolo terapêutico, bem como a presença de drogas bucotóxicas e mielossupressão. Quanto aos fatores de risco relacionados aos pacientes destacamos que a idade (25,71%), o IMC (30,00%), saúde bucal e presença de cárie (38,57%) e xerostomia ao iniciar o tratamento (34,29%); além da presença de outras comorbidades. Estes estão pormenorizadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Fatores de risco, identificados nesta pesquisa, para Mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	N	%
Paciente		
FR Idade		
Sim	36	25,71
Não	104	74,29
FR IMC		
Sim	42	30,00
Não	98	70,00
FR Saúde bucal		
Sim	54	38,57
Não	86	61,43
FR Comorbidades		
Sim	70	50,00
Não	70	50,00
FR Presença de cáries		
Sim	54	38,57
Não	86	61,43
FR Xerostomia		
Sim	48	34,29
não	92	65,71
FR Dor gengival		

sim	6	4,29
não	134	95,71
Tratamento		
FR Mielossupressão		
sim	0	0
não	140	100
FR Droga bucocitotóxica		
sim	140	100
não	0	0
FR Combinação de medicamentos		
sim	140	100
não	0	0
total	**140**	**100**

A saúde bucal, dentre os fatores de risco, foi detalhada durante todo estudo pelas variáveis da Tabela 6. Quanto às condições orais, destaca-se que houve oscilações no decorrer do estudo, principalmente na perda da integridade das gengivas (M1 – 17,86%, M2 – 34,29% e M3 – 22,14%) e dos lábios (M1 – 0%, M2 – 0% e M3 – 16,43%). Observa-se que houve uma redução na severidade da saburra lingual e aumento importante da xerostomia (M1 – 33,57%, M2 – 44,29% e M3 – 74,29%). Observa-se, quantos às condições de higiene, que três escovações diárias foram predominantes durante o estudo (M1 – 60,00%, M2 – 62,15% e M3 – 61,43%) e uso do fio dental foi aumentando (M1 – 40,71%, M2 – 42,14% e M3 – 95,00%).

Tabela 6 – Condições orais e Hábitos de higiene oral. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	**Momento 1**	**Momento 2**	**Momento 3**
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**
Condições orais			
Gengiva íntegra			
Sim	115 (82,14)	92 (65,71)	31 (22,14)
Não	25 (17,86)	48 (34,29)	109 (77,86)
Lábios íntegros			
Sim	140 (100)	140 (100)	117 (83,57)
Não	0 (0)	0 (0)	23 (16,43)
Aspecto da língua			
sem saburra	0 (0)	1 (0,71)	1 (0,71)
saburra subclínica	31 (22,14)	55 (39,29)	58 (41,43)
saburra em 1/3	70 (50,00)	56 (40,00)	62 (44,29)
saburra em 2/3	36 (25,71)	27 (19,29)	19 (13,57)
saburra em mais de 2/3	3 (2,14)	1 (0,71)	0 (0)
Alterações de mucosa			
Sim	32 (22,86)	37 (26,43)	32 (22,86)
Não	108 (77,14)	103 (73,57)	108 (77,14)
Xerostomia			
Sim	47 (33,57)	62 (44,29)	104 (74,29)

Não	93 (66,43)	78 (55,71)	36 (25,71)
Sangramento na escovação			
Sim	25 (17,86)	30 (21,43)	26 (18,57)
Não	115 (82,14)	110 (78,57)	114 (81,43)
CPO (média, dp)	0,07 (0,06)	0,17 (1,18)	0,17 (1,17)
Hábitos de higiene oral			
Número de escovações/dia			
1 vez	3 (2,14)	0 (0)	0 (0)
2 vezes	38 (27,14)	24 (17,14)	43 (30,71)
3 vezes	84 (60,00)	87 (62,15)	86 (61,43)
> 3 vezes	15 (10,71)	29 (20,71)	11 (7,86)
Utiliza fio dental			
Sim	57 (40,71)	59 (42,14)	133 (95,00)
Não	83 (59,29)	81 (57,86)	7 (5,00)
Número de fio dental/dia			
nenhuma	83 (59,29)	81(57,86)	7 (5,00)
1 vez	28 (20,00)	13 (9,29)	35 (25,00)
2 vezes	8 (5,71)	27 (19,29)	74 (52,86)
3 vezes	19 (13,57)	18 (12,86)	24 (17,14)
4 vezes	2 (1,43)	1 (0,71)	0 (0)
total	**140 (100)**	**140 (100)**	**140 (100)**

Destaca-se que as participantes do estudo apresentaram oscilação na escala de Karnofsky durante o tratamento (M1 score 90% – 100%, M2 score 90% – 42,86% e M3 score 80% – 47,86%). A avaliação da escala de dor geral apresentou progressiva elevação nos diversos graus, especialmente no Momento 2, no Momento 3 o grau 2 foi o mais relatado entre as participantes. Quanto à contagem dos elementos sanguíneos prévia à administração dos quimioterápicos, observa-se que as maiores oscilações foram nos níveis de hemoglobina (M1 – 5,71%, M2 – 12,14% e M3 – 11,43%). Para os demais componentes sanguíneos observa-se que no Momento 2 apresentaram redução e aumento no Momento 3 de níveis alterados.

Tabela 7 – Condição funcional e Dosagens séricas. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	**Momento 1**	**Momento 2**	**Momento 3**
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**
Escala de Karnofsky			
60%, cuidados ocasionais, pode trabalhar	0 (0)	2 (1,43)	0 (0)
70% cuida de si mesma, não é capaz de trabalhar	0 (0)	26 (18,57)	7 (5,00)
80% sinais e sintomas, realiza atividades com esforço	0 (0)	52 (37,14)	67 (47,86)
90% mínimos sinais e sintomas, realiza atividades sem esforço	140 (100)	60 (42,86)	66 (47,14)
Escala de dor geral			
sem dor	129 (92,14)	93 (66,43)	58 (41,43)

1	1 (0,71)	0 (0)	26 (18,57)
2	1 (0,71)	11 (7,86)	37 (26,43)
3	1 (0,71)	12 (8,57)	11 (7,86)
4	0 (0)	12 (8,57)	6 (4,29)
5	2 (1,43)	4 (2,86)	1 (0,71)
6	0 (0)	1 (0,71)	1 (0,71)
7	3 (2,14)	2 (1,43)	0 (0)
8	2 (1,43)	2 (1,43)	0 (0)
9	0 (0)	1 (0,71)	0 (0)
pior dor	1 (0,71)	2 (1,43)	0 (0)
Hemoglobina (média, dp)	13,46 (1,40)	12,88 (1,60)	13,00 (1,63)
≤ 11	08 (5,71)	17 (12,14)	16 (11,43)
> 11	132 (94,29)	123 (87,86)	124 (88,57)
Contagem de leucócitos*			
normal *(3000-10500 cel/mm^3)*	128 (91,43)	132 (94,29)	130 (92,86)
Alterada	12 (8,57)	8 (5,71)	10 (7,14)
Contagem de neutrófilos*			
normal *(1500-7500 cel/mm^3)*	133 (95,00)	136 (97,14)	131 (93,57)
Alterada	7 (5,00)	4 (2,86)	9 (6,43)
Contagem de plaqueta*			
normal *(140000-400000 cel/mm^3)*	133 (95,00)	136 (97,14)	133 (95,00)
Alterada	7 (5,00)	4 (2,86)	7 (5,00)

* Valores de referência: INCA. Ações de Enfermagem para controle do câncer. 3ª ed. 628p, 2008 (ww1.inca.gov.br/enfermagem)

A mucosite oral é um evento adverso relacionado ao tratamento quimioterápico, neste estudo constatou-se que a incidência total foi de 64,29% no Momento 2 e 63,57% no Momento 3, sendo que o grau 1 foi o mais incidente (M2 – 40,00% e M3 – 42,14%), tendo apresentado um aumento percentual de 5,07% entre os Momentos. A dor oral apresentou oscilação importante, excetuando-se as participantes que não relataram dor alguma, o grau 2 foi o mais reportado por elas (M1 – 2,86%, M2 – 15,00% e M3 – 26,43%); o aumento foi de 80,9% entre o Momento 1 e 2, de 43,24% entre o Momento 2 e 3. Nas orientações sobre mucosite oral a escovação foi colocada como medida de prevenção e tratamento mais acessível para evitar o surgimento e redução de danos no caso deste evento adverso. Quanto ao tratamento, a escovação com a água bicarbonatada foi a medida mais adotada pelas participantes (M2 – 37,86% e M3 – 31,43%). A Tabela 8 apresenta as demais informações.

Tabela 8 – Orientação, Incidência, Dor oral e Tratamento para Mucosite oral. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	**Momento 1**	**Momento 2**	**Momento 3**
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**
Orientação sobre Mucosite Oral			
Sim	140 (100)	-	-
Não	0 (0)	-	-
Grau de Mucosite			
sem alterações	140 (100)	50 (35,71)	51 (36,43)

eritema, irritação, dor	0 (0)	56 (40,00)	59 (42,14)
eritemas, úlceras (dieta sólida)	0 (0)	29 (20,71)	28 (20,00)
úlceras (necessita dieta líquida)	0 (0)	3 (2,14)	2 (1,43)
impossibilidade de se alimentar	0 (0)	2 (1,43)	0 (0)
Dor na cavidade oral			
sem dor	130 (92,86)	53 (37,86)	58 (41,43)
1	1 (0,71)	9 (6,43)	26 (18,57)
2	4 (2,86)	21 (15,00)	37 (26,43)
3	3 (2,14)	17 (12,14)	11 (7,86)
4	0 (0)	12 (8,57)	6 (4,29)
5	1 (0,71)	8 (5,71)	1 (0,71)
6	1 (0,71)	8 (5,71)	1 (0,71)
7	0 (0)	8 (5,71)	0 (0)
8	0 (0)	3 (2,14)	0 (0)
9	0 (0)	1 (0,71)	0 (0)
pior dor	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tratamento para Mucosite Oral			
sim		140 (100)	140 (0)
não		0 (0)	0 (0)
Qual tratamento para Mucosite Oral			
escovação		34 (24,29)	22 (15,71)
escovação + água bicarbonatada		53 (37,86)	44 (31,43)
escovação + chá de camomila		7 (5,00)	22 (15,71)
escovação + enxaguante bucal		14 (10,00)	31 (22,14)
escovação + fórmula		6 (4,29)	2 (1,43)
escovação + nistatina		26 (18,57)	19 (13,57)
Número de vezes/dia que usou o tratamento			
nenhuma		0 (0)	0 (0)
1 vez		3 (2,14)	0 (0)
2 vezes		18 (12,86)	15 (10,71)
3 vezes		95 (67,86)	102 (72,86)
4 vezes		19 (13,57)	23 (16,43)
5 vezes		3 (2,14)	0 (0)
6 vezes		2 (1,43)	0 (0)
Tempo (em minutos) que realizou o tratamento (média; dp)		X	6,11 (1,03)
total		**140 (100)**	**140 (100)**

As Tabelas 9 e 10 apresentam as taxas de incidência de MO nos 3 momentos do estudo e ao final, durante todo o período de seguimento. As categorias (graus) de MO são rarefeitas (números pequenos), por isso, a estratégia adotada foi agrupá-las na categoria “SIM” (algum grau). Ao longo do estudo (entre os momentos 2 e 3), 30 mulheres mudaram sua condição em relação ao diagnóstico de MO e, ao final, 120 mulheres (85,71%) foram diagnosticadas com MO, ao longo de todo o período do estudo.

Tabela 9 – Taxas de incidência de Mucosite Oral no baseline (Momento 1) e nas duas visitas de seguimento. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variável resposta	Momento 1 N (%)	Momento 2 N (%)	Momento 3 N (%)
Mucosite oral			
Não	140 (100)	50 (35,71)	51 (36,43)
Sim (algum grau)	0 (0)	90 (64,29)	89 (63,57)
total	140	140	140

Tabela 10 – Taxa global de incidência de Mucosite Oral no período de seguimento do estudo. Ribeirão Preto - SP, 2020

Variável resposta	N (%)
Mucosite oral	
Não	20 (14,29)
Sim (algum grau)	120 (85,71)
total	140 (100)

8.3 AVALIAÇÃO DA QVRS

A QVRS foi acompanhada durante o tratamento das participantes e avaliada em três momentos distintos. Numa visão ampla, observa-se que todos os pontos avaliados apresentaram piora ao longo do acompanhamento. Os valores relacionados ao desempenho das funções seguiram uma tendência de deterioração; o que mostra uma piora na avaliação da QVRS. Quanto aos valores relacionados aos sintomas seguiram uma tendência de progressão, tantos nos gerais quanto aos específicos do câncer de mama o que também piora a QVRS.

Quando avaliamos o escore de “Qualidade de Vida Geral” entre o Momento 1 e 2 houve uma redução de 0,27% na média; e de 6,88% entre o Momento 2 e 3. Nas demais variáveis não houve oscilação entre os Momentos 1 e 2. Para as demais variáveis as oscilações foram decrescentes em 51,67% nos “Desempenho físico” e “Desempenho de papel”, 20,51% no “Desempenho emocional”, 53,25% no “Desempenho cognitivo”, 58,72% no “Desempenho social”. As oscilações foram crescentes nos sintomas em 61,51% para “fadiga”; 91,25% para “náusea e vômito”; 62,50% para ‘dor”; 89,93% para “dispneia”; 30,76% para “insônia”; 68,12% para “perda de apetite”; 76,57% para “constipação”; 92,96 % para “diarreia” e 19,04% para “dificuldade financeira”. As demais informações acerca dos resultados deste questionário estão na Tabela 11.

Tabela 11 – Estatística descritiva das respostas ao questionário EORTC QLQ – C30. Ribeirão Preto – SP, 2020

Indicador - Momento	N	Média	Erro-padrão	Mediana	Intervalo	valor p*
Qualidade de vida geral – 1	140	81,55	(23,12)	87,5	[0;100]	0,02
Qualidade de vida geral – 2	140	81,31	(23,09)	83,33	[0;100]	
Qualidade de vida geral – 3	140	76,07	(20,53)	83,33	[25;100]	
Desempenho físico – 1	140	83,86	(19,77)	93,33	[26,67;100]	0,11
Desempenho físico – 2	140	83,86	(19,76)	93,33	[26,67;100]	
Desempenho físico – 3	140	55,29	(15,94)	53,33	[13,33;100]	
Desempenho de papel - 1	140	85,95	(25,31)	100	[0;100]	0,11
Desempenho de papel - 2	140	85,95	(25,30)	100	[0;100]	
Desempenho de papel - 3	140	56,67	(21,42)	50	[0;100]	
Desempenho emocional - 1	140	62,2	(30,60)	66,67	[0;100]	0,06
Desempenho emocional - 2	140	62,2	(30,60)	66,67	[0;100]	
Desempenho emocional - 3	140	51,61	(15,73)	50	[16,67;91,67]	
Desempenho cognitivo - 1	140	72,98	(27,45)	83,33	[0;100]	0,11
Desempenho cognitivo - 2	140	72,98	(27,44)	83,33	[0;100]	
Desempenho cognitivo - 3	140	47,62	(22,04)	50	[0;100]	
Desempenho social - 1	140	86,67	(21,27)	100	[0;100]	0,12
Desempenho social - 2	140	86,67	(21,27)	100	[0;100]	
Desempenho social - 3	140	54,64	(22,44)	50	[0;100]	
Fadiga -1	140	16,83	(21,34)	11,11	[0;100]	0,96
Fadiga -2	140	16,83	(21,34)	11,11	[0;100]	
Fadiga -3	140	43,73	(15,83)	44,44	[11,11;77,78]	
Náusea e vômito – 1	140	4,52	(13,97)	0	[0;100]	0,53
Náusea e vômito – 2	140	4,52	(13,97)	0	[0;100]	
Náusea e vômito – 3	140	51,67	(22,55)	50	[0;100]	
Dor – 1	140	17,14	(26,44)	0	[0;100]	0,93
Dor – 2	140	17,14	(26,44)	0	[0;100]	
Dor – 3	140	45,71	(20,32)	50	[0;100]	
Dispneia – 1	140	4,29	(13,16)	0	[0;66,67]	0,54
Dispneia – 2	140	4,29	(13,16)	0	[0;66,67]	
Dispneia – 3	140	42,62	(30,72)	33,33	[0;100]	
Insônia – 1	140	30	(37,14)	0	[0;100]	0,24
Insônia – 2	140	30	(37,14)	0	[0;100]	
Insônia – 3	140	43,33	(32,40)	33,33	[0;100]	
Perda de apetite – 1	140	15,71	(28,95)	0	[0;100]	0,80
Perda de apetite – 2	140	15,71	(28,95)	0	[0;100]	
Perda de apetite – 3	140	49,29	(33,08)	33,33	[0;100]	
Constipação – 1	140	9,76	(24,48)	0	[0;100]	0,67

Constipação – 2	140	9,76	(24,48)	0	[0;100]	
Constipação - 3	140	41,67	(32,01)	33,33	[0;100]	
Diarreia - 1	140	3,1	(11,92)	0	[0;66,67]	0,52
Diarreia - 2	140	3,1	(11,92)	0	[0;66,67]	
Diarreia - 3	140	44,05	(41,02)	33,33	[0;100]	
Dificuldade financeira - 1	140	40,48	(36,59)	33,33	[0;100]	0,11
Dificuldade financeira - 2	140	40,48	(36,59)	33,33	[0;100]	
Dificuldade financeira - 3	140	50	(30,84)	50	[0;100]	

* valor p associado ao teste de tendência.

Os resultados apontaram que somente o indicador "qualidade de vida geral" apresentou tendência de queda na magnitude dos escores (p= 0,02).

Os resultados do questionário EORTC QLQ – BR23 não apresentaram oscilação entre o Momento 1 e 2, contudo, houve oscilações nas médias nos escores, em valores percentuais decrescentes de: 62,87% para "imagem corporal", 8,69% para "desempenho sexual", de 85,83% para "eventos adversos da terapia sistêmica" e 23,50% para "perturbada pela queda do cabelo", entretanto, oscilações crescentes de 5,23% para "satisfação sexual"; 22,86% na "perspectiva futura", 18,52% para "sintomas da mama" e 15,43% para "sintomas do braço". Os indicadores "desempenho sexual" e "satisfação sexual" apresentaram tendências estatisticamente significantes: queda para o primeiro e ascensão para o segundo, sendo os valores p de 0,03 e 0,02, respectivamente. As demais informações acerca dos resultados deste questionário estão na Tabela 12.

Tabela 12 – Estatística descritiva das respostas ao questionário EORTC QLQ – BR23. Ribeirão Preto – SP, 2020

Indicador - Momento	N	Média	Desvio padrão	Intervalo	valor p*
Imagem corporal – 1	140	85,41	22,17	[0;100]	0,12
Imagem corporal – 2	140	85,41	22,17	[0;100]	
Imagem corporal – 3	140	52,44	17,55	[8,33;100]	
Desempenho sexual – 1	140	72,85	34,64	[0;100]	0,03
Desempenho sexual – 2	140	72,85	34,64	[0;100]	
Desempenho sexual – 3	140	67,02	21,75	[16,67;100]	
Satisfação sexual - 1	140	73,33	38,18	[0;100]	0,02
Satisfação sexual - 2	140	73,33	38,18	[0;100]	
Satisfação sexual - 3	140	77,38	35,82	[0;100]	
Perspectiva futura - 1	140	38,57	43,66	[0;100]	0,14
Perspectiva futura - 2	140	38,57	43,66	[0;100]	
Perspectiva futura - 3	140	50,00	32,85	[0;100]	
Eventos adversos da terapia sistêmica - 1	140	84,89	13,68	[38,09;100]	0,14

Eventos adversos da terapia sistêmica - 2	140	84,89	13,68	[38,09;100]	
Eventos adversos da terapia sistêmica - 3	140	45,68	12,16	[9,52;71,42]	
Sintomas na mama - 1	140	78,33	28,74	[0;100]	0,11
Sintomas na mama - 2	140	78,33	28,74	[0;100]	
Sintomas na mama - 3	140	96,14	6,87	[66,66;100]	
Sintomas no braço - 1	140	78,17	25,78	[0;100]	0,08
Sintomas no braço - 2	140	78,17	25,78	[0;100]	
Sintomas no braço - 3	140	92,38	14,72	[11,11;100]	
Perturbada pela queda do cabelo - 1	140	98,80	8,39	[33,33;100]	0,07
Perturbada pela queda do cabelo - 2	140	98,80	8,39	[33,33;100]	
Perturbada pela queda do cabelo - 3	140	80,00	27,35	[0;100]	

* valor p associado ao teste de tendência.

8.4 ESTIMATIVAS DE ASSOCIAÇÃO

As tabelas 13 e 14 apresentam os coeficientes angulares dos modelos de regressão linear múltipla. A incidência de mucosite oral por quimioterapia foi selecionada como variável independente principal e um elenco de variáveis de ajustamento: idade (maior/menor 50 anos), escolaridade (maior/menor oito anos de estudo), renda (maior/menor salário mínimo), situação conjugal (com/sem companheiro), tipo de tratamento (adjuvância/neoadjuvância), esquema (AC-TXL/outros) e escovação (duas ou menos/três ou mais), avaliadas na linha de base (Momento1). Para melhor entendimento, as tabelas apresentam somente as categorias de exposição de cada variável, sendo suprimidas as categorias de referência (*Beta*s iguais a zero).

Para as participantes deste estudo, a avaliação do instrumento EORTC QLQ – C30 mostrou que as variáveis que apresentaram significância estatística foram: mucosite oral para os escores de “qualidade de vida geral”, apresentando *Beta* negativo (β = -13,44), e para os escores de “diarreia”, apresentando *Beta* positivo (β = 21,50). Esquema de tratamento que não seja AC-TXL, foi outra variável que apresentou significância estatística para o escore da “diarreia” apresentando *Beta* positivo (β = 14,92). A variável escovação (menos que três escovações/dia) também permaneceu associada à “qualidade de vida geral”, com *Beta* positivo (β = 8,32). No instrumento EORTC QLQ – BR23, vale ressaltar que a variável escolaridade e renda apresentaram associação ao indicador “perspectiva futura” estatisticamente significativa. Os valores dos coeficientes angulares foram *Beta* negativo (β = -13,19) e *Beta* positivo (β = 17,85), respectivamente para as variáveis (Tabela 14).

Tabela 13 – Coeficientes angulares dos modelos finais para os indicadores do questionário EORTC QLQ – C30. Ribeirão Preto – SP, 2020

Indicadores /Variáveis (categorias de exposição)	**QVG**	**DF**	**DP**	**DE**	**DC**	**DS**	**F**	**NV**	**DOR**	**DISP**	**I**	**PA**	**C**	**D**	**DF**
Idade															
> 50 anos	038	-2,34	1,02	-0,13	-2,86	5,16	3,11	-1,17	-3,82	-7,13	3,67	-8,61	10,27	-6,64	3,62
Escolaridade															
≥ 8 anos	0,54	-2,56	2,23	2,46	2,33	-1,51	2,42	8,50	1,06	2,92	8,80	3,53	-1,91	-0,87	-1,73
Renda															
> 1 salário mínimo	-2,35	-0,89	-0,48	-1,49	-4,78	-0,46	-4,38	-3,40	2,05	1,23	-7,77	-0,80	6,30	-12,77	5,18
Situação conjugal															
com companheiro	0,66	2,21	2,45	-1,96	-7,54	7,27	-0,91	-3,52	-0,93	0,71	-2,74	0,20	-7,85	-0,95	-1,47
Tipo de tratamento															
Neoadjuvância	1,06	2,37	2,30	2,73	-1,84	-0,48	-0,93	0,86	6,71	-5,31	1,08	-8,09	4,17	-11,16	1,39
Esquema de tratamento															
outros (não AC-TXL)	3,09	1,49	4,84	1,44	3,84	3,15	2,22	-1,08	-0,22	-2,57	9,92	3,42	-9,79	14,92*	-1,84
Escovação															
< 3vezes/dia	8,32*	0,46	-0,84	2,00	1,89	-1,12	-5,76	0,55	6,29	3,02	7,38	4,66	-5,34	2,44	-0,03
Mucosite oral															
Sim	-13,44*	1,61	-1,51	1,03	1,82	4,37	4,09	3,94	-2,10	-7,66	11,27	4,45	3,18	21,50*	-1,52

QVG=qualidade de vida geral, DF=desempenho físico, DP=desempenho de papel, DE=desempenho emocional, DC=desempenho cognitivo, DS=desempenho social, F=fatiga, F=fatiga, NV=náusea e vômitos, DOR=dor, DISP=dispneia, I=insônia, PA=perda de apetite, C=constipação, D=diarreia, DF=dificuldade financeira; *=valor p < 0,05. Todos os modelos foram também ajustados para o respectivo escore obtido na linha de base (momento1).

Tabela 14 – Coeficientes angulares dos modelos finais para os indicadores do questionário EORTC QLQ – BR23. Ribeirão Preto – SP, 2020

Indicadores/Variáveis (categorias de exposição)	IC	DS	SS	PF	EA	SM	SB	PQC
Idade								
> 50 anos	-0,87	1,92	-1,22	-1,03	1,65	-0,84	-0,31	-1,10
Escolaridade								
≥ 8 anos	-3,50	2,71	-0,39	-13,19*	-4,47	0,37	-1,34	3,21
Renda								
> 1 salário mínimo	5,17	-0,17	6,68	17,85*	3,79	-0,92	1,14	-0,39
Situação conjugal								
com companheiro	-3,22	-3,42	-4,19	9,14	0,53	-1,22	-1,16	-4,26
Tipo de tratamento								
neoadjuvância	3,29	-0,03	0,68	0,67	2,65	-0,04	-0,43	5,35
Esquema de tratamento								
outros (não AC-TXL)	-2,49	6,23	2,01	-6,47	-4,16	0,53	-0,34	6,29
Escovação								
< 3vezes/dia	-1,59	3,34	0,71	-0,67	2,16	-0,83	2,24	-0,97
Mucosite oral								
sim	-1,79	6,02	4,78	-12,50	1,03	-0,52	-1,26	0,76

IC=imagem corporal, DS=desempenho sexual, SS=satisfação sexual, PF=perspectiva futura, EA=eventos adversos da terapia sistêmica, SM=sintomas na mama, SB=sintomas no braço, PQC=perturbada pela queda de cabelo; * valor p < 0,05. Todos os modelos foram também ajustados para o respectivo escore obtido no baseline (Momento1).

8.5 OUTROS EVENTOS ADVERSOS

Outros eventos adversos foram observados durante o estudo e foram agrupados de acordo com o sistema afetado e consolidados nas tabelas a seguir. Os eventos não foram acompanhados quanto ao grau de severidade, mas, quanto a presença ou ausência durante o estudo. Ressaltamos que os eventos adversos em destaque apresentaram valor p nos testes estatísticos nos quais foram submetidos (qui-quadrado ou exato de Fisher) estatisticamente significativos.

Quanto aos sintomas que apresentaram significância estatística observa-se que houve predomínio dos sistemas sensorial, ginecológico-reprodutivo, imunológico, neurológico e dermatológico. Entre eles, observamos que há uma semelhança com os domínios da qualidade de vida que apresentaram decréscimo, principalmente, cognitivo e físico. Os demais sintomas estão descritos na Tabela 15

Tabela 15 – Frequência e percentagem de Eventos adversos. Ribeirão Preto – SP, 2020

Variáveis	Momento 2	Momento 3
	N (%)	N (%)
Algidez*		
sim	96 (68,57)	85 (60,71)
não	44 (31,43)	55(39,29)
Ascite		
sim	0 (0)	6 (4,29)
não	140 (100)	134(95,71)
Edema		
sim	0 (0)	21 (15,00)
não	140 (100)	119 (85,00)
Disúria		
sim	29 (20,71)	24 (17,14)
não	111 (79,29)	116 (82,86)
Dispneia		
sim	19 (13,57)	23 (16,43)
não	121 (86,43)	117 (83,57)
Alterações hormonais		
sim	38 (27,14)	31 (22,14)
não	102 (72,86)	109 (77,86)
Afrontamento/ fogacho*		
sim	54 (38,57)	83 (59,29)
não	86 (61,43)	57 (40,71)
Algia		
sim	42 (30,00)	54 (38,57)
não	98 (70,00)	86 (61,43)
Algia na mama*		
sim	70 (50,00)	65 (46,43)
não	70 (50,00)	75 (53,57)
Amenorreia*		
sim	88 (62,86)	115 (82,14)
não	52 (37,14)	25 (17,86)
Disfunção sexual*		
sim	81 (57,86)	71 (50,71)
não	59 (42,14)	69 (49,29)
Insatisfação sexual*		
sim	88 (62,86)	46 (32,86)
não	52 (37,14)	94 (67,14)
Síndrome menopausa*		
sim	51 (36,43)	90 (64,29)
não	89 (63,57)	50 (35,71)
Anorexia		
sim	44 (31,43)	115 (82,14)
não	96 (68,57)	25 (17,86)
Anosmia*		
sim	24 (17,14)	33 (23,57)
não	116 (82,86)	107 (76,43)
Astenia		
sim	69 (49,29)	103 (73,57)
não	71 (50,71)	37 (26,43)
Caquexia		
sim	16 (11,43)	114 (81,43)
não	124 (88,57)	26 (18,57)

Variáveis	Momento 2	Momento 3
	N (%)	N (%)
Fadiga		
sim	40 (28,57)	111 (79,29)
não	100 (71,43)	29 (20,71)
Aposia*		
sim	22 (15,71)	13 (9,29)
não	118 (84,29)	127 (90,71)
Cólica		
sim	23 (16,43)	83 (59,29)
não	117 (83,57)	57 (40,71)
Constipação		
sim	25 (17,86)	105 (75,00)
não	115 (82,14)	35 (25,00)
Diarreia		
sim	12 (8,57)	83 (59,29)
não	128 (91,43)	57 (40,71)
Disfagia		
sim	38 (27,14)	89 (63,57)
não	102 (72,86)	51 (36,43)
Disgeusia		
sim	44 (31,43)	130 (92,86)
não	96 (68,57)	10 (7,14)
Epigastralgia		
sim	42 (30,00)	29 (20,71)
não	98 (70,00)	111 (79,29)
Mucosite		
sim	62 (44,29)	89 (63,57)
não	78 (55,71)	51 (36,43)
Náusea		
sim	9 (6,43)	118 (84,29)
não	131 (93,57)	22 (15,71)
Paraguesia*		
sim	64 (45,71)	89 (63,57)
não	76 (54,29)	51 (36,43)
Refluxo		
sim	32 (22,86)	37 (26,43)
não	108 (77,14)	103 (73,57)
Vômito		
sim	63 (45,00)	119 (85,00)
não	77 (55,00)	21 (15,00)
Xerostomia		
sim	62 (44,29)	85 (60,71)
não	78 (55,71)	55 (39,29)
Alterações enzimáticas		
sim	25 (17,86)	18 (12,86)
não	115 (82,14)	122 (87,14)
Anemia*		
sim	9 (6,43)	29 (20,71)
não	131 (93,57)	111 (79,29)
Hemorragia		
sim	2 (1,43)	0 (0)
não	138 (98,57)	140 (100)

Variáveis	Momento 2	Momento 3
	N (%)	N (%)
Leucopenia*		
sim	10 (7,14)	1 (0,71)
não	130 (92,86)	139 (99,29)
Neutropenia*		
sim	17 (12,14)	6 (4,29)
não	123 (87,86)	134 (95,71)
Plaquetopenia		
sim	6 (4,29)	18 (12,86)
não	134 (95,71)	122 (87,14)
Febre		
sim	2 (1,43)	6 (4,29)
não	138 (98,57)	134 (95,71)
Infecção		
sim	3 (2,14)	6 (4,29)
não	137 (97,86)	134 (95,71)
Neutropenia febril*		
sim	1 (0,71)	3 (2,14)
não	139 (99,29)	137 (97,86)
Amnésia transitória		
sim	75 (53,57)	119 (85,00)
não	65 (46,43)	21 (15,00)
Cefaleia		
sim	69 (49,29)	113 (80,71)
não	71 (50,71)	27 (19,29)
Delírio		
sim	5 (3,57)	8 (5,71)
não	135 (96,43)	132 (94,29)
Neurastenia		
sim	48 (34,29)	111 (79,29)
não	92 (65,71)	29 (20,71)
Neuropatia		
sim	16 (11,43)	21 (15,00)
não	124 (88,57)	119 (85,00)
Parestesia*		
sim	28 (20,00)	45 (32,14)
não	112 (80,00)	95 (67,86)
Problemas cognitivos		
sim	54 (38,57)	116 (82,86)
não	86 (61,43)	24 (17,14)
Tremores*		
sim	19 (13,57)	38 (27,14)
não	121 (86,43)	102 (72,86)
Câimbras*		
sim	23 (16,43)	39 (27,86)
não	117 (83,57)	101 (72,14)
Claudicação*		
sim	20 (14,29)	19 (13,57)
não	120 (85,71)	121 (86,43)
Espasmos		
sim	16 (11,43)	22 (15,71)
não	124 (88,57)	118 (84,29)

Variáveis	Momento 2	Momento 3
	N (%)	N (%)
Apatia		
sim	42 (30,00)	114 (81,43)
não	98 (70,00)	26 (18,57)
Depressão		
sim	47 (33,57)	116 (82,86)
não	93 (66,43)	24 (17,14)
Desatenção		
sim	54 (38,57)	116 (82,86)
não	86 (61,43)	24 (17,14)
Insônia		
sim	66 (47,14)	108 (77,14)
não	74 (52,86)	32 (22,86)
Irritabilidade		
sim	68 (48,57)	113 (80,71)
não	72 (51,43)	27 (19,29)
Isolamento familiar		
sim	27 (19,29)	104 (74,29)
não	113 (80,71)	36 (25,71)
Isolamento social		
sim	47 (33,57)	113 (80,71)
não	93 (66,43)	27 (19,29)
Alopecia		
sim	140 (100)	140 (100)
não	0 (0)	0 (0)
Alteração na autoimagem		
sim	42 (30,00)	116 (82,86)
não	98 (70,00)	24 (17,14)
Alteração ocular		
sim	56 (40,00)	116 (82,86)
não	84 (60,00)	24 (17,14)
Alteração ungueal		
sim	116 (82,86)	116 (82,86)
não	24 (17,14)	24 (17,14)
Ansiedade		
sim	94 (67,14)	23 (16,43)
não	46 (32,86)	117 (83,57)
Déficit no autocuidado		
sim	32 (22,86)	108 (77,14)
não	108 (77,14)	32 (22,86)
Dermatite*		
sim	31 (22,14)	11 (7,86)
não	109 (77,86)	129 (92,14)
Hiperpigmentação*		
sim	64 (45,71)	77 (55,00)
não	76 (54,29)	63 (45,00)
Indisposição		
sim	40 (28,57)	13 (9,29)
não	100 (71,43)	127 (90,71)
Rash		
sim	20 (14,29)	7 (5,00)
não	120 (85,71)	133 (95,00)
total	**140 (100)**	**140 (100)**

***valor p do qui quadrado ou teste exato de Fisher < 0,05.**

9 DISCUSSÃO

9 DISCUSSÃO

A mucosite oral e a qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico foram pontos que desencadearam este estudo, que buscou caracterizar as mulheres com câncer de mama quanto aos aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos que realizaram quimioterapia; descrever a incidência da mucosite oral por quimioterapia e avaliar a QVRS das mulheres com câncer de mama. Além disso, outros eventos adversos registrados durante o estudo foram descritos na última parte dos resultados.

Entre os pontos da discussão deste estudo, iniciaremos com a metodologia aplicada no desenvolvimento da pesquisa, visto que, a escolha dos processos e métodos selecionados para alcançar as respostas do problema de pesquisa implicam em vantagens e desvantagens. Assim, destacamos que o método de condução do estudo, tipo coorte, mostrou-se pertinente para acompanhamento das participantes e de eventos adversos relacionados à terapêutica oncológica, sobretudo, a mucosite oral (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

Em Sergipe, assim como no Brasil e no mundo, o câncer de mama é um problema que impacta a morbimortalidade e o sistema de saúde. A caracterização da amostra, assim como de outras mulheres com câncer de mama, revela o impacto dessas variáveis como determinantes de saúde ou fatores de risco e/ou proteção. Assim, os dados foram semelhantes a estudos populacionais locais, em outras regiões do país e do mundo acerca da idade ao diagnóstico, raça autodeclarada, situação conjugal, número de filhos, menarca tardia. Entretanto, divergem nas características anos de estudo, a renda familiar e a fonte dessa renda, o comportamento de saúde refletem estudos nacionais e internacionais (CARVALHO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2012).

Cabral *et al.* (2019), em estudo com 715 mulheres com câncer de mama, apresentaram perfil semelhante ao sergipano quanto às características sociodemográficas, ou seja, média de 57 anos, mulheres pardas, em união estável. Não foi pesquisado o número de filhos já que o objetivo do estudo foi descrever o perfil de mulheres que tiveram atraso no diagnóstico e início do tratamento. Gozzo *et al.* (2019), entretanto, mostraram divergência quanto a educação, no estudo com 235 mulheres, em áreas mais ao sudeste do país, demonstrando melhores níveis educacionais; também não pesquisaram número de filhos. O número de filhos como fator impactante sobre a QVRS de mulheres com câncer de mama foi comprovado por Li *et al.* (2016).

Considerando que diversos países e o Brasil sofreram mudanças demográficas e epidemiológicas, e resultaram em envelhecimento populacional, redução nas taxas de natalidade de fecundidade, mudanças comportamentais reprodutivas femininas, bem como, redução das doenças infectocontagiosas e crescimento de doenças crônicas degenerativas. Essas transformações foram consideradas fatores de riscos que contribuíram no aumento das taxas de incidência do câncer de mama (CHÁVARI-GUERRA *et al.*, 2012; GIRIANELLI; GAMARRA; SILVA, 2014; IBGE, 2018; INCA, 2017; MIGOWSKI *et al.*, 2018a).

Apesar desse cenário, alguns fatores protetores também foram identificados, na amostra, emergiu a menarca tardia; que reduz o tempo de exposição das mamas à ação dos hormônios estrogênio e progesterona reduzindo o risco de incidência. (CARVALHO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2012). A média da menarca (13,21 anos ± 1,77) foi compatível com a média brasileira para mulheres nordestinas. Apesar de não ser um fator de risco modificável, desperta a atenção para o acompanhamento ginecológico de meninas que também apresentem outros fatores de risco associados, principalmente os que são classificados como modificáveis (CARVALHO *et al.*, 2007).

Os anos de estudo/escolaridade, a renda familiar/fonte de renda e comportamentos de saúde foram variáveis que mostraram discordância com estudos brasileiros (CARVALHO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2012; ROCHA *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2012). Tal fato pode ser explicado pela atual situação política e econômica do país. Por exemplo, quando observamos o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e Índice de Gini temos um panorama do desenvolvimento econômico e da desigualdade social, no qual escolaridade e a renda per capita se mostram fortemente relacionados com a saúde (OLIVEIRA-CAMPOS *et al.*, 2013).

A escolaridade e a renda poderiam ser colocadas como as variáveis de maior significância de impacto para o câncer de mama. Para Moreira *et al.* (2018), em estudo sobre adesão ao exame mamográfico, comprovaram correlação significativa com essas variáveis, mostrando que mulheres com níveis elevados de escolaridade e renda aderiam mais ao exame. No estudo conduzido por Cabral *et al.* (2019), quanto menor a escolaridade e a renda, maior o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento, para Couto *et al.* (2019), em estudo sobre mortalidade por câncer de mama, mostraram que a escolaridade está atrelada ao risco associado e que a renda tem associação positiva com o risco, a incidência e a mortalidade.

Estudos internacionais, tais como os realizados no Senegal por Gueye *et al.* (2017) durante sete anos com 259 pacientes, corroboraram a escolaridade e a renda como determinantes entre a identificação dos primeiros sintomas na mama e o início do tratamento.

Na China, Fan *et al.* (2014), no entanto, não apresentam a escolaridade e a renda como fatores de risco para o câncer de mama, ressaltando fatores genéticos. No México, Chávari-Guerra *et al.* (2012) também não apresentam essas variáveis como fatores de risco.

Outro fator que impacta a condição de saúde é o local de origem e procedência. A necessidade de deslocamento para quem busca assistência de instituições especializadas no cuidado é resultado da distribuição geográfica de hospitais e unidades de alta complexidade. A concentração populacional, bem como, o quantitativo de atendimentos dos serviços são condições que influenciam nessa geo-ordenação. Isso é um fator facilitador para que mora em capitais e grandes cidades, entretanto, um fator desfavorável para quem mora no interior e regiões afastadas (MEDEIROS *et al.*, 2015).

Comportamentos e hábitos de vida mostram-se tão importante quanto variáveis sociodemográficas. Evidências corroboram o papel desses determinantes de saúde, principalmente, no câncer de mama (INUMARU *et al.*, 2011). Neste estudo, a filiação religiosa, a atividade/inatividade física, estado nutricional, tabagismo e etilismo, assim como comorbidades mostram uma tendência na amostra que refletiram a população geral (ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL, 2019; ROCHA *et al.*, 2018), mas, discordaram de estudo com mulheres com câncer de mama (CARVALHO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2012).

Entre os comportamentos e hábitos de saúde, a religião ampara as pacientes no enfrentamento das dúvidas e ansiedades relacionadas ao diagnóstico e tratamento, tanto fornecendo esperança de cura quanto de melhor bem-estar espiritual (CHOPRA; KAMAL, 2012; RIBEIRO; CAMPOS; ANJOS, 2019). A literatura mostra evidências consistentes quanto a aderência à atividade física é um fator protetor contra câncer de mama (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018; HENRIKSEN *et al*., 2018; INCA, 2017; NORMAN *et al.*, 2015). Buffart *et al*. (2017) coordenaram metanálise na qual, além de colaborar com o perfil sociodemográfico deste estudo, demonstrou que a atividade física pode intervir no estado nutricional, ser aplicado como tratamento não-farmacológico melhorando a qualidade de vida e reduzindo a taxa de mortalidade (HENRIKSEN *et al*., 2018; NORMAN *et al.*, 2015).

A Sociedade de Oncologia Clínica da Austrália, a partir de 2018, passou a recomendar atividade física como terapia complementar ao tratamento oncológico, visto que previne e reduz os danos decorrentes dos eventos adversos, melhora a qualidade de vida e ainda tem efeito protetor contra recorrência. Além disso, a atividade física a longo prazo, para os sobreviventes, também apresenta benefícios quanto a prevenção das sequelas psicossomáticas e nas doenças

secundárias como depressão e ansiedade; diabetes e osteoporose, respectivamente (LANCET ONCOLOGY, 2018).

No contexto dos hábitos de vida, o tabagismo e o etilismo são considerados fatores de risco para diversos problemas de saúde. No câncer de mama observamos que o uso de álcool aumenta o risco de incidência entre 7 e 10% (HARBECK *et al.*, 2019), mas, questiona-se que ainda são necessários estudos que validem o potencial maléfico do tipo e da quantidade ingerida de álcool (LEE *et al.*, 2018). O tabagismo foi avaliado em revisão com metanálise apresentando evidências de um incremento de 15 a 40% no risco de câncer de mama para quem faz uso do tabaco e um aumento de 1,68 vezes (IC 95% 1,3,1-2,15) para quem se expõem ao tabaco sem uso, por conta das interações genéticas entre as substâncias cancerígenas e as células da mama. Soma-se à interação, o tempo de exposição e o tipo de tabaco (JOHNSON *et al.*, 2010). Além do que foi dito, o uso de álcool e tabaco durante o tratamento aumenta o risco para tumores secundários (SCHILLER *et al.*, 2016).

Tem-se observado uma superposição de comorbidades com o câncer de mama, embora com etiopatogênese pouco elucidada, por vezes associada ao envelhecimento populacional e como as alterações fisiológica decorrentes desse processo. Entretanto, existe uma correspondência entre os fatores de risco, a citar, inatividade física, tabagismo, etilismo, o que poderia explicar essa ligação. Ademais, existe evidência de associação entre agravamento do quadro prévio de Hipertensão Arterial Sistêmica por atuação de alguns quimioterápicos (FEITOSA *et al.*, 2012). Considera-se, também, que algumas comorbidades prévias, por exemplo, Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes e Obesidade, podem estar relacionadas com complicações decorrentes do tratamento oncológico do câncer de mama (GOZZO *et al.*, 2019). Essa superposição impacta na sobrevida de mulheres mais velhas e na piora do prognóstico de mulheres mais jovens (AYALA *et al.*, 2019).

Quanto aos resultados da avaliação clínica das mulheres acompanhadas neste estudo, encontrou-se uma preponderância do tipo histopatológico Carcinoma Ductal Invasivo, estádios IIb e IIIa, tipo molecular Luminal B, neoadjuvância, esquema quimioterápico AC-TXL (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel), na primeira linha de tratamento e sem extensão da doença.

O câncer de mama é uma entidade com uma ampla heterogeneidade tipológica produzindo diferentes respostas terapêuticas e prognósticas. O carcinoma ductal invasivo[1] foi o tipo mais incidente na amostra, corrobora dados do WHO que registra uma incidência de 70 a 75% (HARBECK *et al.*, 2019). Ao mesmo tempo, esse resultado apresenta semelhança quanto com estudos de Chouchane, Boussen e Sastry (2013), Rocha *et al.* (2018), Soares *et al.* (2012) e Fan *et al.* (2014); e divergência com Raffo *et al.* (2017). Essas correspondências e discrepâncias devem ser analisadas em conjunto com as demais variáveis, especialmente, escolaridade e renda, em razão da relação que pode ser estabelecida com atraso no diagnóstico e piores prognósticos (CARVALHO *et al.*, 2019; CHOUCHANE; BOUSSEN; SASTRY, 2013; LEE *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2012).

A efetividade dos tratamentos antineoplásicos está devidamente comprovada por estudos científicos (CURRA *et al.*, 2018; ROSSI *et al.*, 2015), portanto, adjuvância tanto quanto neoadjuvância apresentam evidências suficientes quanto ao resultado almejado. De tal maneira que a avaliação de mulheres jovens com prognósticos mais incertos quando acompanhadas por Souza *et al.* (2018), apresentam dados sobre sobrevida livre de progressão (SVD) e sobrevida global (SG) relevantes. O tratamento neoadjuvante concedeu 49,5 meses de SVD e 134 meses SG. Do mesmo modo, a efetividade observada por Flatley e Dodwell (2016) foi a redução de 23% no risco de recorrência do câncer de mama e de 17% na mortalidade com o tratamento adjuvante.

Atualmente, a seleção do esquema quimioterápico segue *guidelines* e programas de computador, tais como *Adjuvant! Online*, *PREDICT* e *Nottingham Prognostic Index* que geram uma pontuação de acordo com o risco de recorrência. Os esquemas que associam antracíclicos e taxanos se mostram bastante eficazes, entretanto, esquemas com 5-Fluoruracila não aumentam a eficácia de antracíclicos e ciclofosfamida, embora seja bastante prescrito (HARBECK *et al.*, 2019). Na amostra analisada o esquema AC-TXL é a associação de antracíclico (doxorrubicina), agente alquilante (ciclofosfamida) e taxano (paclitaxel). Esquemas com essa combinação apresentam redução de 15 a 20 % na mortalidade, são indicados em 29% no México e 18% na China. Esses achados que foram semelhantes a estudos nacionais e internacionais (CARVALHO *et al.*, 2019; CHÁVARI-GUERRA *et al.*, 2012; CHOUCHANE; BOUSSEN; SASTRY, 2013; HARBECK *et al.*, 2019; ROCHA *et al.*, 2018).

---

[1] Apesar de usualmente denominarmos carcinoma ductal invasivo, desde 2013, passou a ser classificado como carcinoma invasivo de mama sem tipo específico. A sigla segue o padrão em inglês: "*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS)*" para "*invasive carcinoma of no special type (NST)*" (SINN; KREIPE, 2013).

O câncer de mama tem um grande impacto social, não apenas por conta da repercussão emocional, mas por atingir uma parcela da população que é, em parte, economicamente ativa e chefes e/ou provedoras das famílias gerando um grande impacto econômico. Assistidas pelo SUS, essas mulheres requerem o benefício previdenciário de afastamento temporário e necessitam de tratamento, em sua maioria, ambulatorial, bem como, internamento. Entre 2008 e 2015 foram concedidos, por neoplasias, 20,7 bilhões de reais em benefícios previdenciários no Brasil, sendo que 79% foram auxílio-doença e 7% foram aposentadoria por invalidez. O câncer de mama foi a principal causa de aposentadoria por invalidez por neoplasia nesse período. E pode ser considerado um indicativo indireto de uma qualidade de vida precária (SIQUEIRA *et al.*, 2016).

Quanto à quimioterapia para tratamento do câncer de mama, nesse período, também apresentou dados crescentes. O destaque é a progressão no número de tratamento para o estádio III, que respondia sempre por mais de 50% das solicitações de Autorização para Procedimento de Alta Complexidade (APAC). Apesar de haver redução dos tratamentos do câncer em estágio mais avançado (estádio IV), observa-se também que não houve progresso na detecção dos estágios iniciais, quando o prognóstico é melhor. Já os internamentos hospitalares por câncer de mama no mesmo período apresentaram crescimento em todas as faixas etárias analisadas (a partir de 30 anos). A maior incidência foi a faixa etária de 50 a 59 anos, seguida pela faixa etária de 40 a 49 anos (SIQUEIRA *et al*., 2016; STAFIN *et al*., 2012).

Quanto ao tipo de gestão das instituições nas quais se realizam o tratamento oncológico, neste estudo, duas praticavam gestão privada e uma gestão pública. Isso reflete bem a organização da rede de assistência à saúde no Estado de Sergipe. Essa rede conta, principalmente, com um grande hospital público que realiza atendimentos com prioridade para atenção oncológica, com gestão pública, e diversas clínicas especializadas e/ou associadas a hospitais privados. A participação dessas instituições foi relevante para demonstrar a contribuição desses tipos de instituição no tratamento e acompanhamento de mulheres com câncer de mama. Sendo que a contribuição maior tem sido do SUS (SERGIPE, 2016).

O tratamento quimioterápico está associado a eventos adversos, entre eles, a mucosite oral. As evidências indicam uma forte associação entre os medicamentos e a incidência deste evento (CURRA *et al.*, 2018). Considerando-se que existam fatores de risco associados ao paciente e ao tratamento. Neste estudo, foram avaliados: idade, IMC, saúde bucal, presença de cárie, xerostomia prévia ao tratamento, dor gengival prévia ao tratamento e presença de comorbidades; além de, mielossupressão, uso de droga buco citotóxica e combinação de

medicamentos conforme é encontrada na literatura sobre o tema (BARASH; PETERSON, 2003; DODD *et al.*, 1999; McCARTHY *et al.*, 1998; PATUSSI *et al.*, 2014; ROSENTHAL; TROTTI, 2009; SEILER *et al.*, 2014; SONIS, 2009; SONIS *et al.*, 1978; SONIS; CLARK, 1991; SURESH *et al.*, 2010; WUKETICH; HIENZ; MAROSI, 2012).

Ao analisar os fatores de risco para mucosite oral têm-se que, não obstante a identificação deles entre as participantes, o registro deles no prontuário foi incipiente e disperso. Outro ponto que merece destaque: a literatura é vasta na avaliação da mucosite em pacientes oncohematológicos, entretanto, para o câncer de mama as investigações estão centradas na incidência.

Apesar de a média da idade da amostra ser de 50 anos, a paciente mais velha tinha 76 anos, o que nos remete ao primeiro fator de risco, extremos de idade, identificado por Sonis e Clark (1991). O envelhecimento, para o câncer de mama e para mucosite oral, aumenta os riscos de complicações por conta da redução do potencial dos tecidos, órgãos e sistemas, bem como maior impacto dos eventos adversos. Outro exemplo é o estudo de Hespanhol *et al.* (2010) que registrou incidência de mucosite e outros sintomas orais entre faixas etárias mais elevadas. Embora ambos estudos sejam categóricos quanto ao impacto maior em pacientes jovens há que se refletir que avaliações sobre mucosite em pacientes jovens façam referência a protocolos quimioterápicos muito mais agressivos que os realizados em paciente muito idosos.

A avaliação do IMC, valorizado no tratamento oncológico por assinalar o impacto sobre o estado nutricional geral, quando analisado como fator de risco para mucosite oral permite antever possíveis de complicações. Por exemplo, caso o paciente seja acometido por graus mais severos inviabilizará sua alimentação, visto que, quanto maior a gravidade das lesões orais maiores as consequências locais e sistêmicas. Embora, a avaliação do IMC não tenha apresentado significância estatística para pacientes que realizaram transplante autólogo conforme apresenta Salvador (2005) deve ser acompanhado ao longo do tratamento afim de garantir intervenções efetivas. Observamos que as mulheres do estudo tenderam a um IMC mais elevado, especialmente, sobrepeso e obesidade grau I.

No encadeamento da análise dos fatores relacionados ao paciente, descreveremos a saúde bucal. No estudo, é medida pelo relato de duas escovações ou menos por dia, presença de cárie ao exame bucal, sensação referida de xerostomia, embora, tenha sido observada uma discordância entre o discurso da participante e a inspeção. O que requer uma atenção maior da equipe assistencial, visto que, esses fatores separadamente já apresentam repercussão, em conjunto aumentam significativamente a chance de desenvolver mucosite oral e outros eventos

adversos (BARASH; PETERSON, 2003; DODD *et al.*, 1999; McCARTHY *et al.*, 1998; PATUSSI *et al.*, 2014; ROSENTHAL; TROTTI, 2009; SEILER *et al.*, 2014; SONIS, 2009; SONIS *et al.*, 1978; SONIS; CLARK, 1991; SURESH *et al.*, 2010; WUKETICH; HIENZ; MAROSI, 2012).

Durante o estudo, a escovação, avaliada em três momentos, sofreu variação em quantidade e em qualidade, apresentando uma tendência à realização três escovações diárias. Lindquist, Hickey & Drane (1978) avaliaram mulheres com câncer de mama e metástase e o impacto da escovação sobre a mucosite oral. Em um estudo piloto dividiram 20 pacientes em dois grupos de acordo com a presença das lesões e prótese, realizaram avaliação oral inicial, administraram o mesmo esquema de tratamento e concluíram a escovação reduziu o grau de severidade e o tempo de evolução da mucosite oral. Outro estudo realizado com 131 crianças em tratamento quimioterápico e que foram divididas em grupo com e sem escovação mostrou que o primeiro grupo apresentou mucosite tardiamente e grau menor de severidade (BOUNNAURE-MALLET *et al.*, 1998). Ainda que a quantidade e qualidade da escovação tenham aumentado, o desfecho observado neste estudo foi uma elevada incidência global de mucosite oral.

Ainda sobre a avaliação da saúde bucal, o uso do fio dental nesse estudo foi aumentando progressivamente, fato notório quanto se intenta a melhoria da saúde bucal e a prevenção da mucosite. Mesmo nos momentos iniciais ainda foi maior do que o percentual medido no estudo realizado no Estado do Paraná, com pacientes portadores de câncer de mama e diversos outros tumores, no qual 21% dos participantes entre 57 afirmaram fazer uso do fio dental associado à escovação. Outro fato foi a presença de sintomas orais avaliados, por exemplo, 32% tinham lesões orais e 24% tinham xerostomia (ROTINNI; LIMA; GUERRA, 2019).

Alterações na mucosa, lábios e gengiva, sangramento gengival, enquanto fatores integrantes da avaliação da saúde bucal, foram observados tanto neste estudo, em proporções mais altas, quanto no estudo supracitado. É factível afirmar que pacientes em tratamento quimioterápico necessitam de acompanhamento por parte da equipe assistencial. Visto que, enquanto passam por uma consulta com odontólogo, por exemplo; obtêm cuidado específico e tratamento adequado e oportuno (ROTINNI; LIMA; GUERRA, 2019). Outro sintoma acompanhado foi a saburra lingual, que é um composto viscoso resultante do acúmulo de micro-organismos, células orais e restos alimentares, entre os principais fatores intervenientes no seu surgimento está a redução do fluxo salivar, alimentação e higiene oral inadequada (BORGES *et al.*, 2018).

A presença de cárie é um risco, de acordo com revisão realizada por Oliveira *et al.* (2018), uma vez que, torna-se fonte de infecção e xerostomia. Desta forma, aumenta a chance da incidência da mucosite oral. A despeito das medidas implementadas, para Jesus *et al.* (2016), a incidência da cárie vai aumentar ao longo do tratamento, independente da história pregressa do paciente. Neste estudo, essa premissa foi confirmada pelo valor CPO, que mesmo baixo, teve uma pequena oscilação ao longo do acompanhamento.

Como foi afirmado anteriormente, a xerostomia aumenta o risco de infecções secundárias, cáries, perda do paladar, mais severamente, risco de trauma na mucosa, níveis de desmineralização dentária, prejuízo na alimentação e digestão, pela redução temporária na produção da saliva. Associada às lesões da mucosite pode determinar neutropenia febril. (HESPANHOL *et al.*, 2010). As participantes relataram ter xerostomia, entretanto, a observação do fluxo salivar reduzido mostrou-se maior do que a referida; tal fato, pode ser justificado pela diferença entre aquilo que era relatado pela participante e o que era observado em cada momento do estudo.

Quanto aos fatores dependentes do tratamento observa-se uma relação direta entre o surgimento da mucosite oral e o uso do medicamento quimioterápico. A mielossupressão, um dos fatores dependentes do tratamento, é um evento adverso esperado na medida em que os quimioterápicos agem sobre as células que apresentam taxa mitótica elevada. Uma consequência da mielossupressão é a redução no número de células sanguíneas e do sistema imunológico circulantes; além do crescimento aumentado de bactéria na cavidade oral, favorecendo o aparecimento da lesão (SONIS, 2009).

Alterações hematológicas, como as descritas neste estudo, foram estudadas por Kameo (2016). Tal estudo, realizado com mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico no Estado de Sergipe revelou resultados semelhantes quanto aos percentuais de valores alterados decorrentes do tratamento. Outros estudos com mulheres com câncer de mama quanto ao acompanhamento hematológico são extremamente importantes para a manutenção da terapêutica, uma vez que, reduções acentuadas podem resultar em suspensão de tratamento e complicações graves e irreversíveis (GOZZO *et al.*, 2011; NASCIMENTO *et al.*, 2015).

O estudo de Goyri, Ramos e Pérez (2014) com 327 mulheres mexicanas com câncer de mama comprova que o uso de droga buco citotóxica aumenta o risco de mucosite oral. Este foi o evento isolado para 54,09% dessas mulheres. Além disso, foi observada mucosite oral associada a outros eventos adversos. A revisão realizada por Jesus *et al.* (2016) ratifica a informação dos autores citados, mostrando que a mucosite oral, por doxorrubicina ou

adriamicina, apresenta significância estatística num estudo com mulheres com câncer de mama. Essa classe medicamentosa está no esquema mais utilizado neste estudo, o que pode ter contribuído com os resultados encontrados.

A combinação de medicamentos aumenta o risco do aparecimento de mucosite oral. A revisão realizada por Curra *et al.* (2018) mostrou que mulheres com câncer de mama apresentaram uma incidência de 59% de mucosite oral para os graus III e IV. Essa mesma revisão mostrou três estudos onde se fizeram comparações entre esquemas quimioterápicos e mucosite nos graus III e IV. No primeiro, comparou FAC versus AC-TXL, sendo que o grupo FAC apresentou 86% mais mucosite que o grupo AC-TXL. No segundo, comparou AT versus HDCT, no qual o grupo HDCT apresentou 21,7% mais mucosite oral. E no último estudo, comparou Lapatinib versus Capecitabina, no qual não houve mucosite nos graus III e IV, apenas nos graus I (59%) e II (41%). Pode-se afirmar que esquemas que combinam diferentes medicamentos, como AC-TXL, apresenta OR 2,80 para mucosite oral nos pacientes que realizam quimioterapia com vista a transplante alogênico (JONES *et al.*, 2006; SEILER *et al.*, 2014; SONIS, 2009; SONIS; CLARK, 1991).

As evidências científicas mostram que a variabilidade na taxa de incidência da mucosite oral está associada à multifatorialidade da sua etiologia e fatores de risco. A incidência da mucosite oral verificada em cada momento deste estudo oscilou, apresentando maiores ocorrências nos ciclos intermediários, em quantidade e severidade. Esses resultados foram semelhantes a outros estudos com mesma temática, sejam nacionais ou internacionais (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2013, 2015a; MORAIS *et al.*, 2015; MUSSO *et al.*, 2018; PETERSON *et al.*, 2016; SEILER *et al.*, 2014).

Supõem-se que tal situação deve-se ao fato do efeito cumulativo dos quimioterápicos ao longo dos ciclos e da seleção do esquema de tratamento composto por medicamentos buco citotóxicos (5-fluoricila, doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) conforme estudo de Curra *et al.* (2018). Este estudo de revisão constatou que o risco para os graus mais comprometedores de mucosite oral (grau 3 ou 4) é de 4% (IC95% 3,44 – 4,85), de acordo com o esquema de quimioterapia para o câncer de mama. Outros estudos afirmam que o uso de esquemas com Doxorrubicina e Ciclofosfamida semanal apresentam um aumento de 13% para os mesmos graus de severidade. Os esquemas com antracíclicos apresentam incidência de mucosite oral de 1 a 10% (ARAÚJO *et al.*, 2013; KEEFE *et al.*, 2007; SONIS *et al.*, 2004).

O surgimento de lesões a partir do quinto dia após a sessão de quimioterapia, torna a boca sensível e dolorida pelo aparecimento de edema, inflamação e eritemas. Esse quadro pode

se resolver naturalmente em até 3 semanas após o fim do tratamento. Contudo, pode piorar se: a) não receber a devida intervenção; b) caso haja nova infusão medicamentosa; c) se a paciente apresente recuperação tecidual lenta (CURRA *et al.*, 2018; LALLA *et al.*, 2015; PETERSON; 2011; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010; SONIS, 2009). Durante este estudo, o tempo decorrido entre a infusão dos quimioterápicos e o surgimento das lesões não foi avaliado, entretanto, esteve dentro do período indicado na literatura.

A identificação de lesões com menor grau de severidade, como foi observado neste estudo, pode estar associada a maior frequência de exames orais e orientação de autoexame (ALBUQUERQUE *et al.*, 2010; CURRA *et al.*, 2018; LALLA *et al.*, 2015; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno auxiliam a paciente a reduzir os danos decorrentes da mucosite oral. Outro ponto que pode ser mencionado, é que, apesar de as participantes receberem acompanhamento odontológico, a frequência de retorno ao profissional é longa, especialmente na instituição pública, o que vai requer dos demais profissionais intensificação nos cuidados orais (ARAÚJO *et al.*, 2015; RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR, 2010).

A mucosite oral é um evento adverso desafiante para pacientes e profissionais de saúde. Apesar de haver uma diversidade de opções de medidas preventivas, terapêuticas e divulgação de *guidelines*, não há padrão quanto ao manejo. Neste estudo registrou-se seis opções de tratamento: escovação exclusiva e escovação associada a água bicarbonatada, chá de camomila, enxaguante bucal, fórmula e nistatina. A escovação foi indicada a todas as participantes, tanto como medida de prevenção quanto de tratamento. No entanto, a medida mais administrada para tratamento foi a escovação associada ao bochecho com água bicarbonatada em todos os momentos avaliados (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

A revisão realizada Oliveira *et al.* (2014), sobre as principais intervenções para prevenção e controle da mucosite oral, consolidou resultados das terapêuticas e intervenções, bem como, o papel da Enfermagem. Essa revisão mostrou que as lesões da mucosite oral foram mais brandas com as medidas implementadas, semelhantemente, às identificadas neste estudo. Destaca-se que a assistência de Enfermagem tem papel primordial do manejo da mucosite oral, sendo capaz de minimizar os danos e reduzir sua incidência.

A importância da assistência é corroborada pelos resultados do estudo de Silva *et al.* (2016), que acompanhou 74 pacientes em tratamento quimioterápico, registrando as dificuldades dos pacientes em identificar problemas bucais, após iniciar o uso dos medicamentos. Os principais problemas foram: dificuldade para se alimentar, de articular

palavras, realizar higiene oral, além de, ter o tratamento quimioterápico interrompido por conta de problemas orais.

As características das mulheres com câncer de mama e a ocorrência da mucosite oral estão conectadas com a QVRS. Revisões que buscaram avaliar os fatores associados ao comprometimento da QVRS nestas mulheres compilaram que: idade, IMC, renda, escolaridade, situação conjugal e aspectos terapêuticos comprometiam, de formas variadas, a percepção da QVRS (CHENG, 2006; FREIRE *et al.*, 2014; KAMEO; SAWADA, 2016; KEEFE *et al.*, 2007; TORTAJADA *et al.*, 2019; UNTURA; REZENDE, 2012). Por isso, delinear um contexto exato sobre o perfil sociodemográfico torna-se relevante na avaliação dos fatores de risco para a incidência do câncer de mama, tanto quanto, para o planejamento de uma assistência que busque melhorar a QVRS.

Neste estudo, o escore de Qualidade de Vida Geral (QVG) apresentou um decréscimo durante o acompanhamento, o que também ocorreu com os demais domínios avaliados. É importante destacar que o valor geral em cada momento foi acima de 75 pontos, o que corresponde a uma QVRS satisfatória (FAYERS; WEEDEN; CURRAN, 1998). Embora a literatura mostre uma associação negativa entre QVRS e pacientes com câncer de mama em estudos nacionais e internacionais (CHENG, 2006; CURRA *et al.*, 2018; KAMEO; SAWADA, 2016; KIM *et al.*, 2012; LÔBO *et al.*, 2014; REBELO *et al.*, 2007).

A QVRS é um fenômeno subjetivo e multidimensional. Isto pode ser comprovado pela variabilidade dos resultados medidos por meio do instrumento geral EORTC QLQ-C30. Assim, para mulheres nepalesas foi considerada pouco satisfatória (média 33,50 ± DP = 23,50), enquanto que, para brasileiras recifenses (média 56,40 ± DP = 20,89) e cearenses (média 76,14 ± DP = 23,54) mostraram resultados satisfatórios e neste estudo, obteve-se uma média 79,64 ± DP = 22,24, superior a outro estudo com sergipanas (média 62,10 ± DP = 27,59) (BHANDARI; SRIYUKTASUTH; PONGTHAVORNKAMOL, 2017; BUSHATSKY *et al.*, 2017; LÔBO *et al.*, 2014; MENEZES *et al.*, 2018).

Os domínios foram escalonados por nível decrescente de comprometimento, da seguinte forma: social, cognitivo, físico, papel e emocional. Esses resultados foram confirmados por diversos estudos (AKIN *et al.*, 2008; BROWALL *et al.*, 2008; BUSHATSKY *et al.*, 2017; CHENG, 2006; CURRA *et al.*, 2018; DODD *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2012; LOPES *et al.*, 2018; UNTURA; REZENDE, 2012) que sugerem: I) uma rede social e pessoas de referência são importantes durante o tratamento; II) as funções cognitivas são afetadas por mecanismos diversos; III) os eventos adversos afetam a função física em graus variados de severidade; IV)

a mulher com câncer de mama ainda tem dificuldade de reconhecer seu papel/função nos diversos âmbitos da sua vida após iniciado o tratamento e V) a mulher sente-se vulnerável diante das incertezas do tratamento e diagnóstico.

Neste estudo, quanto às avaliações do instrumento EORTC QLQ – BR23, observou-se que a piora na avaliação corporal, no desempenho sexual, nos eventos relacionados ao tratamento, em sentir-se perturbada com a queda do cabelo, na perspectiva futura, sintomas relacionados ao braço e à mama. Ou seja, uma piora em três domínios funcionais, dos quatro avaliados e em todas as escalas de sintomas. Um achado inesperado foi a melhora na satisfação sexual. Tais achados podem ser justificados: I) pelas mudanças acarretadas pelo tratamento quimioterápico, associados ou não a outros tratamentos; II) fatores como idade, situação conjugal, prática religiosa, escolaridade e renda; como confirmam Rebelo *et al.* (2007) e Gonçalves *et al.* (2012). Destaca-se haver uma lacuna metodológica para avaliação do desempenho e satisfação sexual dessas mulheres e do preconceito vivenciado após iniciarem o tratamento sobre sua sexualidade e mudanças corporais temporárias e permanentes (GONÇALVES *et al.*, 2012).

A avaliação de mulheres francesas com o mesmo instrumento (EORTC QLQ – BR23) apresentou resultados divergentes quando comparados ao deste estudo. Os domínios relacionados à “imagem corporal” e à “perspectiva futura” apresentaram resultados superior no início do tratamento e inferiores no fim do tratamento quando comparados aos observado neste estudo, assim, respectivamente, para a “imagem corporal” 72,94 (DP = 28,73); Momento 1 85,41 (DP = 22,71) – Momento 3 52,44 (DP = 17,55) e “perspectiva futura” 16,47 (DP = 21,21); Momento 1 72,85 (DP = 34,64) – Momento 3 67,02 (DP = 21,75). Os demais domínios – “desempenho sexual”, “satisfação sexual”, “eventos adversos à terapia sistêmica”, “sintomas da mama”, “sintomas do braço” e “perturbada pela perda do cabelo” apresentaram resultados sempre inferiores quando comparados aos resultados deste estudo. O que demostra um impacto maior entre as brasileiras quando comparadas com as francesas. Supõe-se que estes resultados podem ser decorrentes de diferenças culturais e valores sociais no enfrentamento de uma doença estigmatizada e temida pela mulher (CHU *et al.*, 2016). Entretanto, os resultados foram semelhantes ao realizado com mulheres árabes (IMRAN *et al.*, 2019).

O impacto na QVRS das participantes deste estudo foi negativo na maioria dos domínios e observou-se o agravamento dos sintomas. Outro desfecho importante foi a elevada incidência da mucosite oral, quando se avaliou a taxa global de ocorrências. No intuito de buscar

evidências que justificassem essa relação, destacamos, os estudos realizados por Cheng (2006), Dodd *et al.* (2001) e Kim *et al.* (2012), descritos a seguir:

O estudo de Cheng (2006) que avaliou o impacto da mucosite oral, aplicando o *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) e o teste de Kruskall-Wallis não apresentou significância estatística, ou seja, mostrou que os grupos avaliados não têm a mesma distribuição, entretanto, evidenciou uma diferença estatisticamente significativa nos domínios social/familiar e físico de acordo com o grau de severidade da mucosite oral confirmada por avaliação *post hoc* com teste de Mann-Whitney e correções de Bonferroni. Para os autores, os resultados podem se justificar por vínculo com outros eventos adversos que impeçam a nutrição e o convívio social.

Da mesma forma, para Kim *et al.* (2012), a despeito da diferença de metodologia e instrumento de avaliação da QVRS, no qual medidas foram tomadas antes e após os dois primeiros ciclos de quimioterapia e a mucosite oral foi acompanhada por diário pessoal do paciente. Observa-se que os escores gerais foram menores para pacientes com mucosite oral (70,26±15,36) quando comparados aos que não apresentaram (75,09±13,12). Sendo que a diferença entre a presença de mucosite oral, causou diferença estatisticamente significativa para os domínios físico (19,09±6,48 com MO e 22,47±5,95 sem MO) e emocional (16,74±4,10 com MO e 17,97±3,38), diferença, contudo, sem significância estatística para o domínio educacional (15,90±5,87 com MO e 16,55±5,77 sem MO) e sem diferença para o domínio social/familiar (18,33±5,65 com MO e 18,04±5,57 sem MO).

No estudo de Dodd *et al.* (2001) a metodologia incluía a aplicação do instrumento *Multidimensional Quality of Life Scale, Cancer Version* (MQOLS-CA) que averigua cinco domínios da QRVS em dois momentos específicos. Em seguida, foi realizada a análise das variâncias. Foram acompanhados 79 pacientes norte-americanos, sendo que 28 (35%) deles apresentaram mucosite oral. Observou-se uma redução de até sete pontos na QVRS durante os três meses de acompanhamento, entretanto, não houve diferença quando se fez a comparação entre os grupos que tiveram ou não mucosite oral. Os autores justificaram os resultados supondo que a severidade da mucosite oral tenha interferido nos desfechos, assim como, afirmaram que os resultados não deveriam ser generalizados para outros grupos que não tivessem alto grau de instrução e não-caucasianos.

Apesar de as evidências citadas observa-se pouca aplicabilidade na prática clínica diária, embora, estudos comprovem uma correspondência real entre os sintomas avaliados pelos instrumentos e escalas de avaliação da severidade dos eventos adversos e as medidas de QVRS

(CAMPOLINA; CICONELLI, 2006; GIESINGER *et al.*, 2016). Além disso, mudanças podem ser medidas através de medidas matemáticas. Por exemplo, diferenças de até cinco pontos apresentam pequenas diferenças na avaliação da QRVS, porém, diferenças maiores que 15 pontos são extremamente relevantes e necessitam de intervenção da equipe multiprofissional. Além de ser uma possibilidade de parâmetro para cálculo de amostras em pesquisas nessa temática (OSOBA *et al.*, 1998).

Considerando que houve uma incidência de mucosite oral superior ao registrado na literatura para mulheres com câncer de mama, um quantitativo significativo de eventos adversos e comprometimento de todos os domínios avaliados da QVRS, supõe-se que haja uma correlação negativa. Estudos nacionais devem ser utilizados no intuito de uma aproximação mais precisa e equivalente à população acompanhada neste estudo, pincipalmente, por estarem inserida em condições ambientais e sociais semelhantes. No entanto, é importante tentar comprovar a correlação, uma vez que, esses resultados poderão ser usados para buscar caminhos a fim de minimizar os danos causados durante o tratamento e as consequências advindas (GOZZO *et al.*, 2019; GOZZO *et al.*, 2011; KAMEO; SAWADA, 2016; LOPES *et al.*, 2018; NICOLUSSI; SAWADA, 2011).

O modelo de regressão linear múltiplo está entre os principais modelos utilizados para identificar fatores associados aos eventos adversos ao tratamento quimioterápico para o câncer de mama. É importante salientar que apresenta interpretação semelhante aos modelos com respostas de coeficiente e *odds ratio* (PAULA, 2015). Neste estudo foram selecionadas variáveis para integrar o modelo: idade, escolaridade, renda, situação conjugal, tipo de tratamento, esquema e escovação; tendo em vista o registro na literatura da correlação com a mucosite oral e a QVRS (BARASH; PETERSON, 2003; DODD *et al.*, 1999; McCARTHY *et al.*, 1998; PATUSSI *et al.*, 2014; ROSENTHAL; TROTTI, 2009; SEILER *et al.*, 2014; SONIS, 2009; SONIS *et al*., 1978; SONIS; CLARK, 1991; SURESH *et al*., 2010; WUKETICH; HIENZ; MAROSI, 2012).

O resultado do modelo, neste estudo, mostrou uma associação negativa entre mucosite oral e QVRS, estatisticamente significativa. Este resultado é corroborado pelo estudo de Cheng (2006), que aplicando o teste de correlação de Spearman, mostraram uma correlação linear positiva entre a severidade da mucosite oral e piores resultados da QVRS em todos os domínios avaliados (r = 0,314 e valor $p < 0.01$). Esse achado apresenta valor clínico significante, uma vez que, assim como outros eventos adversos, a mucosite oral é um fator interveniente no seguimento do tratamento.

Outros resultados apresentados pelo modelo, que apresentaram valor p estatisticamente significativo, foram escolaridade e renda, associados ao domínio Perspectiva futura. O estudo realizado por McCarthy *et al.* (1998), que buscou avaliar fatores de risco associados com mucosite oral aplicando teste qui-quadrado de Pearson, apresenta uma associação entre educação/escolaridade com mucosite oral, entretanto sem significância estatística (valor p = 0,259) e sem descrever o resultado do coeficiente e o tipo de correlação, se positiva ou negativa. A renda esteve positivamente associada à variável (categoria de exposição), entretanto, os estudos sempre buscam confirmar a associação com a incidência do câncer de mama, ou com a mucosite oral e com a Qualidade de Vida Global.

Ainda discutindo a avaliação dos resultados do modelo de regressão linear múltipla, encontramos o estudo de Bonnaure-Mallet *et al.* (1998), que demonstrou que a escovação apresentou forte associação com a incidência de mucosite oral aplicando o teste qui-quadrado (χ^2 =7,90 e valor p < 0,001). Ao mesmo tempo, McCarthy *et al.* (1998) também comprovaram uma relação com a mucosite oral, mesmo que estatisticamente não tenha apresentado significância. Nenhum desses estudos avaliou a associação com a QVRS, como o resultado apresentado nesse estudo, neste caso, a associação entre mais que três escovações diárias e a Qualidade de Vida Global.

O estudo de Paula (2015), aplicando um modelo de regressão, mostrou significância estatística para esquemas que tinham docetaxel e a mucosite oral (OR 2,88 e valor p = 0,03), assim como, com diarreia tinham OR 7,5 (valor p = 0,001). Esse estudo também apresentou associação positiva *Beta* positivo ($\beta = 21,50$) entre incidência de mucosite e diarreia, da mesma forma que apresentou *Beta* positivo entre esquemas quimioterápicos que não fossem AC-TXL ($\beta = 14,92$) e a diarreia. O esquema quimioterápico é a combinação de drogas antineoplásicas com o objetivo de eliminar o tumor, embora apresentem como consequência, eventos adversos, estão entre as modalidades terapêuticas de escolha. A significância estatística apresentada diz respeito à probabilidade dessa associação não ter acontecido ao acaso, especialmente com o evento adverso diarreia.

A revisão de Kameo & Sawada (2016) reúne estudos que confirmam que esquemas quimioterápicos afetam os domínios físico decorrentes do comprometimento de muitos eventos adversos nos diversos sistemas orgânicos. Embora na literatura a quimioterapia tem maior repercussão quando comparada a tratamentos locais, sendo que a adjuvância piora os domínios físicos, psicossocial e sexual. Os eventos adversos mais relatados foram fadiga, dor, alterações no ciclo menstrual e fertilidade. Outros impactos estão relacionados à interferência nas

atividades diárias, no emprego, e consequentemente, problemas financeiros (CHOPRA; KAMAL, 2012; LI *et al.*, 2016).

Sobre as variáveis selecionadas para compor a análise de associação e que não apresentaram significância estatística, têm-se que, em revisões sobre QVRS apresentam as seguintes relações: a idade impacta de maneira diferente a QVRS. Tem-se que para mulheres jovens (menos de 44 anos) os domínios relacionados às alterações físicas, vínculo social, diagnóstico e tipo de tratamento (cirúrgico, sistêmico, local ou combinação destes), angústia familiar. Na meia-idade (45 a 65 anos), o impacto muda de acordo com o tipo de câncer e tratamento. Com o avançar da idade (mais que 65 anos) o impacto é maior nos domínios físico e sintomas, principalmente, fadiga, dor, alterações no sono e constipação. Além do domínio psicológico com repercussões sobre o sentimento de utilidade e incertezas quanto ao futuro (CHOPRA; KAMAL, 2012). O estudo realizado por McCarthy *et al.* (1998) demonstrou também que a variáveis idade (valor p = 0,437) apesar de não apresentarem significância estatística, apresentavam associação quanto à incidência da mucosite oral.

A situação conjugal diz respeito à convivência familiar, e como tal, tem colaboração variada na QVRS, podendo ser integrante do domínio suporte social/familiar, contribuindo para fortalecer os mecanismos de enfrentamento. Pode, também, piorar a avaliação da imagem corporal em mulheres que realizam cirurgias mais invasivas (mastectomia), piorando o domínio sexual (CHOPRA; KAMAL, 2012; KAMEO; SAWADA, 2016; MAKLUF; DIAS; BARRA, 2006).

Tendo em vista as evidências dos estudos citados, especialmente os que fazem referência às mulheres com câncer de mama, supõe-se que, quanto maior comprometimento dos diversos domínios, piores são as avaliações da QVRS. **Os resultados desta pesquisa evidenciaram, por regressão linear múltipla, uma associação negativa entre a mucosite oral e a QVRS das mulheres com câncer de mama.** Todavia, não houve estudos que medissem, pelo mesmo método estatístico, especificamente esta associação, nem foi aplicado a mesma população. Pressupõe-se que essa dificuldade esteja relacionada à complexidade do acompanhamento deste evento adverso e do próprio tratamento oncológico.

Os sintomas avaliados pelo questionário geral da EORTC ao longo do estudo apresentaram incrementos. Descreve-se, a seguir, a sequência decrescente de sintomas, por intensidade: diarreia, náusea e vômito, dispneia, perda de apetite, dor, fadiga, constipação, insônia e dificuldade financeira. Os sintomas ou eventos adversos decorrentes do tratamento quimioterápico precisam ser acompanhados com muita atenção pelos profissionais de saúde. A

maioria são previsíveis, e por vezes esperados, como a alopecia em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico (CURRA *et al.*, 2018; WHO, 2002). Nesse estudo observamos uma variedade desses eventos, alguns apresentaram significância estatística, o que significa que para a população estudada esses sintomas não aconteceram por ação do acaso. Assim, durante o acompanhamento, houve predomínio dos eventos nos sistemas sensorial, ginecológico-reprodutivo, hematológico, neurológico e dermatológico.

Esses achados são corroborados pelo estudo de Kameo (2016) que acompanhou 206 mulheres com câncer de mama em quimioterapia. Os eventos apresentaram concordância nos sistemas hematológico, neurológico e dermatológico, entretanto, não houve correspondência sensorial e ginecológico-reprodutivo. Essa situação talvez possa ser explicada pela diferença na metodologia dos estudos sendo o primeiro estudo transversal e este estudo, longitudinal. Considera-se relevante a relação entre os esquemas quimioterápicos de tratamento com a severidade dos eventos adversos, principalmente por conta da sinergia medicamentosa intencional no intuito de garantir maior destruição de células tumorais e/ou com elevada taxa mitótica, ou seja, maior idiossincrasia das células tumorais (MACHADO; SAWADA, 2008).

Os eventos adversos registrados durante todo este estudo, e em outros colocados aqui para análise, estão intrinsecamente relacionados à terapêutica com quimioterápicos (CHOPRA; KAMAL, 2012). E, como dito anteriormente, preveníveis e previstos. Entretanto, o quanto esses eventos acometerão os domínios da QRVS envolverá diversos fatores, uma vez que, trata-se de um fenômeno individual a respeito de sua vida, acerca de os seus objetivos, desejos, regras e reflexões, conforme o contexto cultural e valores, nos quais, que se encontra inserido (WHOQOL, 1994).

10 CONCLUSÕES

10 CONCLUSÕES

Essa pesquisa, realizada com mulheres com câncer de mama que foram tratadas com quimioterapia entre março de 2017 e fevereiro de 2019 na cidade de Aracaju – SE, teve como objetivo principal avaliar o impacto da mucosite oral na qualidade de vida relacionada à saúde.

Ao finalizar as análises dos dados coletados, tem-se que a amostra apresentou, majoritariamente, as seguintes características sociodemográficas: a) mulheres pardas; b) com uma média de idade de 50 anos; c) em uma união estável; d) com uma média de menos de dois filhos; e) estudaram em média até nove anos; f) possuíam uma renda média menor que um salário mínimo proveniente de uma renda fixa e g) eram católicas. Sobre as características clínicas, temos as seguintes: a) menarca tardia; b) baixa prevalência de comorbidades; c) estado nutricional de sobrepeso ou obesidade leve. Sobre os hábitos de vida, eram inatas fisicamente, não-tabagista e não-etilistas. Além das características já citadas apresentaram, predominantemente: a) Carcinoma Ductal Invasivo; b) estadios IIb e IIIa; e c) grau molecular Luminal B. Finalizando a parte de caracterização, as informações terapêuticas apresentaram predomínio da neoadjuvância e esquema quimioterápico AC-TXL (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel).

O desfecho da mucosite oral por quimioterapia foi analisado a começar dos fatores de risco, seguido das condições orais e hábitos de higiene oral e sucedido pela incidência. Assim, os fatores de riscos relacionados ao paciente – idade, IMC, comorbidades, saúde bucal, presença de cárie, xerostomia prévia ao tratamento e dor gengival – mostraram pouca intervenção, uma vez que, apresentaram resultado variando entre 30% e 50%. Entretanto, os fatores de risco relacionados ao tratamento – mielossupressão, drogas bucocitotóxicas e combinação de tratamento – foram identificados em 100% das pacientes. Sobre as condições orais e hábitos de higiene oral, concluiu-se que, ao longo do tratamento, a integridade de gengivas e lábios tiveram uma piora, assim como a sensação de boca seca. A mucosa e sangramento oral não tiveram alterações quando comparadas ao momento inicial, ao mesmo tempo, o aspecto da língua, o número de escovações diárias e uso do fio dental tiveram uma melhora. Quanto à incidência da mucosite, essa foi progressiva, com destaque para o grau I, sendo que no âmbito geral houve uma ocorrência de 85,71%.

Entretanto, quando se buscou identificar fatores associados aos indicadores da QVRS, considerando-se a mucosite oral por quimioterapia em mulheres com câncer de mama como

variável independente principal, encontrou-se associação inversa, mesmo após ajustamento simultâneo para as variáveis de confusão. Para todos os demais indicadores não foi possível identificar associação entre mucosite oral e os respectivos escores. Também, não foi possível identificar nenhuma associação entre mucosite oral e os indicadores da Escala QLQ-BR23. Vale ressaltar que a mucosite oral teve associação direta (*Beta* positivo) com os escores do indicador "diarreia", assim como escovação também teve associação direta (*Beta* positivo) com "diarreia" e que escolaridade (*Beta* negativo) e renda (*Beta* positivo), permaneceram independentemente associadas ao indicador "perspectiva futura".

Essa pesquisa respondeu à pergunta: a mucosite oral interfere na percepção da qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico? E explicitou a hipótese: de que a percepção de QVRS é pior entre mulheres que apresentavam a mucosite oral. Os dados evidenciaram que os escores gerais da QVRS tiveram decréscimo, sendo que entre o primeiro e o segundo momento foi discreto, mas entre o segundo e o terceiro foi mais acentuado; o que significa uma piora no julgamento da QVRS. Da mesma forma, que o modelo de regressão linear múltipla mostrou uma associação negativa corroborando a hipótese.

Na avaliação dos escores dos domínios não houve alteração entre o primeiro e o segundo momento. O mesmo não ocorreu entre o segundo e o terceiro momento, quando houve decréscimo em todos os domínios, em percentuais variados. Os desempenhos social e cognitivo foram os mais afetados. Quanto aos sintomas, houve acréscimo nos escores, também, entre o segundo e o terceiro momento, sendo que em ordem decrescente, temos: diarreia, náusea e vômito, dispneia, perda do apetite, dor, fadiga, constipação e insônia. A dificuldade financeira apresentou o menor acréscimo. Quanto à avaliação da QVRS fornecida pelo questionário específico (EORTC QLQ BR-23) para câncer de mama, os domínios e sintomas apresentaram o mesmo comportamento, entre o primeiro e o segundo momento, que o questionário geral (EORTC QLQ C-30). Entre o segundo e terceiro momento, houve decréscimo na avaliação da imagem corporal, no desempenho sexual, nos eventos relacionados ao tratamento, em sentir-se perturbada com a queda dos cabelos e na perspectiva futura. Os sintomas relacionados à mama e ao braço apresentaram acréscimo, o mesmo comportamento da satisfação sexual.

11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações fazem parte de toda pesquisa científica, nesse estudo não foi diferente. Assim, iniciaremos a descrição das limitações pela metodologia. Por se tratar de um estudo de coorte longitudinal, torna-se um estudo com custo elevado. Além disso, a seleção da amostra foi não probabilística, o que pode ser considerada menos adequada no que se refere à precisão dos resultados. Entretanto, os resultados retrataram a população geral.

Ainda sobre a metodologia, existia o risco de perda do acompanhamento por desistência, mudança de protocolo de tratamento e/ou óbito. Durante todo o período do estudo não tivemos perdas de seguimento por óbito ou desistência, somente no recrutamento, cinco mulheres recusaram a participar, duas nas instituições privadas e três na instituição pública. Supõe–se que seja devido ao momento escolhido para abordagem para propor a participação, logo após a consulta de enfermagem e início do tratamento quimioterápico. Houve nove exclusões por não ser primeiro tratamento quimioterápico e/ou ter diabetes mellitus e estas informações não estarem descritas no prontuário da participante, sendo detectado na primeira entrevista.

Os estudos de coorte mostram uma fragilidade no controle dos fatores de risco e/ou eventos adversos quando comparados a estudo experimentais. Entretanto, a realização de experimentos controlados (padrão ouro) para avaliar eventos adversos à quimioterapia pode ser discutível do ponto de vista ético. Portanto, experimentos naturais devem ser buscados e avaliados quanto à possibilidade de retratarem a realidade.

A análise de regressão linear múltipla mostrou associação negativa entre a mucosite oral e escores da QVRS, entretanto, devem ser realizados os cálculos de coeficiente de determinação para avaliar o percentual da variabilidade total. Além disso, a comparação com outros estudos com a mesma metodologia foi um fator interveniente na avaliação dos resultados.

Outra limitação do estudo está nas dificuldades enfrentadas pelo governo estadual em articular o Plano Estadual de Atenção Oncológica de acordo com a Portaria nº 140/2014 MS e realizar a implementação das linhas de cuidado e os fluxos de referência e contrarreferência, acesso e atendimento integral, além do déficit no número de serviços habilitados como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACOM).

Alguns problemas administrativos na instituição pública geraram uma descontinuidade no fornecimento de medicamento por parte do sistema de saúde do Estado. Consequentemente, existiram atrasos no início do tratamento de algumas mulheres, o que gerava perda para o

estudo. Outro empecilho era a falta de transporte, levando em consideração que algumas mulheres residiam no interior do estado e por isso faltaram ao dia agendado para realização do primeiro ciclo de quimioterapia.

O risco do efeito de deslocamento da resposta das participantes, que se refere ao processo de adaptação do paciente em relação à doença e seu tratamento, pode gerar uma tendência a repetir respostas dadas no momento anterior, entretanto, não foi observado durante o estudo, principalmente, no que se refere aos sintomas.

A despeito de todas as limitações apresentadas, o estudo cumpriu todo o rigor metodológico necessário para a viabilidade da pesquisa. Pondera-se que a mucosite oral é um evento adverso prevenível, por isso, são necessárias ações educativas para os pacientes que realizarão quimioterapia a fim de serem implementadas medidas preventivas ou tratamento oportuno logo que as primeiras alterações forem observadas.

12 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

12 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

As mulheres com câncer de mama que realizam quimioterapia precisam enfrentar todas as emoções e indecisões que acompanham o diagnóstico, além disso, o tratamento apresenta muitos eventos adversos. A literatura apresenta evidências robustas sobre as consequências dos eventos adversos relacionados ao tratamento oncológico.

Apesar de o acompanhamento das pacientes ser multiprofissional, cabe à equipe de enfermagem conduzir a administração da infusão dos medicamentos quimioterápicos, realizar o acompanhamento dos eventos adversos, orientar as pacientes e intervir precocemente. Por isso, é extremamente importante realizar uma assistência segura e de qualidade, visando o bem-estar do paciente e a prevenção de complicações que resultem em danos. Para tanto, conhecimento científico atualizado e amparado em evidências científicas tornam as decisões mais rápidas e precisas.

É necessário, também, refinar o modo de fazer/realizar as atividades do cuidado e este estudo mostrou que uma assistência mais próxima oportuniza esse objetivo. A mucosite oral é um evento adverso prevenível, entretanto, reconhecido com mais intensidade em graus de severidade mais altos, por pacientes e algumas vezes por profissionais. Visto que, para uma constatação antecipada o recomendado seria uma avaliação diária, no entanto, o encontro com profissionais de saúde acontece em média entre sete e 21 dias. Então, o compartilhamento do conhecimento com o paciente é fundamental, a fim de propiciar essa intervenção precoce por meio de cartilhas ou de lembretes eletrônicos.

Além do que já foi exposto, observou-se durante o estudo que a escovação, junto com outras medidas de higiene oral, demostrou ser uma medida econômica e efetiva na prevenção e tratamento da mucosite oral. Assim, deve ser uma orientação aplicada e reforçada a cada encontro com a paciente.

A expectativa deste estudo é trazer contribuições práticas fundamentada em evidências sobre a mucosite oral no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama e ampliando a outros diagnósticos, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde durante o enfrentamento desse momento por pacientes, familiares e profissionais de saúde buscando prevenir eventos adversos e reduzir danos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AARONSON, N. K. *et al*. The European Organization for Research and Treatment for Use in International Clinical Trials in Oncology. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365–376, 1993. Disponível em: DOI:10.1093/jnci/85.5.365. Acesso em: 22 ago. 2016.

AKIN, S. *et al*. The quality of life and self-efficacy of Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy. **European Journal of Oncology Nursing**. v. 2, n. 5, p. 449-456, 2008. Disponível em: DOI: 10.1016/j.ejon.2008.07.006. Acesso em: 22 ago. 2016.

ALBUQUERQUE, A. C. L. *et al.* Oral Mucositis: pathobiology, Prevention and Treatment. **Revista Comunicação em Ciências Saúde,** v. 21, n. 2, p. 133-138, 2010. Disponível em: http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2010Vol21_2art6Mucositeoralpatobiologia.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

AL-DASOOQI, N. *et al.* Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 11, p. 3233–3241, 2013. Disponível em: DOI: 10.1007 / s00520-013-1810-y. Acesso em: 22 ago. 2016.

ALEXANDRE, M. N. C.; COLUCI, M. Z. O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Revista Ciências & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 7, p. 3061-3068, 2011. Disponível em: DOI: 10.1590/S1413-81232011000800006. Acesso em: 22 ago. 2016.

ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e Agentes neoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova,** v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021. Acesso em: 03 mar. 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2019. **American Cancer Society Inc.**, 2019. p. 1-76. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

ARAÚJO, S. N. M. *et al*. Oncological Patients and the Nursing Field: Ration Between the Oral Mucositis Grade and the Implemented Therapeutic. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v. 5, n. 4, p. 386–395, 2013. Disponível em: DOI: 10.9789/2175-5361.2013.v5n4p386. Acesso em: 02 jul. 2018.

ARAÚJO, S. N. M. *et al.* Oral Mucositis: sociodemographic analysis in cancer patients. **Revista Ciência & Saberes,** v. 1, n. 1, p. 3-8, 2015a. Disponível em:

https://www.facema.edu.br/ojs/index.php/ReOnFacema/article/download/36/4 Acesso em: 02 jul. 2018.

ARAÚJO, S. N. M. *et al*. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** [*online*], v. 23, n. 2, p. 267–274, 2015b. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.0090.2551. Acesso em: 02 jul. 2018.

ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL [*internet*]. Análise do perfil do Estado de Sergipe. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_uf/sergipe. Acesso em: 10 nov. 2019.

ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL [*internet*]. Panorama de Sergipe. [Acessado em: 10Nov2019]. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama. Acesso em: 10 nov. 2019.

AYALA, A. L. M. *et al.* Survival rate of 10 years among women with breast cancer: a historic cohort from 2000-2014. **Revista Ciência & Saúde Coletiva,** v. 24, n. 4, p. 1537-1550, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017. Acesso em: 22 ago. 2016.

BAKAS, T. *et al*. Systematic review of health-related quality of life models. **Health and Quality of Life Outcomes,** v. 10, n. 134, p. 1-12, 2012. Disponível em: http://www.hqlo.com/content/10/1/34 Acesso em: 22 ago. 2016.

BARASH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in patients: unanswered question. **Oral Oncology,** v. 39, n. 2, p. 91-100, 2003. DOI: 10.1016/s1368-8375(02)00033-7. Acesso em: 22 ago. 2016.

BARBOSA, I. R. **Tendências e Projeções da Mortalidade pelos Cânceres Específicos ao Gênero no Brasil**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/19917/1/IsabelleRibeiroBarbosa_TESE.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

BARBOSA, I. R. *et al.* Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 16, p. 1-6, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906105. Acesso em: 22 ago. 2016.

BHANDARI, S.; SRIYUKTASUTH, A.; PONGTHAVORNKAMOL, K. Treatment-related Quality of Life in Nepalese Women with Breast Cancer. **Asian Pacific Journal Cancer Prevention**, v. 18, n. 12, p. 3365-3371, 2017. Disponível em: DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3365. Acesso em: 22 ago. 2016.

BONNAURE-MALLET, M. *et al.* Oral Complications during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. **European Journal of Cancer,** v. 34, n. 10, p. 1588-1591, 1998. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00169-5. Acesso em: 22 ago. 2016.

BORGES, H. F. C. *et al.* Halitosis: a multifactorial condition that has treatment. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** v. Sup.18, n. e82, p. 1-7, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reas.e82.2019. Acesso em: 22 ago. 2016.

BRABO, E. P. *et al*. Brazilian version of the QLQ-LC13 lung cancer module of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: preliminary reliability and validity report. **Quality of Life Research,** v. 15, n. 9, p. 1519-1524, 2006. Disponível em: DOI: 10.1007/s11136-006-0009-9. Acesso em: 12 jun. 2016.

BRASIL. Portaria nº 874, 17 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, DF, p.1-12, 2013. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/0DAF/PortariaGMMS87413.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

BRAY, F. *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal Clinicians,** v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3322/caac.21492 Acesso em: 22 ago. 2016.

BROWALL, M. *et al.* Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. **European Journal of Oncology Nursing,** v. 12, n. 3, p. 180-189, 2008. Disponível em: DOI: 10.1016/j.ejon.2008.01.005. Acesso em: 22 ago. 2016.

BUFFART, L. M. *et al*. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. **Cancer treatment reviews,** v. 52, p. 91-104, 2017. Disponível em: DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.010 Acesso em: 22 ago. 2016.

BUITRAGO, F. *et al.* Fatores prognósticos em câncer de mama. **Revista Comunicação Ciências Saúde**, v. 22, n. Sup1, p. 569–582, 2011. Disponível em: http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2011Vol22_8fatores.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

BUSHATSKY, M. *et al.* Qualidade de vida em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. **Ciências e Cuidados em Saúde**, v. 16, n. 3, p. 1-7, 2017. Disponível em:

10.4025/cienccuidsaude.v16i3.36094. Acesso em: 22 ago. 2016.

CABRAL, A. L. L. V. *et al.* Social vulnerability and breast cancer: differentials in the interval between diagnosis and treatment of women with different sociodemographic profiles. **Revista Ciências & Saúde Coletiva,** v. 24, n. 2, p. 613-622, 2019. Disponível em: 10.1590/1413-81232018242.31672016. Acesso em: 22 ago. 2016.

CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. Quality of life and utility measures: clinical parameters for decision-making in health. **Pam American Journal Public Health,** v. 19, n. 2, p. 128-136, 2006. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/rpsp/2006.v19n2/128-136/pt/ Acesso em: 22 ago. 2016.

CARVALHO, E. A. *et al.* Perfil de mulheres com câncer de mama e possíveis fatores de risco para radiodermite. **Deversitas Journal**, v. 4, n. 2, p. 658–672, 2019. Disponível em: DOI: 10.17648/diversitas-journal-v4i2.774. Acesso em: 22 ago. 2016.

CARVALHO, W. R. G. *et al.* A idade da menarca está diminuindo? **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n. 1, p. 76-81, 2007. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/4060/406038920014.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

CHÁVARI-GUERRA *et al.* Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and health system. **Lancet Oncology**, v.13, n. 8, p. e335-e343, 2012. Disponível em: DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70246-2 Acesso em: 22 ago. 2016.

CHENG, K. K. Oral mucositis and quality of life of Hong Kong Chinese patients with cancer therapy. **European Journal of Oncology Nursing,** v. 11, n. 1, p. 36-42, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.03.004. Acesso em: 10 jan. 2018.

CHOPRA, I.; KAMAL, K. M. A Systematic review of Quality of Life instruments in long-term breast cancer survivors. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 10, n. 14, p. 3-15, 2012. Disponível em: http://www.hqlo.com/content/10/1/14. Acesso em: 22 ago. 2016.

CHOUCHANE, L.; BOUSSEN, H.; SASTRY, K.S.R. Breast cancer in Arab population: molecular characteristics and disease management implications. **Lancet Oncology,** v. 14, p. e417-e424, 2013. Disponível em: DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70165-7. Acesso em: 22 ago. 2016.

CHU, W. Determinants of quality of life among long-term breast cancer survivors. **Quality of Life Research**. v. 25, p. 1981-1990, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11136-016-1248-z. Acesso em: 14 mar. 2017.

COUTO, M. S. A. *et al.* Efeito da redistribuição das causas mal definidas do óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva,** v. 24, n. 9, p. 3517-3528, 2019. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018249.31402017 Acesso em: 22 ago. 2016.

CURRA, M. *et al.* Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis: an integrative review. **Revista Einstein,** v. 16, n. 1, p. 1-9, 2018. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007. Acesso em: 22 ago. 2016.

DAY, H.; JANKEY, S. G. Lessons from the literature: toward a holistic model of quality of life. *In*: RENWICK, R.; BROWN, I.; NAGLER, M. (Eds.). **Quality of life in health promotion and rehabilitation**: conceptual approaches, issues and applications. Thousand Oaks: Sage, 1996. Disponível em: https://psycnet.apa.org/record/1996-97773-003. Acesso em: 22 ago. 2016.

DODD, M. J. *et al.* A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. **Journal of Pain and Symptom Management** [Internet], v. 21, n. 6, p. 498-505, 2001. Disponível em: 10.1016/s0885-3924(01)00277-9. Acesso em: 14 mar. 2016.

DODD, M. J. *et al.* Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. **Cancer Investigation**, v. 17, n. 4, p. 278-284, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.3109/07357909909040598.

EBSERH. Estimativas – 2018: Incidência do Câncer no Estado de Sergipe e nas suas regiões de saúde. Registro de Câncer de Base Populacional. **EBSERH,** 2017. Disponível em: http://www2.ebserh.gov.br/documents/16756/2664146/Boletim+Estimativas+Sergipe+2018.pdf/69db17e0-6f1a-453c-9d19-7f78e324c950. Acesso em: 22 ago. 2016.

EPPLEIN, M. *et al.* Quality of Life After Breast Cancer Diagnosis and Survival. **Journal of Clinical Oncology,** v. 29, n. 4, p. 406-412, 2011. Disponível em: DOI: 101200/JCO.2010.30.6951 Acesso em: 22 ago. 2016.

FAN, L. *et al.* Breast Cancer in China. **Lancet Oncology,** v. 15, p. e279-e289, 2014. Disponível em: DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70567-9. Acesso em: 22 nov. 2018.

FAYERS, P.M.; WEEDEN, S.; CURRAN, D.; on behalf of the EORTC. EORTC QLQ-C30 Reference Values. **Quality of Life Study Group**. Brussels: EORTC, 1998. Disponível em: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf Acesso em: 06 jun. 2018.

FEHRING, R. J. The Fehring model. *In*: CARROL-JONHNSON, R. M.; PAQUETE, M. editores. **Classification of nursing diagnoses: proceedings of the Tenth Conference**.

Philadelphia: J.B. Limppincott, 1994. p. 55-62. Disponível em: https://epublications.marquette.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1026&context=nursing_fac Acesso em: 22 ago. 2016.

FEITOSA, F. S. *et al.* Metabolic syndrome and breast cancer: systematic review. **Revista Brasileira Cliníca Médica,** v. 10, n. 6, p. 513-520, 2012. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3187.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

FERLAY, J. *et al*. Estimating the global cancer incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today. Acesso em: 22 ago. 2016.

FERRANS, C. E.; POWERS, M. J. Quality of life index: development and psychometric properties. **Advances in Nursing Science**, v. 8, n. 1, p. 15-24, 1985. Disponível em: DOI: 10.3917/rsi.088.0032. Acesso em: 22 ago. 2016.

FERRELL, B. R. *et al*. Quality of life in breast cancer survivors as identified by focus groups. **Psycho-oncology**, v. 6, n. 1, p. 13–23, 1997a. Disponível em: DOI: 10.1002/(SICI)1099-1611(199703)6:1<13::AID-PON231>3.0.CO;2-S Acesso em: 22 ago. 2016.

FERRELL, B. R. *et al.* Quality of life in breast cancer: Part I: Physical and social well-being. **Cancer Nursing,** v. 20, n. 6, p. 398-408, 1997b. Disponível em: https://journals.lww.com/cancernursingonline/Abstract/1997/12000/Quality_of_life_in_breast_cancer__Part_I_Physical.3.aspx. Acesso em: 22 ago. 2016.

FERRELL, B. R. *et al.* Quality of life in breast cancer: Part II: Psychological and Spiritual Well-being. **Cancer Nursing,** v. 21, n. 1, p. 1-9, 1998. Disponível em: https://journals.lww.com/cancernursingonline/Abstract/1998/02000/Quality_of_life_in_breast_cancer__Part_II.1.aspx Acesso em: 22 ago. 2016.

FERRELL, B. R.; HASSEY, D. K.; GRANT, M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. **Quality of Life Research**, v. 4, n. 6, p. 523–531, 1995. Disponível em: DOI: 10.1007/bf00634747 Acesso em: 22 ago. 2016.

FLATLEY, M. J.; DODWELL D. J. Adjuvant treatment for breast cancer. **Surgery,** v. 34, n. 1, p.43–46, 2016. Disponível em: DOI: 10.1016/j.mpsur.2015.10.003

FREIRE, M. E. M. *et al*. Health-related quality of life among patients with advanced cancer: an integrative review. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 48, n. 2, p. 357–367, 2014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000022. Acesso em: 22 ago. 2016.

GIESINGER, J. M. *et al*. Thresholds for clinical importance for four key domains of the

EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 14, n. 1, p. 87, 2016. Disponível em: DOI: 10.1186/s12955-016-0489-4. Acesso em: 22 ago. 2016.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; SILVA, G. A. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. **Revista Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 459-467, 2014. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/672/67237025010.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

GNANT, M.; HARBECK, N.; THOMSSEN, C. St. Gallen/Vienna 2017: A brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of breast cancer treatment. **Breast Care**, v. 12, p. 102-107, 2017. Disponível em: DOI: 10.1159/000475698. Acesso em: 22 ago. 2016.

GOMES, J. S. *et al*. QUALIDADE DE VIDA NA ONCOLOGIA: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, v. 11, n. 20, p. 463–472, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.21527/2176-7114.2011.20.463-472 Acesso em: 22 ago. 2016.

GONÇALVES, C. O. *et al.* Instrumentos de para avaliar a imagem corporal de mulheres com câncer de mama. **Psicologia: teoria e prática,** [Internet], v. 14, n. 2, p. 43-55, 2012. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/ptp/v14n2/v14n2a04.pdf. Acesso em: 10 out. 2019.

GONDIM, F. M.; GOMES, I. P.; FIRMINO, F. Prevenção e tratamento da mucosite bucal. **Revista de Enfermagem da UFRJ**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 67-74, 2010. Disponível em: http://www.facenf.uerj.br/v18n1/v18n1a12.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

GORDIA, A. P. *et al*. Qualidade de vida: contexto histórico, definição, avaliação e fatores associados. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 3, n. 1, p. 40-52, 2011. Disponível em: DOI: 10.3895/S2175-08582011000100005. Acesso em: 22 ago. 2016.

GOYRI, B. L. M.; RAMOS, M. E. C.; PÉREZ, E. E. Chemotherapy-induced oral stomatotoxicity. **Revista Odontológica Mexicana**, v. 18, n. 2, p. 89–95, 2014. Disponível em: https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uoi142c.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

GOZZO, T. O. *et al.* Occurrence of neutropenia in women with breast cancer during chemotherapy treatment. **Acta Paulista Enfermagem,** v. 24, n. 6, p. 810-814, 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002011000600014. Acesso em: 22 ago. 2016.

GOZZO, T. O. *et al.* Profile of women with lymphedema after breast cancer treatment. **Escola Anna Nery**, v. 23, n. 4, p. e20190090, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ean/v23n4/1414-8145-ean-23-04-e20190090.pdf. Acesso em: 22

ago. 2016.

GUERRA, M. R. *et al*. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, suppl. 1, p. 102-115, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500102. Acesso em: 22 mar. 2019. DOI: 10.1590/1980-5497201700050009. Acesso em: 22 ago. 2016.

GUEYE M. *et al.* Sociodemographic factors associated with delays in Breast Cancer. **Open Journal of Obstetrics and Gynecology,** v. 7, p. 455-463, 2017. Disponível em: DOI: 10.4236/ojog.2017.74047 Acesso em: 22 ago. 2016.

HARBECK, N. *et al.* Breast Cancer. **Nature Review: Disease Primers,** n. 5, p. 1-66, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2 Acesso em: 22 ago. 2016.

HENRIKSEN, H. B. *et al*. Validation of two short questionnaires assessing physical activity in colorectal cancer patients. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation,** v. 10, n. 2, p. 8, 2018. Disponível em: DOI: 10.1186/s13102-018-0096-2 Acesso em: 19 nov. 2019.

HESPANHOL, F. L. *et al*. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1085–1094, 2010. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016. Acesso em: 22 ago. 2016.

IBGE. Síntese dos indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. **IBGE**, n.39, 2018. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101629.pdf Acesso em: 19 nov. 2019.

IMRAN, M. *et al.* Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ – C30 and BR23 questionnaires: a tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia. **PLoS ONE**, v. 14, n. 7, p.e0219093, 2019. Disponível em: DOI: 10.1371/journal.pone.0219093. Acesso em: 19 nov. 2019.

INCA. Condutas do INCA - Câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 1, p. 9–19, 2001. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/issue/download/92/17 Acesso em: 22 ago. 2016.

INCA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. 1. ed. INCA, 2015. 168p. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil Acesso em: 22 ago. 2016.

INCA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. 1. ed. INCA. 2017. 159p. Disponível

em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil Acesso em: 19 nov. 2019.

INUMARU, L. M. *et al.* Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública,** v. 27, n. 7, p. 259-1270, 2011. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/csp/2011.v27n7/1259-1270/pt/ Acesso em: 22 ago. 2016.

JESUS, L. G. *et al*. Oral effects of anticancer drugs: a literature review. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 21, n. 1, p. 130–135, 2016. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rfo/v21n1/a20v21n1.pdf Acesso em: 19 nov. 2019.

JOHNSON, K. C. *et al.* Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). **Tobacco Control**, v. 20, n. 1, p. e1–e6, 2010. Disponível em: DOI: 10.1136/tc.2010.035931 Acesso em: 22 ago. 2016.

JONES, J. A. *et al.* Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. **Support Care Cancer,** v. 14, p. 505-515, 2006. Disponível em: DOI: 10.1007/s00520-006-0055-4. Acesso em: 14 mar. 2016.

KAMEO, S. Y. **Qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com reações adversas após tratamento com quimioterapia para câncer de mama.** 2016. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. Disponível em: DOI: 10.11606/T.22.2016.tde-05052016-201031 Acesso em: 20 dez. 2016.

KAMEO, S. Y.; SAWADA, N. O. Quality of life and adverse reactions caused by chemotherapy in breast cancer: an integrative review. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 6, n. 4, p. 51–61, abr. 2016. Disponível em: http://iosrphr.org/papers/v6i4/J0645161.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

KAMEO, S. Y. *et al.* Mucositis, peripheral neuropathy and hand-foot syndrome: occurences and reflection for nursing care. **UFPE Revista de Enfermagem [*online*]**, v. 9, n. 9, p. 9246-9253, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5205/01012007. Acesso em: 22 ago. 2016.

KEEFE, D. M. *et al.* Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. **Cancer,** v. 109, n. 5, p. 820-831, 2007. Disponível em: DOI: 10.1002/cncr.22484. Acesso em: 22 ago. 2016.

KIM, J. W. *et al*. Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 2,

p. 395–403, 2012. Disponível em: DOI: 10.1007/s00520-011-1126-8. Acesso em: 22 ago. 2016.

LALLA, R. V. *et al*. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453–1461, 2014. Disponível em: DOI: 10.1002/cncr.28592 Acesso em: 22 ago. 2016.

LALLA, R. V.; SAUNDERS, D. P.; PETERSON, D. E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics of North America**, v. 58, n. 2, p. 341–349, 2014. Disponível em: DOI: 10.1016/j.cden.2013.12.005. Acesso em: 22 ago. 2016.

LALLA, R. V.; ASHBURY, F. D. The MASCC/ISOO Mucositis guidelines: dissemination and clinical impact. **Support Care Cancer**, v. 21, n. 11, p. 3161-3163, 2013. Disponível em: DOI 10.1007/S00520-013-1924-2. Acesso em: 22 ago. 2016.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 61–viii, 2008. Disponível em: DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002. Acesso em: 22 ago. 2016.

LANCET ONCOLOGY. Exercise and cancer treatment: balancing patient **needs. The Lancet Oncology**, v. 19, n. 6, p. 715, 2018. Editorial. Disponível em: DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30376-0. Acesso em: 19 nov. 2019.

LAVDANTIS, M.; TSITSIS, N. Definitions and Conceptual Models of Quality of Life in Cancer Patients. **Health Science Journal**, v. 9, n. 28, p. 1-5, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281728712_Definitions_and_conceptual_models_of_quality_of_life_in_cancer_patients. Acesso em: 22 ago. 2016.

LEE, C. K. *et al*. When do patient reported quality of life indicators become prognostic in breast cancer? **Health and Quality of life Outcomes,** v. 16, n. 13, p. 1-9, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12955-017-0834-2. Acesso em: 02 nov. 2019.

LENZ, E. R. *et al*. The Middle-Range Theory of Unpleasant Symptoms: An Update. **Advances in Nursing Science**, v. 19, n. 3, p. 14–27, 1997. Disponível em: DOI: 10.1097/00012272-199703000-00003. Acesso em: 22 ago. 2016.

LETELLIER, M. E.; DAWES, D.; MAYO, N. Content verification of the EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-BR23 with the International Classification of Functioning, Disability and Health. **Quality of Life Research**, v. 24, n. 3, p. 757–768, 2015. Disponível em: https://www.jstor.org/stable/44849076. Acesso em: 22 ago. 2016.

LI, J. *et al.* Worse quality of life in young and recently diagnosed breast cancer survivors compared with female survivors of other cancers: a cross-sectional study. **International Journal of Cancer**, n. 139, n. 11, p. 2415-2425, 2016. Disponivel em: https://doi.org/10.1002/ijc.30370. Acesso em: 19 nov. 2019.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área de envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.12, n. 4, p. 189-201, 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742003000400003 Acesso em: 22 ago. 2016.

LINDQUIST, S. F.; HICKEY, A. J.; DRANE, J. B. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. **Journal Prosthetic Dentistry**, v. 40, n. 3, p. 312-314, 1978. Disponível em: DOI: 10.1016/0022-3913(78)90039-2. Acesso em: 22 ago. 2016.

LÔBO, S. A. *et al.* Quality of Life in women with Breast cancer undergoing chemotherapy. **Acta Paulista de Enfermagem,** v. 27, n. 6, p. 554-559, 2014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201400090 Acesso em: 22 ago. 2016.

LOPES, J. V. *et al*. Impact of breast cancer and quality of life of women survivors. **Revista Brasileira de Enfermagem** [*Internet*], v. 71, n. 6, p. 2916-2921, 2018. Disponível em DOI: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0081. Acesso em: 19 nov. 2019.

LOPES, L. D. *et al*. Prevention and Treatment of Mucositis At an Oncology Outpatient Clinic: a Collective Construction. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 25, n. 1, p. 1–9, 2016. Disponível em: DOI: 10.1590/0104-070720160002060014. Acesso em: 22 ago. 2016.

LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. **World Health Organization.** 1991. 81p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062. Acesso em: 22 ago. 2016.

MACHADO, S. M.; SAWADA, N. O. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Rev Texto contexto – Enferm** [Internet], v. 17, n. 4, p. 750-757, 2008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400017 . Acesso em: 02 nov. 2016.

MAKLUF, A. S. D.; DIAS, R. C.; BARRA, A. A. Avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 49-58, 2006. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_52/v01/pdf/revisao2.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

MANCINI, R.; MODLIN, J. Chemotherapy Administration Sequence: a review of the literature and Creation of a Sequencing Chart. **Journal of Hematology Oncology Pharmacy,**

v. 1, n. 1, p. 17-25, 2011 Disponível em: http://jhoponline.com/jhop-issue-archive/2011-issues/march-vol-1-no-1/13240-top-13240. Acesso em: 22 ago. 2016.

MAYO, E. The human problems of an industrial civilization. Vol VI. *In:* Early Sociology of Management and Organizations. Routledge Taylor & Francis Group, 1933. p.1-35. Disponível em: https://content.taylorfrancis.com/books/download?dac=C2010-0-40106-8&isbn=9781134465897&format=googlePreviewPdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

MCCARTHY, G. *et al*. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. **Oral Oncology**, v. 34, n.6, p. 484–490, 1998. Disponível em: DOI: 10.1016/s1368-8375(98)00068-2. Acesso em: 22 ago. 2016.

MEDEIROS, G. C. *et al.* Determinants of the time between breast cancer diagnosis and initiation of treatment in Brazilian women. **Caderno de Saúde Pública,** v. 31, n. 6, p. 1269-1282, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00048514. Acesso em: 22 ago. 2016.

MEDINA, M. G. *et al*. Uso de modelos teóricos na avaliação em saúde: aspectos conceituais e operacionais. In: HARTZ, Z. M. A.; SILVA, L. M. V. orgs. **Avaliação em saúde**: dos modelos teóricos à prática na avaliação de programas e sistemas de saúde [online]. Salvador: EDUFBA; Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005. p. 41-63. Disponível em: http://books.scielo.org/id/xzdnf/epub/hartz-9788575415160.epub Acesso em: 22 ago. 2016.

MENEZES, R. R. *et al.* Quality of Life Related to Health and Spirituality in Individuals with Cancer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 9-17, 2018. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/01-article-quality-of-life-related-to-health-and-spirituality-in-individuals-with-cancer.pdf. Acesso em: 19 nov. 2019.

MICHELS, F. A. S.; LATORRE, M. D. R. D. D. O.; MACIEL, M. D. S. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. **Brazilian Journal of epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 352–63, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200011. Acesso em: 22 ago. 2016.

MIGOWSKI, A. *et al*. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Caderno de Saúde Pública** [online], v. 34, n. 6, p. e00074817, 2018a. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00074817. Acesso em: 19 nov. 2019.

MIGOWSKI, A. *et al*. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. III – Desafios à implantação. **Caderno de Saúde Pública** [online], v. 34, n. 6, p. e00046317, 2018b. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csp/v34n6/en_1678-4464-csp-34-06-e00046317.pdf Acesso em: 19 nov. 2019.

MORAIS, J. R. *et al*. Characterization of the patient with chemotherapy-induced oral mucositis. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 4, n. 1, p. 26–32, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.26694/reufpi.v4i1.1739. Acesso em: 22 ago. 2016.

MOREIRA, C. B. *et al.* Social determinants of health related to adhesion to mammography screening. **Revista Brasileira de Enfermagem [*Internet*],** v. 71, n. 1, p. 97-103, 2018. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0623. Acesso em: 19 nov. 2019.

MUSSO, M. A. A. *et al.* Associação das Manifestações Bucais com Variáveis Sociodemográficas e Clínicas em Mulheres com Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde,** v. 22, n. 3, p. 203-212, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2018v22n3.35660 Acesso em: 19 nov. 2019.

NASCIMENTO, T. G. *et al.* Neutropenia: occurrence and management in women with breast cancer receiving chemotherapy. **Revista Latino-Americana de Enfermagem,** v. 22, n. 2, p. 301-308, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.3305.2416. Acesso em: 22 ago. 2016.

NICOLUSSI, A. C.; SAWADA, N. O. Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. **Revista Gaúcha de Enfermagem,** v. 32, n. 4, p. 759-766, 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472011000400017 Acesso em: 22 ago. 2016.

NORMAN, K. *et al*. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 2, p. 173.e1722, 2015. Disponível em: DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.024. Acesso em: 22 ago. 2016.

OLIVEIRA-CAMPOS, M. *et al.* Impacto dos fatores de risco de doenças crônicas não transmissíveis na qualidade de vida. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 18, n. 3, p. 873-882, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000300033. Acesso em: 22 ago. 2016.

OLIVEIRA, C. N. T. *et al.* Atuação da enfermagem na prevenção e controle da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia: uma revisão de literatura. **C&D –Revista Eletrônica da Fainor**, v. 7, n. 1, p. 97-107, 2014. Disponível em: http://srv02.fainor.com.br/revista237/index.php/memorias/article/view/273/173 Acesso em: 22 ago. 2016.

OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. Understanding the clinical research: cohort studies. **FEMINA,** n. 43, v. 3, p. 105-110, 2015. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n3/a5116.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

OLIVEIRA, E. *et al.* Mucosite – uma revisão. **Revista Campo do Saber,** v. 4, n. 5, p. 16-34, 2018. Disponível em: http://periodicos.iesp.edu.br/index.php/campodosaber/article/viewFile/166/143. Acesso em: 22 ago. 2016.

OSOBA, D. *et al.* Interpreting the significance of chances in Health-Related Quality-of-Life Scores. **Journal of Clinical Oncology** [Internet], v. 16, n. 1, p. 139-144, 1998. Disponível em: DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139. Acesso em: 12 mar. 2017.

OSOBA, D. *et al.* Psychometric Properties and Responsiveness of the EORTC Quality os Life Questionnaire (QLQ-C30) in Patients with Breast, Ovarian and Lung Cancer. **Quality of Life Research,** v. 3, n. 5, p. 335-364, 1994. Disponível em: http://www.jstor.org/stable/4034434. Acesso em: 19 nov. 2019.

PADILLA, G. V. *et al.* Quality of Life Index for Patients with Cancer. **Research in Nursing & Health,** v. 6, n. 3, p. 117-126, 1983. Disponível em: https://doi.org/10.1002/nur.4770060305 Acesso em: 22 ago. 2016.

PATUSSI, C. *et al.* Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapic nadir in transplanted patients. **Brazilian Oral Research,** v. 28, n. 1, p. 1-7, 2014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2014.vol28.0050 Acesso em: 22 ago. 2016.

PAULA, D. P. **Métodos longitudinais aplicados ao estudo da multicausalidade associada a reações adversas ao tratamento quimioterápico para o câncer de mama.** 2015. Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: http://www.peb.ufrj.br/teses/Tese0229_2015_12_14.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

PEREIRA, E. F.; TEIXEIRA, C. S.; SANTOS, A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliações. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 26, n. 2, p. 241-250, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbefe/v26n2/07.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

PETERSON, D. E. Chapter 11 – Oral and gastrointestinal mucosal adverse effects. *In*: DAVIS, M. P.; ORTNER, P; FEYER, P. C.; ZIMMERMANN, C. (Editores). **Supportive Oncology**, Section 1: Management of Treatment-Related Adverse Effects, 2011. p.102–114. Disponível em: https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1015-1.00011-4. Acesso em: 22 ago. 2016.

PETERSON, D. E. *et al.* Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. **Cancer Medicine,** v. 5, n. 8, p. 1897-1907, 2016. Disponível em: DOI: 10.1002/cam4.761 Acesso

em: 22 ago. 2017.

PORTO, M. A. T.; TEIXEIRA, L. A.; SILVA, R. C. F. D. A. Aspectos Históricos do Controle do Câncer de Mama no Brasil. **Revista Brasileira Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 331–339, 2013. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_59/v03/pdf/03-artigo-aspectos-historicos-controle-cancer-mama-brasil.pdf. Acesso em: 22 ago. 2016.

RABER-DURLACHER, J. E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 452-456, 2010. Disponível em: DOI: 10.1016/joraloncoly.2010.03.012. Acesso em: 22 ago. 2016.

RAFFO, C. C. *et al.* Perfil histológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo** [Internet], v. 62, n. 3, p. 139-145, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.26432/1809-3019.2017.62.3.139. Acesso em: 22 ago. 2016.

REBELO, V. *et al.* Avaliação da qualidade de vida em mulheres com cancro de mama: um estudo exploratório com 60 mulheres portuguesas. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 8, n. 1, p. 13-32, 2007. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862007000100002&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 22 ago. 2016.

RIBEIRO, G. S.; CAMPOS, C. S.; ANJOS, A. C. Y. Spirituality and Religion as Resources for Confronting Breast Cancer. **Revista Online de Pesquisa Cuidado é Fundamental,** v. 11, n. 4, p. 849-856, 2019. Disponível em: DOI: http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i4.849-856. Acesso em: 22 ago. 2016.

RIBEIRO JÚNIOR, O.; BORBA, A. M.; GUIMARÃES JÚNIOR, J. Prevention and Treatment of Oral Mucositis: the fundamental role of dentist – review. **Revista de Clinica e Pesquisa Odontológica,** v. 6, n. 1, p. 57-62, 2010. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/ab07/f14e6c0e7bb339a9da78c0df04d1ca3a96e3.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

ROCHA, F. S. *et al.* Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the north region. **Mastology,** v. 28, n. 3, p. 169-175, 2018. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-967752. Acesso em: 19 nov. 2019.

ROSSI, L. *et al.* Impact of Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Survival: A Real-World Population. **PLoS ONE,** v. 10, n. 7, p. e0132853, 2015. Disponível em: DOI:10.1371/journal.pone.0132853 Acesso em: 19 mar. 2019. Acesso em: 05 dez. 2019.

ROSENTHAL, D. I.; TROTTI, A. Strategies for Managing **Seminars in Radiation Oncology**, v. 19, n. 1, p. 29-34, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.09.006. Acesso em: 22 ago. 2016.

ROTINNI, B. K.; LIMA, T. A.; GUERRA, L. F. C. Perception of cancer patients, under chemotherapy, regarding the oral complications of the antineoplastic treatment in a hospital of Sudoeste Paranaense. **Revista UNINGÁ,** v. 56, n. S5, p. 23-36, 2019. Disponível em: http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/2791 Acesso em: 12 dez. 2019.

SAAD, E. D. *et al.* Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estado Unidos. **Revista Brasileira de Cnacerologia,** v. 48, n. 1, p. 63-96, 2002. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_48/v01/pdf/artigo6.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

SALVADOR, P. T. Facteurs déterminant la fréquence et la sévérité de la mucosite buccale chez les patients subissant une autograffe de cellules souches. **Canadian Oncology Nursing Journal**, v. 15, n. 1, p.32-35, 2005. Disponível em: DOI: 10.5737/1181912x1513234. Acesso em: 22 ago. 2016.

SAWADA, N. O. *et al*. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 43, n. 3, p. 581-587, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43n3/a12v43n3.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

SCHILLER, U. *et al.* Predictors of post-treatment smoking and drinking behavior of head and neck survivors: results of a population-based survey. **European Archives of Oto-rhino-laryngology,** v. 273, p. 3337-3345, 2016. Disponível em: DOI: 10.1007/s00405-016-3924-6. Acesso em: 19 nov. 2019.

SCOTT, N. W. *et al*. EORTC QLQ-C30 Reference Values. **EORTC Quality of Life Group,** 2008. 419p. Disponível em: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P. D. Oral mucositis. **Oral Diseases**, v. 12, n. 3, p. 229–241, 2006. Disponível em: DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x. Acesso em: 22 ago. 2016.

SEIDL, E. M. F.; ZANNON, C. M. L. C. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 2, p. 580–588, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200027 Acesso em: 22 ago. 2016.

SEILER, S. *et al*. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer. **Breast Care**, v. 9, n. 4, p. 232–237, 2014. Disponível em: DOI: 10.1159/000366246 Acesso em: 22 ago. 2016.

SERGIPE. Plano Estadual de Saúde: vigência 2016 a 2019. Governo do Estado de Sergipe. Secretaria do Estado da Saúde. **CONASS**, 2016. 219p. Disponível em: http://www.saude.se.gov.br. Acesso em: 22 ago. 2016.

SERRA, K. P. *et al.* Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [*online*]**, v. 36, n. 12, p. 575-580, 2014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320140005158. Acesso em: 22 ago. 2016.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer Statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal Clinicians,** v. 69. n. 1, p. 7-34, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3322/caac.215511. Acesso em: 19 nov. 2019.

SILVA, F. A. **Validação e reprodutibilidade de questionários de qualidade de vida específicos para câncer de mama**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2008. Disponível em: http://livros01.livrosgratis.com.br/cp070705.pdf Acesso em: 22 ago. 2016.

SILVA, A. A. *et al.* Padronização da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal. **Einstein** (São Paulo), v. 16, n. 2, p. 1-9, 2018. Disponível em: DOI: 10.1590/s1679-45082018rw4074. Acesso em: 19 nov. 2019.

SILVA, K. O. *et al.* Pharmacological and non-pharmacological therapeutic conduct for oral mucositis for oncological patients. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas,** v. 15, n. 3, p. 375-381, 2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v15i3.17354. Acesso em: 02 ago. 2018.

SINN, H. P.; KREIPE, H. A. Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. **Breast Care**, v. 8, p. 149-154, 2013. Disponível em: DOI: 10.1159/000350774. Acesso em: 19 maio 2016.

SIQUEIRA, A. S. E. *et al*. Impacto econômico das internações, quimioterapias e afastamentos por Neoplasia Maligna de Mama no Brasil. **Diversitates International Journal**, v. 8, n. 1, p. 69–87, 2016. Disponível em: http://www.diversitates.uff.br/index.php/1diversitates-uff1/article/view/110 Acesso em: 22 ago. 2016.

SOARES, P. M. *et al.* Characteristics of women with breast cancer seen at reference services in the North of Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia,** v. 15, n. 3, p. 595-604,

2012. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000300013. Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology,** v. 34, n. 1, p. 39-43, 1998. Disponível em: DOI: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5. Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1020, 2009. Disponível em: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006 Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. **Current Opinion Supportive and Palliative Care**, v. 4, n. 1, p. 26-30, 2010. Disponível em: DOI: 10.1097/SPC.0b013e328335fb76. Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T.; CLARK, J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. **Oncology**, v. 5, n. 12, p. 11-18, 1991. Disponível em: PMID: 1840018 Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T. *et al*. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. **Journal American Dent Assoc,** v. 97, n. 3, p. 468-472, 1978. Disponível em: https://doi.org/10.14219/jada.archive.1978.0304. Acesso em: 22 ago. 2016.

SONIS, S. T. *et al*. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, n. Suppl.9, p. 1995–2025, 2004. Disponível em: DOI:10.1002/cncr.20162. Acesso em: 22 ago. 2016.

SOUZA, J. C. S. O. *et al*. Dados do Mundo Real sobre Câncer de Mama Não Metastático em Mulheres Jovens: Experiência em uma Única Instituição. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 45-53, 2018. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/05-article-dados-do-mundo-real-sobre-cancer-de-mama-nao-metastatico-em-mulheres-jovens-experiencia-em-uma-unica-instituicao.pdf Acesso em: 19 nov. 2019.

STAFIN, I. *et al*. Fatores prognósticos no câncer de mama. **HU Revista**, v. 38, n. 3 e 4, p. 193–201, 2012. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2061 Acesso em: 22 ago. 2016.

STONE, R.; FLIEDNER, M. C.; SMIET, A. C. M. Management of oral mucositis in patients with cancer. **European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society**, v. 9 Suppl 1, p. S24-S32, 2005. Disponível em: DOI: 10.1016/j.ejon.2005.08.004. Acesso em: 22 ago. 2016.

SURESH *et al*. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemotherapy [rssm-hn]. **Cancer Res Ther,** v. 6, n. 4, p. 448-451, 2010. Disponível em: DOI: 10.4103/0973-1482.77100 Acesso em: 22 ago. 2016.

TESSER, C. D.; D'ÁVILA, T. L. C. Por que reconsiderar a indicação de rastreamento do câncer de mama? **Caderno de Saúde Pública**, v. 35, n. 5, p. e00095914, 2016. Disponível em: DOI: 10.1590/0102-311X00095914. Acesso em: 22 ago. 2017.

TOMAZELLI, J. G. *et al*. Avaliação das ações de detecção precoce do câncer de mama no Brasil por meio de indicadores de processo: estudo descritivo com dados do SISMAMA, 2010-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 1, p. 61-70, 2016. Disponível em: DOI: 10.5123/S1679-497420170001000007. Acesso em: 22 ago. 2017.

TORTAJADA, J. S. *et al.* Desigualdades socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama: revisão sistemática. **Nucleus,** [Internet], v. 16, n. 2, p. 441-452, 2019. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000200008. Acesso em: 14 nov. 2019.

UNTURA, L. P.; REZENDE, L. F. Cognitive Function in Patients Undergoing Chemotherapy: a Systematic Review. **Revista Brasileira de Cancerologia** [Internet], v. 58, n. 2 p. 257-265, 2012. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_58/v02/pdf/16_revisao_funcao_cognitiva_pacientes_submetidos_quimioterapia_revisao_integrativa.pdf. Acesso em: 23 nov. 2019.

VAN SEBILLE, Y. Z. A. *et al*. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. **Current Oncology Reports**, v. 17, n. 11, 2015. Disponível em: DOI: 10.1007/s11912-015-0474-9. Acesso em: 22 ago. 2016.

WAKIUCHI, J. *et al*. Reconstruindo uma subjetividade a partir da experiência do câncer e seu tratamento. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 1, p. 133-141, 2019. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0332. Acesso em: 19 nov. 2019.

WHO. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products, **WHO,** 2002. 48p. Disponível em: https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/. Acesso em: 22 jan. 2017.

WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. International **Journal of Mental Health**, v. 23, n. 3, p. 24-56, 1994 Disponível em: DOI: 10.1080/00207411.1994.11449286. Acesso em: 22 ago. 2016.

WILSON, I. B.; CLEARY, P.D. Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. **JAMA**, v. 271, n. 1, p. 59-65, 1995. Disponível em: DOI: 10.1001/jama.273.1.59. Acesso em: 22 ago. 2016.

WUKETICH, S.; HIENZ, S. A.; MAROSI, C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosupressive chemotherapy for solid tumors. **Supportive Care Cancer,** v. 20, p. 175-183, 2012. DOI: 10.1007/s00520-011-1107-y. Acesso em: 22 ago. 2016.

WYATT, G. *et al.* Preliminary testing of the Long-Term Quality of Life (LTQL) instrument for female cancer survivors. **Journal of Nursing Measurement**, v. 4, n. 2, p. 153-170, 1996. Acesso em: 22 ago. 2016.

YAN, B. *et al*. Determinants of Quality of Life for Breast Cancer Patients in Shanghai, China. **Plos One**, v. 11, n. 4, p. e0153714, 2016. Disponível em: DOI: 10.1371/journal.pone.0153714 Acesso em: 22 ago. 2016.

ZANDONAI, A. P. *et al*. Qualidade de vida nos pacientes oncológicos: revisão integrativa da literatura latino-americana. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 554–561, 2010. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5216/ree.v12i3.6957. Acesso em: 22 ago. 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Pabliane Matias Lordelo Marinho, enfermeira, aluna de Doutorado da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP, sob orientação das Profas. Namie Okino Sawada e Simone Yuriko Kameo, gostaria de convidar a senhora para participar da pesquisa: **"Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama"**, na qual queremos saber se mulheres com câncer de mama, que fazem quimioterapia, podem ter alteração na qualidade de vida relacionada ao estado de saúde atual, se apresentarem mucosite oral (feridas na boca pelo uso dos quimioterápicos) durante o seu tratamento. Caso concorde em participar desta pesquisa, nós nos encontraremos três vezes, sempre, nos dias em que você já estiver no aqui no hospital ou clínica para realizar a quimioterapia. O primeiro encontro ocorrerá no primeiro dia da quimioterapia, o segundo encontro será durante o ciclo intermediário e terceiro e último encontro ocorrerá no último ciclo.

Caso aceite participar, no primeiro encontro nós vamos aplicar um breve questionário para avaliarmos se a senhora apresenta as características necessárias para participar desta pesquisa. Se a senhora não apresentar as características necessárias, a sua participação será encerrada neste momento, não sendo necessário responder os demais questionários. Mas caso apresente as características necessárias, pediremos para responder um questionário sobre dados pessoais de sua vida e da história da doença, assim como vamos pedir para a senhora responder mais dois questionários que investigam a sua qualidade de vida. É esperado que a senhora leve em torno de 40 minutos para responder todas as perguntas. Além disso, iremos realizar um exame na sua boca, pedindo para abri-la, e com a ajuda de uma espátula e uma lanterna, vamos observar o estado atual.

Nos outros dois encontros, a senhora responderá somente aos questionários sobre sua qualidade de vida e novamente será realizado o exame da boca. Se durante o exame forem observadas feridas (mucosite), será, imediatamente, comunicada à equipe assistencial para serem tomadas as medidas de tratamento, evitando a piora da ferida, mas, não impede sua continuidade na pesquisa. Avisamos que algumas informações sobre o seu tratamento poderão ser buscadas junto à equipe médica que a acompanha na quimioterapia ou no seu prontuário.

Durante a realização desta pesquisa, existe o risco de a senhora sentir-se desconfortável ou constrangida ao responder a algumas perguntas pessoais ou relacionadas aos sinais e sintomas do câncer de mama. Caso apresente algum desses sintomas, poderá conversar comigo ou com outro membro da equipe da pesquisa ou poderá não responder a essas questões. Se não apresentar melhora dos sintomas, você será atendido por um membro da equipe do hospital ou clínica. Além disso, caso queira interromper sua participação nesta pesquisa, poderá fazer a qualquer momento, sem que isso lhe traga algum prejuízo a continuidade do seu tratamento. Na tentativa de diminuir essa situação, as perguntas serão respondidas em um local reservado. Seu nome será mantido em segredo, e as informações obtidas servirão apenas para divulgação em eventos e artigos científicos.

Sua participação nesta pesquisa não lhe trará gastos, nem receberá gratificação por participar ou compensação por eventuais despesas de transporte e/ou alimentação, já que os encontros acontecerão sempre no dia do seu tratamento.

Caso você se sinta lesada por algum dano decorrente de sua participação neste estudo, você tem direito a acionar a justiça para solicitar indenização por parte da pesquisadora e das instituições envolvidas nesta pesquisa. Esta pesquisa segue a Resolução CNS 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que define as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. E caso você, deseje ou sinta necessidade de obter novos esclarecimentos a respeito deste estudo em qualquer momento, poderá entrar em contato com a pesquisadora e/ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (órgão que acompanha e avalia todas as etapas do estudo protegendo eticamente a participante de pesquisa), o telefone e o endereço para contato com a pesquisadora e com o Comitê de Ética em Pesquisa estão no final desta página.

Sua participação contribuirá para um melhor entendimento sobre a influência da mucosite oral (feridas na boca) na qualidade de vida de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico, e como benefício direto haverá maior chance da detecção precoce para tratá-la no momento certo e de maneira adequada.

Nome da participante da pesquisa: _____

Assinatura da participante da pesquisa: _____

Data ___/___/___

Pesquisadora Responsável: Pabliane Matias Lordelo Marinho
Assinatura da Pesquisadora Responsável: _____
Data: ___/___/___

Pesquisadora responsável: Pabliane Matias Lordelo Marinho.
Formas de contato: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Av. Bandeirantes, 3900 – Campus Universitário – Monte Alegre. Ribeirão Preto – SP CEP: 14040-902). Telefones: (16) 3315-3438, (79) 2105-1818 ou (79) 99900-3859. E-mail: marinho.pabliane@usp.br

Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto: telefone (16) 3315-9197, e-mail: cep@eerp.usp.br, endereço: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto na Avenida Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto. O horário de atendimento é dias úteis, das 10h00 às 12h00 e das 14h00 às 16h00.

APÊNDICE B – Instrumento de coleta

UNIVERSIDADE SÃO PAULO – USP
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO – EERP

IDENTIFICAÇÃO **Data da entrevista:** / /		**Nº**
NOME:	DATA NASCIMENTO: / /	
INSTITUIÇÃO: ( ) 1. HUSE ( ) 2. ONCOHEMATOS ( ) 3. NOS	PRONTUÁRIO:	
ORIGEM: PROCEDÊNCIA:	TEL:	
RAÇA: ( ) 1. Branca ( ) 2. Negra ( ) 3. Parda	IDADE DA MENARCA:	Nº FILHOS:
SITUAÇÃO CONJUGAL: ( ) 1. Solteira ( ) 2. Casada / União Estável ( ) 3. Divorciada ( ) 4. Viúva	RELIGIÃO: ( ) 1. Católica ( ) 2. Protestante ( ) 3. Matriz africana ( ) 4. Sem religião	
ACOMPANHANTE: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Quem?		
RENDA FAMILIAR:	FONTE DE RENDA:	
ATIVIDADE LABORAL: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Se SIM, Qual?	ATIVIDADE FÍSICA: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Se SIM, Qual? Qtas vezes p/ sem? Tempo (min)?	
ALTURA: _____ cm	IMC:	INGESTA HÍDRICA: _____ml
ANOS DE ESTUDO: _____ anos completos ( ) 1. Sem escolaridade ( ) 2. Fundamental incompleto ( ) 3. Fundamental completo ( ) 4. Ensino médio incompleto ( ) 5. Ensino médio completo ( ) 6. Superior incompleto ( ) 7. Superior completo ( ) 8. Pós-graduada		
DADOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS		
DATA DO DIAGNÓSTICO: / /	DATA DO TRATAMENTO: / /	
COMORBIDADES/ESTILO DE VIDA: ( ) 1. Dça Cardíaca ( ) 2. Dça de Addison ( ) 3. HAS ( ) 4. Insuf. Renal ( ) 5.Obesidade 6. DM Se SIM, tempo de diagnóstico: _____ / Idade ao diagnóstico: _____) ( ) 7. Tabagismo ( ) 8. Etilismo ( ) 9. Outros, Qual? _____ Se SIM 7. ou 8. Qtos cigarros/dia ou doses/habituais _____		
HISTOPATOLÓGICO: ( ) 1. Carcinoma ductal *in situ* ( ) 2. Carcinoma ductal invasivo ( ) 3. Carcinoma lobular *in situ* ( ) 4. Carcinoma lobular invasivo ( ) 5. Carcinoma cístico adenoide ( ) 6. Carcinoma metaplásico ( ) 7. Carcinoma medular ( ) 8. Carcinoma mucinoso ( ) 9. Carcinoma micropapilífero ( ) 10. Carcinoma papilífero ( ) 11. Carcinoma tubular ( ) 12. Doença de Paget ( ) 13. Triplo-negativo	ESTADIAMENTO ( ) 1. 0 / TisN0M0 ( ) 2. I / T1N0M0 ( ) 3. IIa / T0N1M0 / T1N1M0 / T2N0M0 ( ) 4. IIb / T2N1M0 / T3N0M0 ( ) 5. IIIa T0N2M0 / T1N2M0 / T2N2M0 / T3N1M0 / T3N2M0 ( ) 6. IIIb / T4N0M0 / T4N1M0 / T4N2M0 ( ) 7. IIIc / TqqN3M0 ( ) 8. IV / TqqNqqM1 MOLECULAR: ( ) 1. Luminal A ( ) 2. Luminal B ( ) 3. HER-2 ampliado ( ) 5. Mama normal-símile ( ) 4. Basal-símile	
OUTROS TRATAMENTOS ( ) 1. Cirurgia Data ___/____/ _____ ( ) 2. Hormonioterapia		
LINHA DE TRATAMENTO ( ) 1.1ª linha ( ) 2.2ª linha ( ) 3.3ª linha		
ESQUEMA QT ( ) 1. CFM oral ( ) 2. CFM venoso ( ) 3. TC ( ) 4. CAF oral ( ) 5. FAC venoso ( ) 6. FEC 100 ( ) 7. AC ( ) 8. EC ( ) 9. TCH ( ) 10. AC-TH ( ) 11. TAC ( ) 12. AC-Paclitaxel ( ) 13. FEC 90-Paclitaxel ( ) 14. AC-Docetaxel ( ) 15. FEC 100-Docetaxel ( ) 16. AC-Paclitaxel dose densa ( ) 17. XT ( ) 18. Gem/Docetaxel ( ) 19. Gem/Paclitaxel ( ) 20. Bev/Paclitaxel ( ) 21. Gem/Cis ( ) 22. Capecitabina VO D1 a D14 ( ) 23. Vinorelbine IV D1, D8 ( ) 24. Doxorrubicina lipossomal IV ( ) 26. Outros. Qual?		
EXTENSÃO DA DOENÇA: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não		
AVALIAÇÃO DA MUCOSITE BUCAL		
FATORES DE RISCO ( ) 1. Idade ( ) 2. IMC ( ) 3. Saúde bucal ( ) 4. Comorbidades ( ) 5. Mieloablação ( ) 6. Droga bucocitotóxica ( ) 7. Combinação de tratamento		
ESCOVAÇÃO: ( ) 1. Uma vez/dia ( ) 2. Duas vezes/dia ( ) 3. Três vezes/dia ( ) 4. Mais de 3x/dia FIO DENTAL: ( ) Sim ( ) Não Qtas vezes?		

UNIVERSIDADE SÃO PAULO – USP
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO – EERP

MOMENTO				1º	2º	3º
			Data			
Itens			Observações			
Escala de Karnofsky	1. 10% 2. 20% 3. 30% 4. 40% 5. 50% 6. 60%	7. 70% 8. 80% 9. 90% 10. 100% 99. SR				
Grau de mucosite	1. Grau 0 2. Grau 1 3. Grau 2	4. Grau 3 5. Grau 4 6. Grau 5				
Escala de dor geral	0 a 10					
Leucograma	4.500 a 11.000/mm3					
Neutrófilos	1.800 a 7.700/mm3					
Plaquetas	150.000 a 450.000 /L					
HT/Hb	35 a 45% / 12 a 16 g/dL					
Medida de prevenção e/ou tratamento	1. Higiene bucal 2. Fatores de crescimento 3. Anti-inflamatórios 4. antimicrobianos 5. Anestésicos. 6. Laser 7. Crioterapia 8. Agentes naturais 9. Outros Qual?		Forma que usa ou usou? Nº vezes por dia Tempo (min)			
Eventos Adversos	Se SIM, qual sistema? 1. Cardiológico 2. Endócrino 3. Gastrointestinais 4. Hematológico 5. Hepatobiliares 6. Imunológico 7. Metabólico e nutricional 8. Musculoesquelético 9. Neurológico 10. Psiquiátrico 11. Renais e urinário 12. Reprodutivo 13. Respiratório 14. Sensitivo					

ITENS	O que observar?	1º M	2º M	3º M	Observações
Gengiva	Integridade				
Lábios	Alterações: Rachadura Lesões				
Saliva	Espessura e Cor				
Língua	Alterações				
Mucosa	Alterações				
Dentes	Integridade				
Dor (boca)	Escala de 0 a 10				
Xerostomia	Sensação de boca seca				
Sangramento a escovação	Se apresenta sangramento durante a escovação				
Cárie	Presença de cárie				

APÊNDICE C – Procedimento de validação do instrumento

A validação de um instrumento de pesquisa é importante para garantir que este consiga medir o que se propõe. A participação de especialistas permite que o instrumento seja avaliado e modificado para alcançar o máximo do potencial e o objetivo antes de ser aplicado ao participante. É uma etapa colocada nos estudos metodológicos, a fim de cumprir o rigor que estudos científicos requerem.

Nesse estudo, a validação passou pelas etapas a seguir:

Inicialmente, realizamos uma revisão da literatura sobre mucosite oral e tratamento quimioterápico para câncer de mama. Em seguida, foram analisadas e organizadas informações em uma versão do instrumento com três partes: I) identificação, II) dados clínicos e terapêuticos, III) avaliação da mucosite oral. Foram elaborados um manual e um Procedimento Operacional Padrão (POP) para orientar a coleta das informações. O instrumento foi finalizado com 61 itens distribuídos nas três partes, sendo que, na primeira buscou-se a caracterização biológica, social e econômica (21 itens); na segunda dados do estilo de vida, comorbidades, diagnóstico, estadiamento clínico-histopatológico, tratamento, eventos adversos ocorridos e avaliação clínica (21 itens); na terceira foi destinada à avaliação das condições orais, fatores de risco para mucosite oral e registro deste evento durante tratamento com ações implementadas (19 itens).

A seguir, elaborou-se versões eletrônicas, pelo *Google Docs*® de carta-convite, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e formulário de caracterização dos juízes. Foram enviadas por correio eletrônico para recrutamento de profissionais com expertise na área. Para seleção dos juízes foram utilizados os critérios de Fehring (1994), adaptado por Jesus (2002) e aqui para o objetivo do estudo: mestrado na área da saúde (4), mestrado com tema na área de oncologia (1), doutorado em ciências da saúde (1), mais de cinco anos de prática clínica em assistência oncológica (1), mais de dez anos de prática clínica em assistência (1) especialização *lato sensus* em oncologia (1), artigos publicados nas áreas de mucosite oral ou eventos adversos e quimioterapia (1), participação de cursos/eventos nas áreas de mucosite oral ou eventos adversos e quimioterapia (1). Foi estabelecida uma nota de corte de oito pontos.

As versões eletrônicas do instrumento e manual (para esclarecer dúvidas quanto ao conceito, descrição e forma de coleta de dados do item) foram encaminhadas para avaliação de conteúdo e face, conforme recomendado por Alexandre e Coluci (2011). Nesse momento, os juízes analisariam cada item de acordo com a relevância, clareza e abrangência do instrumento.

Devendo classificá-lo como: “insuficiente”, “mínima”, “bastante”, “suficiente” e “máxima”. Quanto ao tratamento dos dados, as respostas recebidas eletronicamente foram convertidas em valores numéricos numa escala tipo *Likert*. A seguir, armazenadas em planilhas eletrônicas no programa *Excel*®. Posteriormente, utilizando o programa estatístico SPSS®, calculamos o percentual de concordância e Índice de Validade do Conteúdo (IVC). Sendo estabelecidos uma taxa de concordância aceitável de 90%.

APÊNDICE D – Manual para coleta de dados

Manual do coletador

1. Introdução

Este manual foi desenvolvido para assessorar o coletador na busca adequada e precisa de informações que serão utilizadas no estudo intitulado "Mucosite oral por quimioterapia e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de mulheres com câncer de mama". O estudo tem aprovação do CEP da EERP/USP (protocolo CAAE – nº 63009616.4.0000.5393 por meio do parecer 1.955.831).

2. Objetivos do estudo

O objetivo geral desse estudo é avaliar a mucosite oral por quimioterapia e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em mulheres com câncer de mama. Além disso, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos: (1) caracterizar as mulheres com câncer de mama quanto aos aspectos clínicos e terapêuticos, (2) descrever a incidência da mucosite oral por quimioterapia, (3) avaliar a QVRS das mulheres com câncer de mama em três momentos do tratamento quimioterápico e (4) avaliar os efeitos de mucosite oral por quimioterapia na qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama.

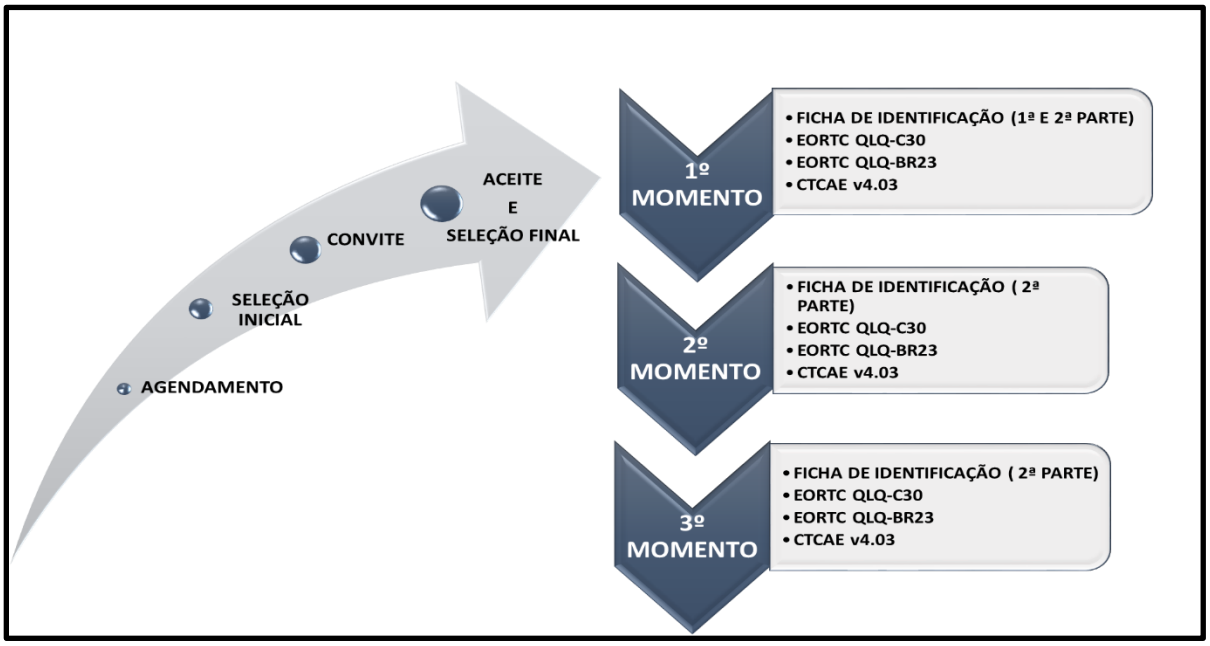
3. Participantes do estudo

As participantes serão mulheres diagnosticadas com câncer de mama que, pela primeira vez, iniciarão o tratamento quimioterápico nas instituições de assistência à saúde parceiras. Elas deverão ser convidadas a participar voluntariamente, deverão ter idade superior a 18 anos e diagnóstico confirmado por histologia ou citologia.

Caso a participante apresente déficit cognitivo que possa interferir na compreensão das questões e respostas aos instrumentos (avaliadas pela capacidade de informar data de nascimento e/ou idade, dia da semana e mês, endereço onde vive, no momento da entrevista), tenha Diabetes mellitus, esteja em tratamento paliativo ou com tratamento radioterápico concomitante à quimioterapia e o prontuário esteja inadequadamente preenchido, elas não poderão ser incluídas no estudo.

4. Fluxograma do estudo

O estudo será desenvolvido em três partes (momentos). As possíveis participantes não deverão ser incluídas no estudo sem ter todas as possíveis dúvidas esclarecidas e sem ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo seguirá o fluxograma a seguir:



Fonte: Elaborada pela pesquisadora, 2017

5. Avaliação bucal

O exame da boca deve ser realizado obedecendo à seguinte sequência: mucosa labial e sulco vestibular (superior e inferior); porção labial das comissuras e mucosa bucal (direita e esquerda); língua (superfícies dorsal e ventral, bordas); assoalho da boca; palatos duro e mole; crista alveolar/gengiva (superior e inferior).

6. Treinamento dos coletadores

5.1. Papel e responsabilidades do coletador.

O coletador tem papel importante no desenvolvimento do estudo, pois, vai extrair os dados do prontuário e principalmente fará a entrevista e avaliação oral da participante. Por isso, deve estar sempre atento a todas as informações que deverão ser coletadas.

Assim, é necessário cuidar da sua apresentação pessoal (deverá sempre estar de jaleco durante a permanência nos locais de estudo), use uma linguagem acessível à participante e de forma nenhuma use gírias ou palavras ofensivas.

Sempre preste atenção a todas as informações fornecidas pela participante, mesmo aquelas que aparentemente não estão ligadas à pergunta, pois, podem estar relacionadas a outros pontos do instrumento. Deixe seu aparelho celular no modo silencioso ou vibratório. Não atenda ligações ou troque mensagens durante a entrevista.

Sempre informe que o estudo não trará nenhum custo ou pagamento de ajuda para a participante. E que o consentimento de participação pode ser retirado a qualquer tempo sem nenhum tipo de interferência no tratamento.

Tenha total atenção no preenchimento dos instrumentos, use a prancheta fornecida e caneta esferográfica para registrar as respostas. Não use abreviaturas ou siglas, sempre registre todas informações no momento que encontrar ou obter e nunca deixe questões sem resposta.

5.2. Procedimento Operacional Padrão

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO - POP			
Nome do POP	**Preenchimento do instrumento do estudo**		
Finalidade	Garantir o preenchimento correto e adequado do instrumento do estudo de forma que todas as informações necessárias sejam devidamente registradas.		
Data	Emissão 07/04/2017	Vigência 07/04/2021	Revisão 07/04/2018
Versão nº 1			

RESPONSÁVEL	**COLETADOR**
INSTRUMENTO	**AÇÕES**

<table>
<tr>
<td></td>
<td>Instrumento de caracterização
Parte I:
● Apresentar-se e tratar a participante sempre por “Senhora” ou pelo nome (caso a participante autorize).
● Dizer o objetivo da entrevista e o tempo destinado à entrevista.
● Fazer todas as perguntas na sequência do próprio instrumento.

OBSERVAÇÕES:
✓ As informações devem apresentar o valor exato.
✓ Caso a participante não queria responder à questão no momento (por constrangimento, qualquer outro motivo ou não souber a resposta a mesma deverá ser repetida ao final da entrevista). Busque essa informação no prontuário da participante. Se não conseguir a informação marcar o código 99 (não encontrada).</td>
</tr>
<tr>
<td>
<table>
<tr><td colspan="6">AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL</td></tr>
<tr><td colspan="6">FATORES DE RISCO
( ) 1. Idade ( ) 2. IMC ( ) 3. Saúde bucal ( ) 4. Comorbidades ( ) 5. Droga bucocitotóxica ( ) 6. Combinação de tratamento ( ) 7. Outros. Qual?</td></tr>
<tr><td colspan="6">AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES ORAIS</td></tr>
<tr><td colspan="6">ESCOVAÇÃO: ( ) 1. Uma vez/dia ( ) 2. Duas vezes/dia ( ) 3. Três vezes/dia ( ) 4. Mais de 3x/dia</td></tr>
<tr><td>ITENS</td><td>O que observar?</td><td>1º M</td><td>2º M</td><td>3º M</td><td>Observações</td></tr>
<tr><td>Gengiva</td><td>Integridade</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Lábios</td><td>Alterações: Rachadura Lesões</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Saliva</td><td>Espessura e Cor</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Língua</td><td>Alterações</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mucosa</td><td>Alterações</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Dentes</td><td>Integridade</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Dor (boca)</td><td>Escala de 0 a 10</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Xerostomia</td><td>Sensação de boca seca</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Sangramento a escovação</td><td>Se apresenta sangramento durante a escovação</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cárie</td><td>Presença de cárie</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>Instrumento de investigação oral
Parte II
● Manter a sequência das perguntas do instrumento.
OBSERVAÇÕES:
✓ Observe a participante durante toda a entrevista.</td>
</tr>
<tr>
<td>
PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais: ____
Sua data de nascimento (dia, mês, ano): ____
Data de hoje (dia, mês, ano): 31 ____

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Não</td><td>Pouco</td><td>Modera-damente</td><td>Muito</td></tr>
<tr><td>1.</td><td>Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2.</td><td>Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>3.</td><td>Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>4.</td><td>Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>5.</td><td>Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durante a última semana:</td><td>Não</td><td>Pouco</td><td>Modera-damente</td><td>Muito</td></tr>
<tr><td>6.</td><td>Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7.</td><td>Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>8.</td><td>Você teve falta de ar?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>9.</td><td>Você tem tido dor?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>10.</td><td>Você precisou repousar?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>11.</td><td>Você tem tido problemas para dormir?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>12.</td><td>Você tem se sentido fraco/a?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>13.</td><td>Você tem tido falta de apetite?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>14.</td><td>Você tem se sentido enjoado/a?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>15.</td><td>Você tem vomitado?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>16.</td><td>Você tem tido prisão de ventre?</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
</table>

Por favor, passe à página seguinte
</td>
<td>Questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23
● Continuar a entrevista informando sobre o início da avaliação da QVRS.
● Sempre tratando a participante com respeito e atenção.
● Registrar nos instrumentos as iniciais da participante, data de nascimento e data da entrevista.
● Fazer todas as perguntas na sequência dos instrumentos: primeiro o EORTC QLQ-C30, em seguida o EORTC QLQ-BR23.
Caso a participante não queria responder à questão no momento (por constrangimento ou qualquer outro motivo) a mesma deverá ser repetida ao final da entrevista. Se persistir a recusa marcar o código 99.
● Ao final da entrevista deverá revisar todas as respostas.
● Agradecer a colaboração da participante.</td>
</tr>
</table>

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ - BR23

As vezes, os pacientes relatam os sintomas ou problemas relacionados abaixo. Por favor, indique até que ponto você apresentou esses sintomas ou problemas durante a última semana.

Durante a última semana:	**Não**	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
31. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
32. O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?	1	2	3	4
33. Sentiu os olhos doloridos, irritados ou lacrimejantes?	1	2	3	4
34. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
35. Responda a esta pergunta apenas se teve queda de cabelo: A queda de cabelo perturbou você?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Sentiu fogachos?	1	2	3	4
38. Sentiu dor de cabeça?	1	2	3	4
39. Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
40. Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
41. Achou difícil observar-se nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se insatisfeita com seu corpo?	1	2	3	4
43. Sentiu-se preocupada com sua saúde futura?	1	2	3	4

Durante as últimas quatro semanas:	**Não**	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Com que freqüência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais)? (com ou sem relação sexual)	1	2	3	4
46. Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, continue na folha seguinte

Informar que a próxima entrevista acontecerá sempre no mesmo local no dia do tratamento.

DADOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

DATA DO DIAGNÓSTICO: / / | DATA DO TRATAMENTO: / /

COMORBIDADES E ESTILO DE VIDA:
( ) 1. Dça Cardíaca ( ) 2. Dça de Addison ( ) 3. HAS ( ) 4. Insuf. Renal ( ) 5. Obesidade ( ) 6. Etilismo ( ) 7. Tabagismo
Se SIM 6. ou 7. Quantos cigarros / doses por semana _____ ( ) 8. Outros, Qual?

HISTOPATOLÓGICO:	ESTADIAMENTO	MOLECULAR:
( ) 1. Carcinoma ductal *in situ*	( ) 1. 0 / TisN0M0	( ) 1. Luminal A
( ) 2. Carcinoma ductal invasivo	( ) 2. I / T1N0M0	( ) 2. Luminal B
( ) 3. Carcinoma lobular *in situ*	( ) 3. IIa / T0N1M0 / T1N1M0 / T2N0M0	( ) 3. HER-2 ampliado
( ) 4. Carcinoma lobular invasivo	( ) 4. IIb / T2N1M0 / T3N0M0	( ) 4. Mama normal-símile
( ) 5. Carcinoma metaplásico	( ) 5. IIIa T0N2M0 / T1N2M0 / T2N2M0 / T3N1M0 / T3N2M0	( ) 5. Basal-símile
( ) 6. Carcinoma medular	( ) 6. IIIb / T4N0M0 / T4N1M0 / T4N2M0	RE: _____
( ) 7. Carcinoma mucinoso	( ) 7. IIIc / TqqN3M0	RP: _____
( ) 8. Doença de Paget	( ) 8. IV / TqqNqqM1	Ki67%: _____
( ) 9. Triplo-negativo		HER2: _____
( ) 10. Outro Qual?		

OUTROS TRATAMENTOS ( ) 1. Cirurgia Data ___/____/_____ ( ) 2. Hormonioterapia

LINHA DE TRATAMENTO ( ) 1.ª linha ( ) 2.ª linha ( ) 3.ª linha

ESQUEMA QT		
( ) 1. CFM oral	( ) 10. AC-TH	( ) 20. Bev/Paclitaxel
( ) 2. CFM venoso	( ) 11. TAC	( ) 21. Gem/Cis
( ) 3. TC	( ) 12. AC-Paclitaxel	( ) 22. Capecitabina VO D1 a D14
	( ) 13. FEC 90-Paclitaxel	( ) 23. Vinorelbine IV D1, D8
( ) 4. CAF oral	( ) 14. AC-Docetaxel	( ) 24. Doxorrubicina lipossomal IV
( ) 5. FAC venoso	( ) 15. FEC 100-Docetaxel	( ) 26. Outros. Qual?
( ) 6. FEC 100	( ) 16. AC-Paclitaxel dose densa	
( ) 7. AC	( ) 17. XT	
( ) 8. EC	( ) 18. Gem/Docetaxel	
( ) 9. TCH	( ) 19. Gem/Paclitaxel	

EXTENSÃO DA DOENÇA: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

AVALIAÇÃO CLÍNICA				**1º M**	**2º M**	**3º M**
			Data			
Itens			Observações			
Escala de Karnofsky	1. 10% 2. 20% 3. 30% 4. 40% 5. 50% 6. 60%	7. 70% 8. 80% 9. 90% 10. 100% 99. SR				
Grau de mucosite	1. Grau 0 2. Grau 1 3. Grau 2	4. Grau 3 5. Grau 4 6. Grau 5				
Escala de dor geral	0 a 10					
Leucograma	4.500 a 11.000/mm3					
Neutrófilos	1.800 a 7.700/mm3					
Plaquetas	150.000 a 450.000 /L					
HT/Hb Medida de prevenção e/ou tratamento	35 a 45% / 12 a 16 g/dL 1. Higiene bucal 2. Fatores de crescimento 3. Anti-inflamatórios 4. antimicrobianos 5. Anestésicos. 6. Laser 7. Crioterapia 8. Agentes naturais 9. Outros Qual?					
Eventos Adversos	Se SIM, qual sistema? 1. Cardiológico 2. Endócrino 3. Gastrointestinais 4. Hematológico 5. Hepatobiliares 6. Imunológico 7. Metabólico e nutricional 8. Musculoesquelético 9. Neurológico 10. Psiquiátrico 11. Renais e urinário 12. Reprodutivo 13. Respiratório 14. Sensitivo					

Instrumento de dados clínicos e terapêuticos
Parte III

- Após a entrevista, deverá se dirigir ao funcionário responsável pelo prontuário e coletar as informações referentes aos dados clínicos e terapêuticos.
- Deverá conferir o nome completo e o número do prontuário.

MATERIAIS	1. Instrumento de identificação 2. Questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 3. Prancheta 4. Caneta
OBSERVAÇÃO	Esta entrevista ocorrerá três vezes durante o tratamento da participante.

5.3. Dicionário do instrumento

O objetivo deste dicionário é manter a uniformidade na coleta das informações e esclarecer quaisquer dúvidas. Nesta parte do manual relacionamos todos os itens dos instrumentos.

Item	Forma de coleta	Forma de registro
Identificação		
Número do instrumento	Refere-se ao número de inserção no estudo.	Será sempre registrado pela pesquisadora principal.
Nome	Perguntar à participante e confirmar no prontuário.	Registrar em letra de forma, nome completo e sem abreviaturas.
Data de nascimento	Perguntar à participante e confirmar no prontuário.	Atentar para o registro na forma completa do ano de nascimento. Por exemplo: 1978.
Instituição	Registrar o local onde está sendo realizado o tratamento da participante.	Marcar um (X). Não fazer círculo.
Prontuário	Verificar no próprio prontuário.	Conforme uso na instituição. Atentar caso tenha código com letras e números.

Origem	Perguntar à participante a cidade e/ou povoado onde nasceu e confirmar no prontuário.	Registrar a cidade e o estado.
Procedência	Perguntar à participante a cidade onde reside atualmente e confirmar no prontuário.	Registrar a cidade e o estado.
Telefone	Perguntar à participante número de telefone e celular e confirmar no prontuário.	Registrar os números fornecidos com DDD e se for de outro, identificar. Por exemplo: (79) 99900-3859 (paciente) (71) 98832-5067 (mãe)
Raça	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora se considera: branca, negra ou parda?	Marcar um (X). Não fazer círculo.
Idade da menarca	Perguntar à participante e confirmar no prontuário. Usar a pergunta: qual a idade que menstruou pela primeira vez? Ou qual a idade chegou a regra?	Registrar a idade.
Nº de filhos	Perguntar à participante.	Registrar o número de filhos vivos.
Situação conjugal	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora é ... e listar as opções.	Marcar um (X). Não fazer círculo.
Religião	Perguntar à participante. Usar a pergunta: qual sua religião? A senhora é ... e listar as opções.	Marcar um (X). Não fazer círculo.

Acompanhante	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora tem alguém que virá todas as vezes que vier tomar medição? Se sim, quem?	Marcar um (X). Não fazer círculo. Anote o nome da pessoa e seu grau de relação. Por exemplo: filha, marido, vizinha.
Renda familiar	Perguntar à participante. Usar a pergunta: qual a renda total da sua família?	Registrar o valor exato. Por exemplo: R$ 786,00.
Fonte de renda	Perguntar à participante. Usar a pergunta: qual sua principal fonte de renda?	Registrar quem ou tipo de fonte. Por exemplo: salário, aposentadoria, doação, cônjuge.
Atividade laboral	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora trabalha atualmente? Se sim, especificar. Se não, descrever a profissão que exercia.	Marcar um (X). Não fazer círculo. Registrar qual a profissão.
Atividade física	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora faz alguma atividade física atualmente? Se sim, especificar. Se não, descrever qual fazia.	Marcar um (X). Não fazer círculo. Registrar qual a atividade. Se mais de uma registrar também. Por exemplo: musculação, yoga, corrida.
Peso	Perguntar à participante. Usar a pergunta: qual seu peso atual? E confirmar no prontuário.	Registre o peso referido e o descrito no prontuário. Por exemplo: 54, 5kg (R) e 57,3 (P).
Altura	Perguntar à participante. Usar a pergunta: qual sua altura? Ou quanto a senhora mede? E confirmar no prontuário.	Registre o peso referido e o descrito no prontuário. Por exemplo: 1,60m (R) e 1,62m (P).

IMC		Fazer o cálculo.	Fazer o cálculo usando a fórmula IMC = Esse cálculo deve ser feito no momento da avaliação do prontuário. Não copiar a informação sobre superfície corpórea que também está registrada no prontuário.
Ingesta hídrica		Perguntar à participante. Usar a pergunta: em média, quantos litros de água a senhora bebe por dia? Usar a referência de 200mL.	Registrar o volume total em mililitros. Por exemplo: tomo dois copos por dia, registrar 400mL.
Anos de estudo		Perguntar à participante. Usar a pergunta: quantos anos a senhora tem de estudo? (Ou começou a estudar com que idade e parou com que idade?) Perguntar também: a senhora cursou até que série na escola?	Registrar os anos de estudo (idade final subtraída da inicial) e a série que concluiu.
Avaliação da mucosite			
Fatores de risco		Esta avaliação será feita pela pesquisadora principal	Passe para o próximo item.
Avaliação das condições orais			
Escovação		Perguntar à participante. Usar a pergunta: quantas vezes a senhora escova os dentes por dia?	Marcar um (X). Não fazer círculo.
Usar luva de procedimento e realizar a higienização das mãos antes e após a avaliação	Gengiva	Observar a integridade da gengiva. Presença de placas, áreas com lesão. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Descrever alguma placa ou áreas com lesão e localização na cavidade.

	Lábios	Observar rachaduras, lesões. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar localização da lesão. Por exemplo: lábio superior, 1/3 direito.
	Saliva	Observar a espessura e cor. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar alterações na cor.
	Língua	Observar a presença de saburra lingual. Marcar com saburra (COM) ou sem saburra (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar se fez limpeza em casa ou com profissional.
	Mucosa	Observar a integridade da mucosa. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar caso apresente alguma alteração
	Dentes	Observar a integridade dos dentes. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar a integridade dos dentes e ausência de unidades dentárias.
	Dor	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora sente dor na boca? Se sim, com que frequência? Marcar com dor (COM) ou sem dor (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar numa escala de zero a dez a intensidade da dor.

	Xerostomia	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora sente a boca seca com que frequência? Marcar com seca (COM) ou sem secura (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar em que momento e se intensifica por algum motivo.
	Sangramento	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora observa algum sangramento durante a escovação? Marcar com sangramento (COM) ou sem sangramento (SEM) em cada momento de entrevista.	Registrar caso afirmativo intensidade e tempo de duração do sangramento.
	Cárie	Observar. Marcar com alteração (COM) ou sem alteração (SEM) em cada momento de entrevista.	Descrever em qual dente.
Dados clínicos e terapêuticos			
Data do diagnóstico		Perguntar à participante. Usar a pergunta: em que data a senhora soube do diagnóstico? Verificar no prontuário a data da biópsia	Registrar a data referida e a data da biópsia.
Data do tratamento		Perguntar à participante. Usar a pergunta: em que data a senhora iniciará o tratamento?	Se o dia da entrevista for o dia inicial (primeira quimioterapia), registrar a data.

Comorbidades e estilo de vida	Perguntar à participante. Usar as perguntas: a senhora tem alguma outra doença o tratamento? Qual (is)? Usa algum medicamento? A senhora fuma ou bebe? Quanto a senhora consome ou consumia por dia?	Marcar um (X). Não fazer círculo. Caso não esteja contemplada na lista, registrar no item 8. Registrar os medicamentos em uso para tratamento da patologia. Lembrar que se afirmativo para 6 ou 7 (hábitos de vida), registrar quantidade de cigarros/dia e tipo de bebida e dose. Um maço = 20 cigarros Cerveja/chope (± 300mL) = 1 dose Uísque (30mL) = 1 dose Bebida ICE (275mL) = 1,5 dose Cachaça (50mL) = 2 doses
Histopatológico	Verificar na biópsia e na APAC ou na folha de registro do médico.	Marcar um (X). Não fazer círculo. E registrar caso não esteja contemplado na lista.
Estadiamento	Verificar na biópsia e na APAC ou na folha de registro do médico.	Marcar um (X). Não fazer círculo. Sublimar o estadiamento exato. Por exemplo: (X) IIa – T1N1M0
Molecular	Verificar na biópsia e na APAC ou na folha de registro do médico.	Marcar um (X). Não fazer círculo. Registrar os percentuais correspondentes.
Outros tratamentos	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora fez outro tratamento além deste que está iniciando agora?	Caso positivo, registrar. Por exemplo: cirurgia – marcar um (X). Não fazer círculo. E registrar a data do procedimento. Se hormonioterapia, registrar data de início.

Linha de tratamento	Esta avaliação será feita pela pesquisadora principal	Passe para o próximo item.
Esquema de QT	No prontuário da participante, verificar o esquema na APAC ou na folha de evolução médica/enfermagem	Marcar um (X). Não fazer círculo.
Extensão da doença	Verificar no prontuário o registro de extensão da doença.	Caso não haja registro, marcar o código 99 (não encontrado)
Avaliação clínica		
Escala de Karnofsky	De acordo com as informações no prontuário, comparar com a escala anexa.	Registrar o valor encontrado.
Grau da mucosite oral	Comparar os achados do exame visual e das informações colhidas com a participante com a tabela em anexo.	Registre o grau encontrado.
Escala de dor geral	Perguntar à participante. Usar a pergunta: a senhora tem sentido dor? Se sim, numa escala de zero a dez, qual a intensidade da sua dor?	Registrar o valor dito.
Leucograma	Verificar registro no prontuário os dados laboratoriais referentes ao ciclo de investigação. Caso a participante tenha apresentado alterações em outro ciclo registrar qual valor e em que ciclo.	Registrar alterações para mais ou menos.

Neutrófilos	Verificar registro no prontuário os dados laboratoriais referentes ao ciclo de investigação. Caso a participante tenha apresentado alterações em outro ciclo registrar qual valor e em que ciclo.	Registrar alterações para mais ou menos.
Plaquetas	Verificar registro no prontuário os dados laboratoriais referentes ao ciclo de investigação. Caso a participante tenha apresentado alterações em outro ciclo registrar qual valor e em que ciclo.	Registrar alterações para mais ou menos.
HT/Hb	Verificar registro no prontuário os dados laboratoriais referentes ao ciclo de investigação. Caso a participante tenha apresentado alterações em outro ciclo registrar qual valor e em que ciclo.	Registrar alterações para mais ou menos.
Medidas de prevenção ou tratamento	Perguntar à participante. Usar a pergunta: o que foi feito para tratar essa lesão na sua boca? E verificar registro no prontuário.	Descrever qual medida foi feita. Caso não esteja na lista do instrumento, acrescentar.
Eventos adversos	Ler no prontuário o registro de eventos adversos.	Registrar em que sistema orgânico ocorreu o evento conforme numeração do instrumento e descrever o evento. Por exemplo: infecção respiratória (13).
Questionários sobre qualidade de vida EORTC Registrar as iniciais, data de nascimento e data da entrevista.		

QLQ-C30	Perguntar à participante conforme no questionário.	Fornecer a opção de respostas: não, pouco, moderadamente ou muito (da pergunta 1 a 28). E um a sete (nas perguntas 29 e 30) Fazer um ○ no número correspondente à resposta.
QLQ-BR23	Perguntar à participante conforme no questionário.	Fornecer a opção de respostas: não, pouco, moderadamente ou muito (da pergunta 1 a 28). Fazer um ○ no número correspondente à resposta.

Fonte: elaborado pela pesquisadora, 2017

APÊNDICE E – Esquemas quimioterápicos

Quadro 4 - Esquemas de tratamento com quimioterápicos para câncer de mama. Ribeirão Preto – SP, 2020.

Nome do esquema	Intervalos (em dias)	Número de ciclos	Esquema no instrumento de coleta de dados	Esquema nos resultados
CFM oral: Ciclofosfamida (VO D1 a D14), Metotrexato (IV D1, D8) e 5-Fluorouracil (IV D1, D8)	28	06	CFM oral	-
CFM venoso: Ciclofosfamida (IV D1), Metotrexato (IV D1) e 5-Fluorouracil (IV D1)	21	06	CFM venoso	-
TC: Docetaxel (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	06	TC	TC
CAF oral: Ciclofosfamida (VO D1 a D14), Doxorrubicina (IV D1, D8) e 5-Fluorouracil (IV D1, D8)	28	06	CAF oral	-
FAC venoso: 5-Fluorouracil (IV D1), Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	06	FAC venoso	FAC venoso
FEC 100: 5-Fluorouracil (IV D1), Epirrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	06	FEC 100	FEC 100
AC: Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	04	AC	AC
EC: Epirrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	04	EC	-
TCH: Docetaxel (IV D1), Carboplatina (IV D1), Trastuzumabe (IV D1) + Trastuzumabe (IV D1)	21	06 + por 01 ano	TCH	TCH
AC-TH: Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Docetaxel (IV D1), Trastuzumabe (IV D1) + Trastuzumabe (IV D1)	21	04 + 04 + por 01 ano	AC-TH	AC-TH
TAC: Docetaxel (IV D1), Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1)	21	06	TAC	TAC
AC – Paclitaxel: Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Paclitaxel (IV D1)	21	06	AC – Paclitaxel	AC-TXL
FEC 90 – Paclitaxel: 5-Fluorouracil (IV D1), Epirrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Paclitaxel (IV D1)	21	04 + 08 semanas	FEC 90 – Paclitaxel	FEC 90-TXL
AC – Docetaxel: Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Docetaxel (IV D1)	21	04 + 04	AC – Docetaxel	AC-TXT

FEC 100 – Docetaxel: 5-Fluorouracil (IV D1), Epirrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Docetaxel (IV D1)	21	03 +03	FEC 100 – Docetaxel	-
AC – Paclitaxel dose densa: Doxorrubicina (IV D1), Ciclofosfamida (IV D1) + Paclitaxel (IV D1)	14	04 + 04	AC – Paclitaxel dose densa	-
XT: Capecitabina (VO D1 a D14) + Docetaxel (IV D1)	21	-	XT	-
GEM/Docetaxel: Gemcitabina (IV D1, D8), Docetaxel (IV D1)	21	-	GEM/Docetaxel	-
GEM/Paclitaxel: Gemcitabina (IV D1, D8), Paclitaxel (IV D1)	21	-	GEM/Paclitaxel	-
BEV/ Paclitaxel: Bevacizumabe (IV D1, D15), Paclitaxel (IV D1, D8, D15)	21	-	BEV/ Paclitaxel	-
GEM/CIS: Gemcitabina (IV D1, D8), Cisplatina (IV D1, D8)	21	-	GEM/CIS	-
CAPECITABINA VO	21	-	CAPECITABINA VO	-
VINORELBINE IV	21	-	VINORELBINE IV	-
DOXO LIPOSSOMAL IV	28	-	DOXO LIPOSSOMAL IV	-
OUTROS	-	-	OUTROS	-

ANEXO

ANEXO A – Ofício de aprovação do CEP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3315.3382 - 55 16 3315.3381 - Fax: 55 16 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 048/2017, de 09.03.2017

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 09 de março de 2017.

Protocolo CAAE: 63009616.4.0000.5393

Projeto: MUCOSITE BUCAL E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisadores: Pabliane Matias Lordelo Marinho
Namie Okino Sawada (orientadora)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.
Prof.ª Dra. Namie Okino Sawada
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP

USP - ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MUCOSITE BUCAL E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Pabliane Matias Lordelo Marinho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63009616.4.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.955.831

Apresentação do Projeto:

Trata-se de parecer de pendência.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios foram descritos conforme solicitação deste colegiado, que são os seguintes:direto, porque sera realizada avaliacao da boca para verificar a presenca de ferida na boca; e indireto, uma vez que o estudo ira contribuir para o conhecimento acerca da qualidade de vida de mulheres com cancer de mama em tratamento quimioterapico, visando a deteccao precoce para trata-la no momento certo e de maneira correta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Inalterado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexo ofício para o CEP; alterada FR com a descrição dos benefícios: e apresentado a segunda versão do TCLE que foi alterado, sendo acrescentado os benefícios diretos e indiretos da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.955.831

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado Ad Referendum

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_794221.pdf	02/02/2017 19:12:18		Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficio_resposta.pdf	02/02/2017 19:11:50	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/02/2017 19:10:11	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	13/12/2016 09:31:09	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	09/12/2016 13:17:36	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficio.pdf	06/12/2016 11:50:47	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_huse.pdf	07/11/2016 21:57:46	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	uso_Cirurgia.pdf	01/11/2016 23:09:50	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_Cirurgia.pdf	01/11/2016 23:03:16	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	uso_NOS.pdf	01/11/2016 23:02:58	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_NOS.pdf	01/11/2016 23:02:29	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	uso_oncohematos.pdf	20/10/2016 09:35:28	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_oncohematos.pdf	20/10/2016 09:35:04	Pabliane Matias Lordelo Marinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.955.831

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Março de 2017

Assinado por:
Angelita Maria Stabile
(Coordenador)

ANEXO C - Autorização de uso dos questionários da EORTC

Zimbra **marinho.pabliane@usp.**

QLQ-C30 download request from Pabliane marinho

De : qlqc30@eortc.be Qui, 15 de Set de 2016 10:30
Assunto : QLQ-C30 download request from Pabliane marinho
Para : marinho pabliane <marinho.pabliane@usp.br>

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Ms
Firstname: Pabliane
Lastname: marinho
Hospital/Institution: University of São Paulo (USP)
Address: Avenida dos Bandeirantes, 3900 Campus Universitário - Bairro Monte Alegre
Ribeirão Preto
County/State: São Paulo
Postal Code: CEP: 14040-902
Country: Brazil
Phone: +55 16 3315 3394
Fax: +55 16 3315 3463
Email: marinho.pabliane@usp.br
Protocol: MUCOSITE BUCAL E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA ?? SA?sDE DE MULHERES COM C?,NCER DE MAMA

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese
Breast Module (BR23) in Portuguese
QLQ-C30 Scoring Manual
Full reference values
Latest issue of the EORTC Quality of Life Group Newsletter
Scoring Instructions: Breast BR23

URLs:

http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf
http://www.eortc.be/qol/files/BR23/BR23%20Portuguese%20(Brazil).pdf
http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf
http://www.eortc.be/qol/files/RV/RV_complete.pdf
http://www.eortc.be/qol/files/QOL_newsletter.pdf
http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/BR23_summary.pdf

ANEXO D – Questionário da EORTC QLQ-C30

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais: ____

Sua data de nascimento (dia, mês, ano): __ __ __ __ __ __

Data de hoje (dia, mês, ano): 31 __ __ __ __ __ __

		Não	Pouco	Modera-damente	Muito
1.	Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2.	Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3.	Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4.	Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5.	Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:		Não	Pouco	Modera-damente	Muito
6.	Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7.	Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8.	Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9.	Você tem tido dor?	1	2	3	4
10.	Você precisou repousar?	1	2	3	4
11.	Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12.	Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13.	Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14.	Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15.	Você tem vomitado?	1	2	3	4
16.	Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à pagina seguinte

PORTUGUESE (BRAZIL)

Durante a última semana:	**Não**	**Pouco**	**Modera-damente**	**Muito**
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suasatividades sociais?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

© Copyright 1995, 1996 EORTC Study Group on Quality of Life. Todos os direitos reservados. Versão 3.0

ANEXO E – Questionário da EORTC QLQ-BR23

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ - BR23

Às vezes, os pacientes relatam os sintomas ou problemas relacionados abaixo. Por favor, indique até que ponto você apresentou esses sintomas ou problemas durante a última semana.

Durante a última semana:	**Não**	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
31. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
32. O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?	1	2	3	4
33. Sentiu os olhos doloridos, irritados ou lacrimejantes?	1	2	3	4
34. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
35. Responda a esta pergunta apenas se teve queda de cabelo: A queda de cabelo perturbou você?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Sentiu fogachos?	1	2	3	4
38. Sentiu dor de cabeça?	1	2	3	4
39. Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
40. Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
41. Achou difícil observar-se nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se insatisfeita com seu corpo?	1	2	3	4
43. Sentiu-se preocupada com sua saúde futura?	1	2	3	4

Durante as últimas quatro semanas:	**Não**	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Com que freqüência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais)? (com ou sem relação sexual)	1	2	3	4
46. Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, continue na folha seguinte

PORTUGUESE (BRAZIL)

Durante a última semana:	**Não**	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
47. Sentiu dores no braço ou ombro?	1	2	3	4
48. Sentiu seu braço ou sua mão inchados?	1	2	3	4
49. Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?	1	2	3	4
50. Sentiu dores na área de seu seio doente?	1	2	3	4
51. Sentiu a área de seu seio doente inchada?	1	2	3	4
52. Sentiu a área de seu seio doente demasiado sensível?	1	2	3	4
53. Sentiu problemas de pele no ou na área do seio doente (i.e., comichão, pele seca ou escamosa)?	1	2	3	4