

Associação entre o Intervalo Sintomático Pré-Diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda e seus Desfechos nos Pacientes Atendidos em Hospital Pediátrico de Referência em Santa Catarina

Association between the Pre-Diagnostic Symptomatic Interval of Acute Lymphoid Leukemia and its Outcomes in Patients Attended at a Pediatric Reference Hospital in Santa Catarina

Fernanda Ronzani Busato¹
Dr. Flávio Ricardo Liberali Magajewski²
Dra. Denise Bousfield da Silva³
Dr. Paulo Fontoura Freitas⁴

1. Discente do curso de medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca - Palhoça (SC) Brasil. E-mail: ferzibusato@gmail.com.

2. Médico. Doutor em engenharia de produção. Docente do curso de graduação em medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Campus Pedra Branca – Palhoça (SC) Brasil. E-mail: magajewski@hotmail.com.

3. Médica. Mestre em ciências da saúde. Docente do curso de graduação em medicina. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Campus Trindade – Florianópolis (SC) Brasil. E-mail: denisebousfield@uol.com.br

4. Médico. Doutor em epidemiologia. Docente do curso de Graduação em Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Campus Pedra Branca – Palhoça (SC) Brasil. E-mail: pfreitas.epidemiologia@gmail.com.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o intervalo sintomático pré-diagnóstico (ISPD) de Leucemia Linfóide Aguda e seus desfechos nos pacientes pediátricos do Hospital Infantil Joana de Gusmão – SC no período de 2011 a 2016. Estudo epidemiológico observacional transversal. A população alvo incluiu todos os pacientes com idade entre 0 e 15 anos incompletos que tiveram o diagnóstico confirmado por mielograma no período do estudo e preencheram os critérios de inclusão e exclusão. A coleta de dados foi realizada a partir de dados do Registro Hospitalar de Câncer do HIJG. Dos 127 pacientes estudados, quase a totalidade dos pacientes era da raça branca (97,6%), com predomínio do sexo masculino (63%) e pico de incidência na faixa etária pré-escolar (40,2%). A maioria dos pacientes era procedente da mesorregião da Grande Florianópolis (37%). O fenótipo precursor em 84,55% dos casos era da linhagem B. Os principais sintomas iniciais foram febre, dor óssea, palidez e quadros hemorrágicos e ao diagnóstico, incluíram hepatoesplenomegalia e adenomegalias. A maioria dos pacientes foi estratificada como alto risco (46,5%). A mediana do ISPD foi de 18 dias, e esse tempo pode ser atribuído às características dos pacientes, dos cuidadores, da própria doença e do sistema de saúde. As correlações entre ISPD *versus* desfechos, estratificação de risco e dados sociodemográficos não apresentaram correlação estatisticamente significativa.

Descritores: Leucemia; Leucemia Linfocítica Aguda; Câncer infantil.

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the association between the pre-diagnostic symptomatic interval (PDSI) of acute lymphoid leukemia and its outcomes in the pediatric patients of the Hospital Infantil Joana de Gusmão - SC from 2011 to 2016. Transverse observational epidemiological study. The target population includes all patients aged 0 to 15 years who were diagnosed with myelogram during the study period and met inclusion and exclusion criteria. The data collection was done from data from the Hospital Registry of Cancer of HIJG. Of the 127 patients studied, almost all patients were white (97,6%), predominantly male (63%) and peak incidence in the pre-school age group (40,2%). The majority of the patients came from the Greater Florianópolis mesoregion (37%). The precursor phenotype in 84,55% of cases was of the B lineage. The main initial symptoms were fever, bone pain, pallor and hemorrhagic conditions and at diagnosis, hepatosplenomegaly and adenomegaly were included. The majority of patients were stratified as high risk (46.5%). The median PDSI was 18 days, and this time can be attributed to the characteristics of the patient, caregivers, the disease itself and the health system. The correlations between PDSI versus outcomes, risk stratification, and sociodemographic data are not consistent with statistically significant.

Keywords: Leukemia; Acute Lymphocytic Leukemia; Childhood cancer.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna primária, que ocorre pelo acúmulo de células linfóides imaturas – os linfoblastos - na medula óssea⁽¹⁾. A LLA atinge a maioria das células em formação, comprometendo toda a síntese celular sanguínea, e sua evolução é bastante rápida. É uma doença grave, mas potencialmente curável⁽²⁾.

O câncer infantil é relativamente raro, e representa 1 a 3% de todos os tumores no mundo⁽³⁾. Estudos realizados pelo Instituto Nacional de Câncer - INCA demonstram valores muito similares no Brasil⁽⁴⁾. Apesar de não ser tão frequente, é a primeira causa de morte por doença a partir do primeiro ano de idade no Brasil⁽⁵⁾. De acordo com o INCA, as leucemias são responsáveis por 15 a 40% dos casos de câncer infantil⁽⁴⁾, e dentre elas, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a mais comum⁽⁶⁾. Um estudo realizado entre 1990 e 2010 em hospital pediátrico de referência de Santa Catarina demonstrou que a LLA contribuiu com 75,2% dos casos de leucemia diagnosticados pelo serviço⁽⁷⁾.

As causas da LLA ainda não são bem definidas, mas existe a suspeita da associação da doença com alguns fatores de risco, dentre os quais estão a radiação ionizante⁽⁸⁾; agentes químicos; algumas classes de quimioterápicos, associação com a síndrome de Down e outras doenças hereditárias⁽⁹⁾ e exposição a determinados tipos de vírus⁽⁸⁾.

O quadro clínico reflete a intensidade de infiltração de blastos na medula óssea, causadores da falência da medula óssea, e conseqüentemente da função hematopoiética⁽¹⁰⁾. Os sintomas predominantes são: febre persistente de origem obscura e sangramentos conjuntivais, da gengiva, epistaxe, equimoses e petéquias^(11,12). Entre 30 e 50% dos casos tem adenomegalia indolor, com gânglios aderidos sem sinais flogísticos, principalmente em pescoço, axilas e tórax. Em torno de 25 a 30% dos pacientes apresentam dor óssea persistente e sem alívio com analgesia. Outros sintomas incluem: fadiga, palidez, hepatoesplenomegalia, dor abdominal, perda de peso inexplicada, cloromas (nódulos subcutâneos) e aumento do volume testicular em meninos⁽²⁾. Se a doença infiltrar no Sistema Nervoso Central (SNC) podem surgir dores de cabeça, náusea, vômito, visão dupla e desorientação⁽¹²⁾.

Para o diagnóstico, o hemograma completo é suficiente para identificar alterações na contagem das células, indicando a suspeita de LLA⁽²⁾. O exame confirmatório é feito pelo mielograma⁽¹³⁾, e o diagnóstico é feito com a presença de > 25% de blastos na medula óssea⁽¹⁴⁾. Outros exames obrigatórios estão associados com a classificação, estratificação de risco e prognóstico da doença⁽¹⁵⁾, e incluem a imunofenotipagem⁽¹⁴⁾, a citogenética⁽²⁾ e exames de biologia molecular⁽¹⁵⁾.

Desde 1982 o INCA utiliza o protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) para o tratamento de LLA, que garante sobrevida livre de doença de 64% em todos os grupos de risco, por mais de 6 mil dias⁽¹⁶⁾. A estratificação de risco divide-se em alto,

intermediário e baixo risco, classificada a partir de fatores prognósticos que incluem a leucometria, idade, características genéticas e dados laboratoriais indicativos de resposta lenta ao tratamento de indução⁽¹⁷⁾.

O tratamento da LLA é um complexo esquema quimioterápico usado na oncologia⁽¹⁸⁾, dividido basicamente em 4 fases: a indução da remissão, consolidação, intensificação tardia e manutenção⁽¹⁵⁾ e tem duração aproximada de 2 anos⁽¹⁶⁾. A remissão completa é o principal objetivo terapêutico e o melhor indicativo de sobrevida prolongada⁽¹⁹⁾, e é alcançado quando a taxa de blasto é < 5% na medula óssea, há ausência de blastos no sangue circulante e a contagem sanguínea é normal⁽²⁰⁾.

A primeira opção de tratamento é a Quimioterapia, feita em ciclos⁽¹⁶⁾. Outra opção terapêutica é o transplante de medula óssea (TMO), indicado apenas em pacientes que tiveram falha na terapêutica de indução ou com fatores de mau prognóstico⁽²¹⁾.

O câncer infantil em geral e a LLA em particular não são patologias relativamente prevalentes considerando todo o ciclo de vida, mas são absolutamente relevantes quando circunscritas à infância, e o sucesso do tratamento está diretamente relacionado com o diagnóstico precoce da doença, tendo em vista a vulnerabilidade da população acometida e a evolução rápida da doença. O diagnóstico precoce é a condição necessária para o acesso oportuno aos serviços de saúde, e fundamental para garantir o tratamento adequado e a busca pelo melhor prognóstico e taxa de sobrevida para cada caso. A imprecisão dos sinais e sintomas do câncer infantil, fator de confusão com outras doenças comuns, é o que leva à demora no diagnóstico, com consequências diretas na sobrevida dos pacientes.

O intervalo sintomático pré-diagnóstico, também conhecido como *lag time*, é o período entre o aparecimento do primeiro sintoma até a confirmação diagnóstica. A identificação de ações que possam diminuir esse período e o entendimento dos motivos que aumentam esse intervalo são essenciais para contribuir para o diagnóstico mais precoce possível, que está diretamente relacionado com uma melhor estratificação de risco de LLA e definição do melhor protocolo terapêutico para cada caso, contribuindo para o aperfeiçoamento dos mesmos e a qualificação dos serviços especializados na atenção aos pacientes oncológicos pediátricos.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o intervalo sintomático pré-diagnóstico de LLA e seus desfechos nos pacientes pediátricos do Hospital Infantil Joana de Gusmão - SC no período de 2011 a 2016.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional transversal, realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão, hospital público especializado em pediatria, que é centro de referência no tratamento de doenças neoplásicas infantis no estado de Santa Catarina.

Foram avaliados os pacientes portadores de LLA, na faixa etária de 0 a 15 anos incompletos com diagnóstico firmado entre 2011 e 2016, totalizando uma amostra de 143 pacientes, que foi selecionada de maneira consecutiva até completar o número amostral, calculado para um universo finito com proporção do evento de interesse desconhecida. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LLA confirmado por mielograma e excluídos os pacientes com perda de seguimento ou tratamento em outros serviços.

A coleta de dados foi realizada a partir de dados do Registro Hospitalar de Câncer do HIJG, e para isso um protocolo com informações sociodemográficas e clínicas foi elaborado pelos autores do estudo.

A partir da data do diagnóstico de Leucemia LLA confirmado por mielograma, foi avaliado quando surgiram os primeiros sintomas no paciente, assim como a estratificação de risco (usando os critérios descritos no BFM-95) e outros dados demográficos e clínicos (recidiva e mortalidade) de caracterização da identificação, evolução e desfecho de cada caso.

As variáveis dependentes do estudo foram a estratificação de risco (alto, intermédio e baixo), recidiva (sim/não), remissão (sim/não) e a mortalidade (sim/não) por LLA. A variável independente foi o intervalo sintomático pré-diagnóstico, que teve como covariáveis sociodemográficas a idade ao diagnóstico, classificada de acordo com a divisão etária proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria: lactentes (0 – 2 anos), pré-escolares (2 – 4), escolares (5 – 10 anos) e adolescentes (11 – 19 anos, que neste estudo foram ajustados como os casos entre 11 e 14 anos); sexo (masculino/feminino); raça de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (branca, preta, parda, amarela, indígena); e procedência do paciente conforme mesorregiões de SC estabelecidas pelo IBGE (Grande Florianópolis, Norte Catarinense, Oeste Catarinense, Serrana, Sul Catarinense, Vale do Itajaí).

As covariáveis clínicas foram os sintomas iniciais, sintomas ao diagnóstico; leucometria ao diagnóstico ($< 10.000/\text{mm}^3$, entre 10.000mm^3 e 50.000mm^3 e $> 50.000/\text{mm}^3$); hemoglobina ao diagnóstico (< 7 , $7 - 11$, $> 7\text{g/dL}$); plaquetas ao diagnóstico (< 20.000 , $20.000 - 100.000$ e $> 100.000\text{mm}^3$) e imunofenotipagem (LLA-B comum, LLA-B pré-B, LLA-B pró-B, LLA my, linfome leucemizado e LLA-T).

Os dados foram tabulados utilizando o software MS-Excel, e posteriormente analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). *Version 18.0. [Computer program]*. Chicago: SPSS Inc; 2009. Os dados qualitativos foram apresentados na forma de frequências utilizando o qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e os dados quantitativos na forma de mediana e suas respectivas medidas de variabilidade e dispersão, utilizando o teste t de Student para associação nas amostras independentes. O nível de significância estabelecido foi o de $p < 0,05$. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão sob o parecer número 72191417.9.0000.5361.

RESULTADOS

Dos 143 pacientes estudados, 16 foram transferidos para acompanhamento em outra Unidade de Saúde, e considerados perda de amostra, gerando um $n = 127$.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica (frequência absoluta e proporcional) dos pacientes com LLA estudados. Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) – SC, 2011-2016.

Variáveis	Frequência n = 127	%
Sexo		
Masculino	80	63,0
Feminino	47	37,0
Idade		
Lactente	10	7,9
Pré-Escolar	51	40,2
Escolar	43	33,9
Adolescente	23	18,1
Raça		
Branca	124	97,6
Outras	3	2,4
Procedência (mesorregião)		
Grande Florianópolis	47	37,0
Norte	3	2,4
Oeste	28	22,0
Serrana	19	15,0
Sul	7	5,5
Vale do Itajaí	23	18,1

De acordo com a **Tabela 1**, dentre os 127 pacientes, 63% pertenciam ao sexo masculino e 37% ao feminino, na proporção de 1,7:1. A etnia branca predominou com 97,6% da amostra. A faixa etária mais prevalente foi de pré-escolares (entre 2 e 4 anos de idade), com uma proporção de 40,2%, seguida pelos pacientes em fase escolar (entre 5 e 10 anos) com 33,9%. Quanto à procedência, 37% dos pacientes eram da Grande Florianópolis e 22% eram do Oeste. A região Norte apresentou a de menor procedência, com apenas 2,4% da amostra.

Tabela 2. Frequência absoluta e porcentagem dos sinais e sintomas iniciais e ao diagnóstico, em pacientes com leucemia linfóide aguda ($n=127$). Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) – SC, 2011 a 2016.

Sinais/Sintomas	Iniciais		Diagnóstico	
	n	%	n	%
Febre	50	39,4	51	40,2
Dor Óssea	42	33,1	34	26,8
Palidez	39	30,7	80	63,0
Quadros Hemorrágicos	37	29,1	53	41,7
Astenia	31	24,4	17	13,4
Adenomegalia	16	12,6	49	38,6
Emagrecimento	15	11,8	16	12,6
Dor Abdominal	14	11	20	15,7
Vômito	11	8,7	12	9,4
Cefaleia	10	7,9	4	3,1
Hepatoesplenomegalia	4	3,1	62	48,8

Observação: o número de sinais e sintomas registrados variou em cada caso.

A **Tabela 2** descreve a relação entre os sintomas encontrados como queixas iniciais dos pacientes (apenas os relatados pelos familiares) e os que foram descritos ao diagnóstico. Os mais discrepantes foram a hepatoesplenomegalia, com uma porcentagem inicial de 3,10% e ao diagnóstico de 48,80%; a palidez, que foi encontrada inicialmente em 30,70% dos pacientes e ao diagnóstico foi identificada em 63% dos casos, e a adenomegalia, com proporção inicial de 12,60% e ao diagnóstico de 38,60%.

Tabela 3. Classificação de exames laboratoriais e imunofenotipagem dos pacientes estudados. Hospital Infantil Joana de Gusmão – SC, 2011-2016.

Laboratoriais	Frequência n = 125	%
Hemoglobina		
Diminuída	107	85,6
Normal	18	14,4
Leucócitos		
Leucopenia	36	28,8
Normal	15	12,0
Leucocitose	74	59,2
Plaquetas		
Plaquetopenia	111	88,8
Normal	12	9,6
Plaquetose	2	1,6
Imunofenotipagem		
	Frequência n = 123	%
Linhagem B	104	84,5
Linhagem T	19	15,4

Na **Tabela 3** observa-se que dos exames laboratoriais realizados nos pacientes no momento do diagnóstico, 85,6% apresentavam anemia, 59,2% leucocitose e 88,8% plaquetopenia. Dos 127 pacientes, esses dados não foram registrados em apenas 2 pacientes. Além disso, foi possível identificar através dos resultados da imunofenotipagem descritos em quase a totalidade dos prontuários, que o fenótipo precursor era derivado de linhagem B em 84,5% dos casos.

Tabela 4. Estratificação de risco e desfechos associados aos pacientes com LLA estudados (frequência absoluta e porcentagem). Hospital Infantil Joana de Gusmão – SC, 2011-2016.

	Frequência	%
Estratificação de Risco		
Alto Risco	60	47,2
Risco Intermediário	43	33,9
Baixo Risco	24	18,9
Desfechos		
Mortalidade	25	19,7
Remissão	99	77,9
Recidiva	13	10,2

Na **Tabela 4** encontram-se dados sobre a estratificação de risco, descrita em todos os pacientes, a maioria deles (47,2%) foram considerados de alto risco, 33,9% possuíam risco intermediário e 18,9% foram classificados como de baixo risco. Foi encontrada uma taxa de mortalidade de 19,7%. No momento da coleta de dados, 10,2% apresentaram recidivas após o final da fase indutora, e no momento do estudo, 78% dos pacientes estavam em remissão (alguns deles tiveram recidivas prévias).

Tabela 5. Distribuição proporcional do intervalo sintomático pré-diagnóstico nos pacientes com LLA estudados. Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) – SC, 2011 a 2016.

ISPD (em dias)	n	%	% acumulada
01 a 10	42	33	33
11 a 20	27	21,2	54,2
21 a 30	22	17,3	71,5
31 a 60	19	14,9	86,4
61 a 90	10	7,8	94,2
> 90	7	5,5	100

A distribuição do intervalo sintomático pré-diagnóstico nos pacientes com LLA tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão entre 2011 e 2016 compreendeu valores entre 1 e 390 dias. O intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 30,39 dias

(DP \pm 44,64 dias), com mediana de 18 dias. O *lag time* foi distribuído de forma estratificada na **Tabela 5**. O grupo de pacientes que teve o seu diagnóstico firmado em menos de 30 dias correspondeu a 71,5% do total dos casos estudados.

A análise estatística realizada incluiu testes de regressão linear simples e múltipla buscando correlacionar o perfil sociodemográfico dos pacientes com os desfechos clínicos, dados sociodemográficos *versus* o intervalo sintomático pré-diagnóstico, o intervalo sintomático pré-diagnóstico *versus* desfechos clínicos e o intervalo sintomático pré-diagnóstico *versus* exames laboratoriais. A única correlação com significância estatística encontrada foi a da idade dos pacientes em relação à estratificação de risco ($p = 0,006$). Quanto menor a idade do paciente, maior foi a gravidade presumida da LLA. Enquanto no conjunto dos pacientes estudados 46,5% foram classificados como de alto risco, entre os lactentes 60% deles tiveram o pior prognóstico de risco.

DISCUSSÃO

O HIJG, localizado na capital de SC, é o hospital infantil de referência do Sistema Único de Saúde para o tratamento oncológico pediátrico de todo o estado, e por isto os resultados deste estudo representam um perfil próximo da morbidade por câncer infantil circunscrito à LLA ocorrido em Santa Catarina no período estudado.

Vários estudos indicaram que a LLA é mais comum no sexo masculino^(7, 22-28), resultado corroborado por este estudo. É referido na literatura que uma possível causa para este predomínio seja o reservatório de células leucêmicas testiculares⁽²⁹⁾. Além disso, as síndromes associadas a LLA são mais frequentes no sexo masculino (S. Down e S. Bloom, por exemplo). Um estudo publicado no ano 2000, realizado no HIJG, mostrou que 55,2% dos pacientes eram meninos⁽⁷⁾, e no período estudado esta fração foi de 63%, mostrando um aumento na incidência de LLA no sexo masculino, que é considerado um fator de pior prognóstico.

A faixa etária de maior prevalência neste estudo, 2 a 4 anos, é similar a encontrada em outros estudos, que mostram pico de distribuição entre 2 a 5 anos nos Estados Unidos da América (EUA)⁽³⁰⁾, e entre 1 e 4 anos no Brasil^(28, 31). Este estudo obteve significância estatística ($p = 0,006$) para a correlação negativa entre a idade dos pacientes e a gravidade presumida da LLA, que foi confirmada em outros estudos, pois a faixa etária com pior prognóstico de LLA foi a dos < 1 ano e ≥ 10 anos^(27, 32), que felizmente foram as de menor prevalência encontradas no HIJG. Contudo, Veneroni et al. descreveram que a adolescência se correlaciona com um diagnóstico mais tardio, e por isso pode ser considerada de maior risco. A demora no diagnóstico foi associada à diminuição da frequência de consultas médicas e à maior independência dos jovens com relação ao auto-cuidado⁽³³⁾.

A quase totalidade dos pacientes estudados era de cor branca, dado compatível com outros estudos realizados no HIGJ^(7,11). Porém diverge dos dados encontrados nos EUA, onde apenas 35,6% dos casos encontrados ocorreram em crianças de pele branca⁽³⁴⁾. As características próprias da colonização e demografia do estado de Santa Catarina, que é a unidade federada brasileira com menor percentual de negros e pardos, podem explicar esta prevalência.

Em relação à origem dos pacientes, pouco mais de um terço dos pacientes eram procedentes da Grande Florianópolis, e a menor participação foi da região Norte, perfil similar ao encontrado em outros estudos realizados no estado^(7,11). O tamanho da população residente, a distância da capital e a facilidade de acesso ao centro especializado explicam a maior prevalência, e a abertura de outra unidade de tratamento em oncologia pediátrica na cidade de Joinville durante o período de estudo explicam a menor prevalência das regiões mais próximas deste novo centro. Fajardo-Gutierrez et al. documentaram que pacientes que vivem próximos de centros de tratamento tem diagnóstico firmado mais rapidamente⁽³⁵⁾. Apesar disso, neste estudo não foi encontrada significância estatística na correlação entre ISPD *versus* procedência.

Os sintomas mais comumente descritos pelos pacientes ou seus responsáveis no momento da primeira consulta foram febre, dor óssea, palidez e quadros hemorrágicos (petéquias, equimoses, hematomas, epistaxe e gengivorragia). Porém, no momento do diagnóstico os sinais e sintomas com maior prevalência foram palidez, hepatoesplenomegalia, quadros hemorrágicos, febre e adenomegalias. Estes sintomas também são os mais comuns para LLA descritos na literatura^(11, 24, 36-38). Provavelmente a diferença entre os sinais descritos pelos cuidadores e os encontrados na consulta médica ocorreu pelo conhecimento mais profundo do profissional em identificar determinados sinais ao exame físico que normalmente não são evidentes ao olhar não treinado. Um dos fatores associados ao atraso no diagnóstico da LLA é o fato de que sua apresentação clínica ocorre com muitos sinais e sintomas inespecíficos, comuns a doenças benignas e autolimitadas ou processos fisiológicos da infância. A suspeita de câncer como causa de sintomas tão comuns está associada à presença de febre de origem indeterminada por > 8 dias, presença de hematomas não associados a sangramentos, petéquias com distribuição difusa, dor óssea que não alivia com medicação e linfonodos > 3cm, endurecidos, aderidos, indolores e de crescimento lento⁽³⁸⁾.

Nos exames de patologia clínica iniciais, a grande maioria dos pacientes apresentava anemia e plaquetopenia, e mais da metade deles tinha leucocitose. Ibagy et al., que também analisaram dados laboratoriais de lactentes com LLA no HIJG, indicaram que a proporção de pacientes com leucocitose foi similar ao presente estudo, porém a anemia foi encontrada em 34,14% da amostra e plaquetopenia em apenas 4,87%⁽¹¹⁾, situação que não corresponde ao padrão laboratorial da doença em suas fases iniciais.

De acordo com estudos prévios, aproximadamente 85% dos casos de LLA são provenientes de linhagens B e 15% de linhagens T^(23, 27, 35, 36), resultado semelhante ao encontrado por este estudo nos pacientes atendidos no HIJG.

Quase metade dos pacientes foi classificada como de alto risco, padrão similar ao de outros estudos, tanto para LLA, quanto para o câncer infantil em geral^(7, 25). O fato da LLA ter grande potencial de malignidade e rápida progressão, associado aos sintomas inespecíficos que apresenta pode explicar em parte o fato de que tantas crianças chegam ao centro de referência com LLA em estágio avançado. Apesar do maior o risco estar associado a pior prognóstico e a maior chance de desfechos ruins, esse estudo não encontrou significância para essa correlação, possivelmente por fatores prognósticos que não foram avaliados ou por aperfeiçoamento no manejo terapêutico dos pacientes com LLA.

A taxa de mortalidade encontrada na amostra estudada foi de 19,7%, com taxa de remissão de 77,9% e 10,2% de recidivas após a fase indutora do tratamento. Dados sobre recidiva, remissão e mortalidade na LLA são muito divergentes na literatura. A *American Cancer Society* demonstrou que as taxas de cura variam entre 60 e 80%, entretanto cerca de metade destes pacientes sofre recidiva⁽³⁹⁾. Pui CH et al descreveram que cerca de 95% dos pacientes alcançam a remissão, porém 20% deles apresentarão recaídas⁽⁴⁰⁾, muito parecidos com os resultados de Cancela CSP et al, que encontraram 96% de remissão, 29,6% de recidivas e 27% de mortalidade⁽²³⁾. Silva DB et al. observaram 29,3% de óbitos nos pacientes com LLA atendidos no HIJG⁽⁷⁾. Uma importante limitação para o estudo, causa de taxas tão discrepantes das encontradas em literatura, foi o curto tempo de acompanhamento dos pacientes fora de terapia, por este motivo não foi possível observar a real taxa dos desfechos, já que para isso o ideal seria o seguimento dos pacientes por 5 anos após o fim do tratamento.

A mediana do ISPD foi de 18 dias e a média do *lag time* foi de 30, 39 dias. A grande maioria dos pacientes teve um ISPD de até 1 mês (71,2%), o que se tornou uma limitação para o trabalho, pois pela proximidade dos valores em dias, não houve significância nas correlações realizadas. Estudo realizado no México encontrou média de ISPD de 43,5 dias⁽²⁴⁾, na Suécia o *lag time* foi de 21 dias⁽⁴¹⁾, em Israel o ISPD descrito foi de 49 dias⁽⁴²⁾ e, o maior intervalo já relatado foi de 91 dias, encontrado na Nigéria⁽⁴³⁾. Já no Canadá, o tempo decorrido entre a primeira consulta com o especialista e o diagnóstico teve como média 1 dia, e o atraso no início do tratamento superior a 3 dias já foi associado com pior prognóstico⁽²⁵⁾. Estudo realizado no Egito indicou que o ISPD médio para as leucemias foi de 29,31 dias, com mediana de 16 dias⁽²⁶⁾. Os tumores pediátricos, em geral, apresentam menores períodos de latência, tem crescimento mais rápido, são mais invasivos, porém respondem melhor aos tratamentos⁽²⁸⁾. Dentre eles, as leucemias tendem a ser diagnosticados mais precocemente (2,5 a 5 semanas)⁽³⁸⁾, e a LLA em particular tem um tempo de latência curto com o surgimento de sintomas sugestivos da doença em poucas semanas. O tempo decorrido entre o início dos

sintomas e o primeiro contato médico pode ser atribuído a características dos cuidadores do paciente (nível de instrução, idade, condições socioeconômicas), à distância de centros de saúde, ao desconhecimento da população sobre neoplasias, ao comportamento biológico da doença e à qualidade do sistema de saúde, que inclui o acesso oportuno aos serviços diagnósticos e terapêuticos.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo, realizado com pacientes atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 2011 a 2016, indicaram que a maioria dos pacientes diagnosticados com LLA eram do sexo masculino, de cor branca, com idade entre 2 e 4 anos e procedentes da Grande Florianópolis. Dentre eles, 84,55% apresentaram um fenótipo precursor derivado de linhagem B e 46,55% foram considerados de alto risco. Houve significância estatística negativa entre a idade do paciente e a maior a gravidade presumida de LLA ($p = 0,006$).

Os principais sinais e sintomas descritos pelos pacientes e seus responsáveis inicialmente incluíram febre, dor óssea, palidez e quadros hemorrágicos, mas ao diagnóstico as adenomegalias e a hepatoesplenomegalia também foram prevalentes. A grande maioria dos pacientes apresentou anemia e plaquetopenia, e pouco mais da metade deles teve leucocitose.

A mediana do intervalo sintomático pré-diagnóstico nos pacientes estudados foi de 18 dias, e a média foi de 30,39 dias, sendo que o diagnóstico confirmado mais rapidamente ocorreu em 1 dia e o de tempo mais prolongado consumiu 390 dias. Apesar da grande diferença entre esses dois casos, 71,2% dos pacientes tiveram o diagnóstico de LLA confirmado em até um mês. A taxa de mortalidade encontrada foi de 19,7%, com 10,2% de recidivas. No momento da coleta de dados, 78% dos pacientes encontravam-se em remissão.

Pelo fato da maioria dos pacientes terem o seu ISPD muito próximos, e as taxas de mortalidade, remissão e recidiva não terem sido acompanhadas por 5 anos após o final do tratamento, as correlações entre ISPD *versus* desfechos, estratificação de risco e dados sociodemográficos não apresentaram correlação estatisticamente significativa.

O estudo sobre a importância do atraso no diagnóstico de LLA e de tumores pediátricos em geral não tem recebido muita atenção, já que poucos estudos foram publicados sobre o tema nos últimos anos. Uma explicação para o vazio acadêmico sobre o assunto são as dificuldades metodológicas e os possíveis vieses associados à necessidade de coleta de dados subjetivos relatados pelos pacientes e seus responsáveis, que transcendem o período de cuidado dentro do sistema de saúde.

Este trabalho, com os resultados obtidos, contribuiu para a ampliação das informações disponíveis sobre o tempo decorrido entre o início dos sintomas de LLA e a confirmação do diagnóstico em um centro de referência para o tratamento oncológico infantil.

O ISPD pode se tornar um indicador de monitoramento da qualidade da assistência médica especializada, já que mensura a qualidade do acesso aos serviços de diagnóstico e terapêutica, que pode apoiar gestores de saúde e médicos na avaliação de serviços e no enfrentamento à LLA, além de fornecer subsídios para a formulação de hipóteses a serem investigadas no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 15(4):597-621.
2. Perini G. Leucemia Linfóide Aguda – LLA. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia [acesso em 2017 Abr 10]. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/leucemia-infantil/lla-infantil>.
3. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents, Vol. IX - IARC Sci Publ.1992; 120:45-173.
4. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2007 Jan; 1(53):5-15.
5. Grabois MF, Oliveira EXG, Carvalho MS. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2013; 47(2):368-78.
6. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer – leucemia subtipos [acesso em 2017 Abr 10]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/suTipos>.
7. Silva DB, Povaluk P. Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual. *ACM Arq Catarin Med.* 2000; 29(1-4):3-9.
8. Lopes LF, Mendes WL. Leucemias na infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para pediatria.* São Paulo: Lemar; 2000. p.109-18.
9. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer – leucemia prevenção, genética, outros fatores de risco [acesso em 2017 Abr 10]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/prevencao_genetica_outros_fatores_de_risco.
10. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371:1030–43.
11. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer APFF, Costa TEJB, Dacoregio JS, et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. *J Pediatr.* 2013; 64-69.
12. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer – leucemia diagnóstico [acesso em 2017 Abr 10]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/diagnostico>.

13. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer – leucemia diagnostico profissional [acesso em 2017 Abr 10]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/diagnostico_profissional.
14. Farias MG, Castro S. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. J Bras Patol Med Lab. 2004 Abr; 40(2).
15. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1600 p.
16. Instituto Nacional do Câncer. Acute leukemia in childhood and adolescence. Rev Bras Cancerol. 2001;47(3):245-57.
17. Harrison CJ, Johansson B. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Heim S, Mitelman F. Cancer Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells. 4. ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2015: 198-250.
18. Santos MS. Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco hematológico infantil – CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul [dissertação de mestrado]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste; 2013.
19. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and GBTLI-85. ALL Brazilian Group. Europe PMC [Internet]. 1993 [acesso em 2017 Abr 11]; 2:142-5. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/8361220>.
20. Centro Infantil Boldrini. Leucemia Linfoblástica Aguda [acesso em 2017 Abr 11]. Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfoblastica-aguda-site-1.pdf>.
21. De Camargo B. Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2003.
22. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62:10-29.
23. Cancela CSP, Murao M, Viana MB, Oliveira BM. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Rev Bras Hematol Hemot. 2012; 34(6):436-41.
24. Lora ALM, Tarrés MMZ, Acosta EMD, López AR, Hernández DM, Hernández OM et al. Estimulo iatrotópico y tempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011; 68(6):54-60.
25. Baker J, To T, Beyene J, Zagorski B, Greenberg ML, Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin disease: a population-based study. Leukemia Research. 2014; 38:204-209.
26. Abdelkhalek ER, Sherief LM, Kamal NM, Soliman RM. Factors associated with delayed cancer diagnosis in egyptian children. Clin Med Insights Pediatr. 2014; 8:39-44.

27. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015; 373:1541-52.
28. Reis RJ, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 2007; 53(1):5-15.
29. Odone Filho V. Síndromes linfoproliferativas. In: Marcondes E, editores. *Pediatria Básica*. São Paulo: Savier; 1991. p. 1365-68.
30. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014; 120:955-62.
31. Instituto Nacional do Câncer. Câncer na criança e no adolescente no Brasil [acesso em 2018 Abr 01]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/tumores_infantis/.
32. Ries PK, Costenaro RGS. Fatores relacionados ao diagnóstico tardio das neoplasias na infância e adolescência. *Disciplinar Scient*. 2017; 18(1):111-21.
33. Veneroni L, Mariani L, Lo Vullo S, Favini F, Catania S, Pava MV et al. Symptom interval in pediatric patients with solid tumors: adolescents are at greater risk of late diagnosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:605-10.
34. Terracini B. Epidemiology of childhood cancer. *Environ Health*. 2011; 5:10(supl.1): 88.
35. Fajardo-Gutiérrez A, Saldivar MLP, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hermnández L. Childhood acute leucemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2012; 11(1):355-66.
36. Bernbeck B, Wuller D, Janben G, Wessalowski R, Goberl U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Pediatr*. 2009; 221:369-73.
37. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49(1):29-34.
38. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer Ronald McDonald; Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. Rio de Janeiro: INCA, 2009. p. 114.
39. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society Inc, 2017. p. 74.
40. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematol*. 2004; 118-145.
41. Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies – a population-based study. *Acta Oncol*. 2000; (39):873-6.
42. Haimi M, Nahum MP, Arush MWB. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; (21):37-48.
43. Brown BJ, Ajayi SO, Ogun OA, Oladokun RE. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2009; (9):247-53.

