

**ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM O
ATRASO DO DIAGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS
MALIGNAS PEDIÁTRICAS DOS PACIENTES
ADMITIDOS NO HOSPITAL DO CÂNCER DE SÃO
PAULO; NO PERÍODO DE 1991 A 2002**

KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de mestra em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Profª Dra Beatriz de Camargo

São Paulo

2002

Ficha Catalográfica

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Rodrigues, Karla Emília de Sá

Estudo dos fatores que influenciam o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas dos pacientes admitidos no Hospital do Câncer de São Paulo no período de 1991 a 2002 / Karla Emília de Sá Rodrigues. -- São Paulo, 2002.

172p.

Dissertação(mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. NEOPLASIA PEDIÁTRICA/sinais e sintomas. 2. EPIDEMIOLOGIA. 3. ATRASO DIAGNÓSTICO.

O Projeto de Pesquisa desta Dissertação foi desenvolvido com o apoio financeiro da **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, processo **FAPESP 01/002277-2**.

À Dra Beatriz de Camargo, pelo estímulo durante todo o período de orientação deste estudo e pelo exemplo de dedicação à luta contra o câncer infantil.

Ao Hugo, pelo companheirismo, dedicação e estímulo durante os momentos mais difíceis, não deixando jamais, que o desânimo se apoderasse de mim.

Aos meus pais, que sempre acreditaram nos meus sonhos ajudando-me a
persegui-
los.

A Denys, Ane e Kamila, pelo amor que aquece e fortalece minha alma em todos os dias de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Dra Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pela paciência no ensino da análise estatística deste trabalho e pela amizade que me transmitiu segurança nos momentos mais difíceis que compuseram este processo.

Ao Dr Eduardo Franco, pelo estímulo e sugestões tão pertinentes realizadas no decorrer da elaboração desta tese.

Ao Dr Paulo Chapchap, pelo interesse e prontidão nas análises de cada fase de elaboração deste trabalho, bem como pelo exemplo de dedicação e competência no lidar com o paciente.

Aos Residentes do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, pelo auxílio na coleta dos dados na fase de estudo prospectivo desta tese.

Às funcionárias do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, Maria Aparecida, Débora e Michele, pela dedicação e ajuda indispensável durante a fase de levantamento dos prontuários.

Às Sras Silvia Paiva Teixeira e Maria Elizete Prado Assistentes Sociais do serviço Social do Hospital do Câncer de São Paulo, pela ajuda indispensável na busca ativa dos pacientes.

Aos colegas Oncologistas Pediátricos, do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, pela amizade e estímulo durante os anos que envolveram a elaboração desta tese.

Ao Dr Alois Bianchi, diretor do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, pelo exemplo de dedicação ao paciente.

À Sra Hirde Contesini e a todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital do Câncer de São Paulo, pela paciência e muito boa vontade na busca dos milhares de prontuários médicos, inúmeras vezes por mim requisitados.

À Sra Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, pelo auxílio na revisão ortográfica desta dissertação e pela dedicação aos alunos do Curso de Pós-graduação deste Hospital.

À Sra Márcia Miwa Hiratami, pela dedicação aos alunos do Curso de Pós-graduação deste Hospital.

À Sra Suely Francisco, pelo auxílio no levantamento bibliográfico e editoração desta dissertação.

À Sra Rosinéia Aguiar Carneiro e demais funcionários da biblioteca do Hospital do Câncer de São Paulo, pela eficiência e rapidez na busca de cada artigo solicitado.

A todos os meus amigos, especialmente representados por **Anna Alice Rolim Chaves,** que nos momentos difíceis sempre me dirigiram palavras de ânimo.

RESUMO

Rodrigues Karla Emília de Sá. **Estudo dos fatores que influenciam o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas dos pacientes admitidos no Hospital do Câncer de São Paulo no período de 1991 a 2002.** São Paulo; 2002. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Há um consenso geral de que o diagnóstico precoce do câncer, associado ao adequado tratamento resulta em maiores índices de cura. Apesar de extremamente importante, o atraso do diagnóstico do câncer na faixa etária pediátrica ainda é um tema pouco explorado. Este trabalho é resultado da investigação dos fatores relacionados com o atraso do diagnóstico do câncer infantil no nosso meio. Foram avaliados 2081 pacientes, entre 0 e 18 anos, com diagnóstico de neoplasia maligna, admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, entre Janeiro de 1991 a Abril de 2002. O estudo compreendeu dois períodos, sendo o primeiro período, um estudo retrospectivo, de Janeiro de 1991 a Junho de 2000, onde foram revisados 1808 prontuários e o segundo período, um estudo prospectivo, de Julho de 2000 a Abril de 2002, onde foram entrevistadas as famílias de 273 pacientes. Tanto no primeiro quanto no segundo período, foram estudadas as variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, raça e procedência) e clínicas (tipo histológico, extensão da doença, queixa, tempo de duração da queixa e tratamento oncológico prévio). No segundo período do estudo também foram estudadas variáveis sócio-econômicas (escolaridade dos pais, renda familiar, número de cômodos e moradores na casa da criança) e relacionadas com história da doença da criança (quem observou o primeiro sintoma, número de médicos consultados, número de consultas realizadas, quem encaminhou ao centro especializado e tratamento sintomático). A idade dos pacientes variou de 8 dias a 18 anos e 9 meses, com média de 71,2 meses no período retrospectivo e 90,8 meses no período prospectivo. As queixas mais frequentes foram: tumor, leucocoria, dor óssea, dor abdominal, adenopatia, febre, cefaléia, anemia e estrabismo. O tempo médio de duração da queixa variou de 1 dia a 144 meses com média de 4,6 meses e mediana 2,0 meses nos dois períodos do estudo. O

tempo médio de queixa foi diretamente proporcional à idade ou seja, quanto maior a idade maior o tempo de queixa. Os menores tempos médios de duração da queixa foram observados entre os portadores de tumor de Wilms, leucemia aguda e linfoma não Hodgkin (LNH) e o maiores tempos médios de duração da queixa foram observados entre os portadores de leucemia mielóide crônica, doença de Hodgkin e tumor do sistema nervoso central (SNC). Sintomas como anemia e adenopatia foram fatores preditivos independentes do atraso diagnóstico entre os portadores de leucemia aguda; assim como dor abdominal entre os portadores de LNH e estrabismo entre os portadores de retinoblastoma. O melhor nível de escolaridade da mãe reduziu o tempo médio de duração da queixa entre os portadores de leucemia linfóide aguda (LLA). A maior renda familiar reduziu o tempo de queixa entre os portadores de neuroblastoma e entre os portadores de tumor do SNC aumentou o tempo de queixa. O maior número de médicos consultados aumentou o tempo de queixa entre os portadores de LLA e osteossarcoma. Ter sido encaminhado ao centro de referência por um médico pediatra reduziu o tempo de queixa entre os portadores de leucemia mielóide aguda (LMA) e LNH. Ter recebido tratamento oftalmológico sintomático aumentou o tempo de queixa entre os portadores de retinoblastoma. Estes dados alertam para a necessidade de campanhas de esclarecimentos sobre os sinais precoces do câncer infantil entre a população leiga e os profissionais de saúde.

SUMMARY

Rodrigues Karla Emília de Sá. **Estudo dos fatores que influenciam o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas dos pacientes admitidos no Hospital do Câncer de São Paulo no período de 1991 a 2002.** São Paulo; 2002. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Early diagnosis has been suggested as a factor that could improve survival of children with cancer. In adults, cancer attention has been directed toward reducing the interval between symptom onset and diagnosis (lag time). There are few studies of lag time for childhood cancer. Lag time was described for 2081 children who were referred to the Pediatric Department, Hospital do Cancer of São Paulo. This study was divided into two periods. In the first period, clinical records from 1991 to 2000 were reviewed, regarding the first symptom and its duration, diagnostic group, disease extension, and clinical data such as age, sex, race and place of residence. In the second period, from 2000 to 2002, a prospective study was performed, consisting in an interview, regarding the family social-economic status (income, parental education, conditions of the residence) and the diagnosis process (who noticed the first symptom, who referred the child to the Hospital do Cancer, the number of doctors that have seen the child, the number of appointments before the diagnosis of cancer and symptomatic treatment). Age ranged from 3 days of life to 18,9 months. Tumor mass, leucocoria, bone pain, abdominal pain, fever, headache, anemia and squint were the most frequent symptoms. Lag time ranged from 1 day to 144 months. Mean lag time was 4.6 months and median, 2.0 months. Age was positively and significantly correlated with lag time. Wilms' tumor, acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma (NHL) had the lowest lag time and chronic myeloid leukemia, Hodgkin's disease and central nervous system (CNS) tumor, the longer. Symptoms as anemia and adenopathy were positively correlated with lag time for acute leukemia; abdominal pain for NHL and squint for retinoblastoma. Mother education level also influenced lag time for acute lymphoblastic leukemia (ALL); the lower the

educational level, the longer lag time. Family income was positively correlated with lag time for CNS tumor and negatively for neuroblastoma. The number of doctors who have seen the child was positively correlated with lag time for ALL and osteosarcoma. Retinoblastoma patients who had received symptomatic treatment had longer lag time. Among NHL and acute myeloid leukemia patients lag time was lower when these patients were referred to the Hospital do Câncer de São Paulo by a pediatric physician. This study suggests the necessity of public campaigns for general population level and health professionals stressing the need of detecting symptomatic childhood cancer during its early stages, thus possibly enhancing survival rate.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tempo médio de duração da queixa em diferentes estudos	37
Tabela 2	Ponto de corte da curva ROC segundo cada diagnóstico	57
Tabela 3	Número e percentual de casos por período do estudo	60
Tabela 4	Frequência de casos de acordo com os dados sócio-demográficos	61
Tabela 5	Frequência de casos de acordo com o diagnóstico	62
Tabela 6	Frequência de casos de acordo com a extensão da doença	63
Tabela 7	Frequência das LLA de acordo com o grupo de risco	63
Tabela 8	Características da população em estudo (N) de acordo com o diagnóstico	65
Tabela 9	Características da população (N e %) de acordo com o diagnóstico	67
Tabela 10	Frequência de queixas	68
Tabela 11	Frequência de queixas entre as leucemias e os linfomas	69
Tabela 12	Frequência de queixas entre os tumores sólidos	70
Tabela 13	Frequência de casos de acordo com o tratamento oncológico prévio	71
Tabela 14	Comparação dos tempos médios de duração da queixa para cada diagnóstico segundo os grupos etários	74
Tabela 15	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com Os dados sócio-demográficos	76
Tabela 16	Tempo médio de duração da queixa (em meses) em relação ao diagnóstico	77
Tabela 17	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma, entre as leucemias e os linfomas	80
Tabela 18	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma, entre os tumores sólidos	81
Tabela 19	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o tratamento oncológico prévio	82

Tabela 20	Modelos de regressão linear múltipla para os tempos médios de duração da queixa segundo o diagnóstico	86
Tabela 21	Modelos de regressão logística para os tempos médios de duração da queixa segundo o diagnóstico	89
Tabela 22	Análise do atraso diagnóstico como fator prognóstico para os diferentes diagnósticos segundo Kaplan-Meier	90
Tabela 23	Análise grupo de risco ou extensão da doença como fator prognóstico segundo Kaplan-Meier	94
Tabela 24	Frequência de casos de acordo com os dados sócio-demográficos	96
Tabela 25	Frequência de casos de acordo com a escolaridade dos pais	97
Tabela 26	Frequência de casos de acordo com as características do contexto familiar	98
Tabela 27	Frequência de casos de acordo com as características de consumo da família	99
Tabela 28	Frequência de casos de acordo com o diagnóstico	100
Tabela 29	Frequência de casos de acordo com a extensão da doença (tumores sólidos)	101
Tabela 30	Frequência de casos de LLA de acordo com o grupo de risco	101
Tabela 31	Características da população em estudo (N) de acordo com o diagnóstico (tumores sólidos)	103
Tabela 32	Características da população (N e %) de acordo com o diagnóstico (leucemias)	104
Tabela 33	Frequência de queixas	105
Tabela 34	Frequência de queixas de acordo com o diagnóstico	107
Tabela 35	Frequência de queixas de acordo com o diagnóstico	108
Tabela 36	Frequência de casos de acordo com o observador da queixa e quem encaminhou a criança ao Hospital do Câncer	109
Tabela 37	Frequência de casos de acordo com o número de consultas prévias ao diagnóstico, número de médicos consultados e tratamento sintomático	111

Tabela 38	Frequência de casos de acordo com internação prévia e causas de Internação	112
Tabela 39	Frequência de casos de acordo com a realização de tratamento oncológico prévio ao diagnóstico	113
Tabela 40	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com os dados sócio-demográficos	114
Tabela 41	Tempo médio de duração da queixa (em meses) por diagnóstico para cada grupo etário	116
Tabela 42	Tempo médio de duração da queixa (em meses) em relação ao diagnóstico	118
Tabela 43	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma, entre as leucemias e os linfomas	121
Tabela 44	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma, entre os tumores sólidos	122
Tabela 45	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o uso de tratamento sintomático prévio	123
Tabela 46	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o observador do primeiro sintoma	124
Tabela 47	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com quem encaminhou a criança ao Hospital do Câncer	125
Tabela 48	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o número de consultas e médicos consultados	126
Tabela 49	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o tratamento oncológico prévio	127
Tabela 50	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com a realização de biópsia prévia associada ao tratamento oncológico	128
Tabela 51	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com a realização de biópsia prévia	128
Tabela 52	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com as variáveis familiares e habitacionais	129

Tabela 53	Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com as variáveis de consumo familiar	130
Tabela 54	Modelos de regressão linear múltipla para os tempos médios de duração da queixa segundo o diagnóstico	134

LISTA DE ABREVIATURAS

AR = Alto risco

BR = Baixo risco

CCSG = Children's Cancer Study Group

COEF = Coeficiente

D7 = Sétimo dia

D14 = Décimo quarto dia

D28 = Vigésimo oitavo dia

DATASUS = Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DP = Desvio padrão

E.E.U.U = Estados Unidos

GBTLI = Grupo Brasileiro para o Tratamento das Leucemias na Infância

GCBTTW = Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms

HSD = *Honest significant differences*

IARC = International Agency for Research on Cancer

IC = Intervalo de confiança

KW = Teste de Kruskal – Wallis

Kw = Quilovolts

LLA = Leucemia linfóide aguda

LMA = Leucemia mielóide aguda

LMC = Leucemia mielóide crônica

LNH = Linfoma não-Hodgkin

LNLA = Leucemia não-linfocítica aguda

MW = Teste de Mann – Whitney

NB = Neuroblastoma

NCI = National Cancer Institute

NWTSG = National Wilms' Tumor Study Group

OR = *odds ratio*

OSTEO = Osteossarcoma

POG = Pediatric Oncology Group

RETINO = Retinoblastoma

ROC = Receiver operating characteristic

SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results

SNC = Sistema nervoso central

SPM = Sarcoma de partes moles

SUS = Sistema Único de Saúde

TNM = Estadiamento tumoral (tumor, linfonodo, metástase)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS	11
3	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1	Sinais e sintomas	18
3.2	Atraso do diagnóstico	21
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
4.1	Casuística	40
4.2	Métodos	40
4.2.1	Estratégias de processamento e análise dos dados	41
4.2.2	Variáveis estudadas	41
4.2.3	Fichas clínicas	42
4.2.4	Definição das variáveis	43
4.2.5	Métodos de análise estatística	56
5	RESULTADOS	60
5.1	Resultados do estudo retrospectivo	60
5.1.1	Dados sócio-demográficos	60
5.1.2	Dados relacionados com o diagnóstico	62
5.1.3	Dados relacionados com a queixa	68
5.1.4	Dados relacionados com o tratamento oncológico prévio	71
5.1.5	Tempo médio de duração da queixa	72
5.1.6	Modelo de Regressão múltipla	83
5.1.7	Modelo de Regressão logística	87
5.1.8	Análise do tempo médio de duração da queixa como fator prognóstico	89
5.1.9	Análise da extensão da doença como fator prognóstico	91
5.2	Resultados do estudo prospectivo	95

5.2.1	Dados sócio-demográficos	95
5.2.2	Dados relacionados com o diagnóstico	99
5.2.3	Dados relacionados com a queixa	105
5.2.4	Dados relacionados com o tratamento oncológico prévio	113
5.2.5	Tempo médio de duração da queixa	113
5.2.6	Modelo de Regressão Múltipla	130
6	DISCUSSÃO	136
7	CONCLUSÕES	157
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	161

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de consentimento pós-informado

Anexo 2 - Estadiamento de Murphy para os linfomas não-Hodgkin

Anexo 3 - Estadiamento de Ann Harbor para os linfomas de Hodgkin

Anexo 4 - Estadiamento do tumor de Wilms segundo o National Wilms' Tumor Study Group

Anexo 5 - Estadiamento de neuroblastoma segundo Evans

Anexo 6 - Estadiamento de osteossarcoma segundo TNM

Anexo 7 - Estadiamento de tumores da família Ewing segundo TNM

Anexo 8 - Estadiamento de sarcomas de partes moles segundo TNM

Anexo 9 - Estadiamento do retinoblastoma intra-ocular segundo Reese-Ellsworth.

Anexo 10 - Estadiamento do retinoblastoma extra-ocular segundo a classificação proposta pelo CCSG-962

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Embora raro na faixa pediátrica, o câncer representa a segunda causa de óbito infantil nos países desenvolvidos (LITTLE 1999; GREENLEE et al. 2001) e a quarta causa de morte entre 1 a 14 anos no Brasil (DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE 1998). Nos Estados Unidos da América do Norte (E.E.U.U.) estima-se que a cada ano seja diagnosticado 1 caso novo de câncer em cada 7000 crianças, entre 0 a 14 anos de idade e, em 1998, foram diagnosticados 12.400 casos novos de câncer em menores de 20 anos (SMITH et al. 2002).

Segundo dados recentes do registro de base populacional norte americano, o *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, do *National Cancer Institute (NCI)*, as leucemias agudas representam as neoplasias mais freqüentes entre 0 e 14 anos, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) responsável por 23,5% dos casos e a leucemia mielóide aguda (LMA), 4,5%. Os tumores do sistema nervoso central (SNC) correspondem a 22,1% dos casos de neoplasias nesta faixa etária e junto com as leucemias perfazem 50% das neoplasias nos menores de 15 anos. Entre os tumores sólidos, excluindo-se os tumores do SNC, os neuroblastomas correspondem aos mais freqüentes (7,9%), seguidos pelo tumor de Wilms (6,0%) e linfoma não-Hodgkin (LNH) (5,7%). Outros diagnósticos nesta faixa etária que perfazem 2 a 4% dos tumores são a doença de Hodgkin, sarcomas de partes moles, tumores de células germinativas e osteossarcoma. Já entre 15 e 19 anos, a distribuição das neoplasias mostra-se um pouco diferente: a doença de Hodgkin (16,8%) e os tumores de células germinativas (12,4%) são as

neoplasias mais freqüentes nesta faixa etária. A estes dois seguem-se os tumores do sistema nervoso central (9,8%), LNH (8,3%), melanoma (7,6%), carcinoma de tireóide (7,3%), LLA (5,6%), sarcomas de partes moles (5,1%), LMA (4,3%), osteossarcoma (4,2%) e sarcoma de Ewing (2,4%) (RIES et al. 1999).

KRAMAROVA (1998) mostraram que de um modo geral, as taxas de incidência por sexo mostram uma predominância do sexo masculino em relação ao feminino. Um dos coeficientes mais altos de incidência anual de câncer infantil entre os meninos foi registrado em Kampala, Uganda (225,6 por 1 milhão de meninos, no período de 1992 a 1995). Entre as meninas, a Croácia apresenta as maiores taxas (154,8; de 1987 a 1990). A Namíbia apresentou, entre 1983 e 1992, os menores coeficientes observados em ambos os sexos (49,6 por 1 milhão de meninos e 42,2 para as meninas). Entretanto, no Brasil, Goiânia mostrou uma razão dos coeficientes de incidência entre os sexos (masculino/ feminino) inferior a um (BRAGA 2000).

As leucemias representam as neoplasias mais freqüentes da infância, correspondendo a 25 a 35% de todos os casos. Entretanto há variações entre as diferentes regiões do mundo. Na África, por exemplo, as leucemias predominam apenas na Argélia (37%) e no Zimbábue (21%), compreendendo nos demais países apenas 10 a 15% das neoplasias infantis. Em oposição a este quadro, em outros países, encontra-se uma prevalência maior, como na Costa Rica que é superior a 40%, no Equador (45%), Hong Kong (41%) e Filipinas (48%) (KRAMAROVA 1998). No Brasil, em Goiânia, entre 1989 e 1996, foram as neoplasias mais comuns, correspondendo a 27% de todas as neoplasias (22,8% para as meninas e 31,5% para os meninos) (BRAGA 2000). A faixa etária mais

acometida por este tipo de neoplasia, na maioria dos países, é a dos menores de 5 anos. As leucemias agudas são as mais comuns, sendo 75 a 80% dos casos representados por LLA, entre as populações brancas da América do Norte, Oceania e Europa. Nestas regiões, a leucemia aguda não-linfocítica (LNLA) compreende 15 a 17% dos casos. Já a leucemia mielóide crônica que não é freqüente na infância, perfaz menos de 4% dos casos (SHARP et al. 1999). Em Goiânia, Brasil, no período de 1989 a 1996, as LLA representaram 66% dos casos, seguido por 20% de LNLA e 1,4% de leucemia mielóide crônica (LMC) (BRAGA 2000).

Os tumores do SNC são a segunda neoplasia mais freqüente da infância, principalmente nos países desenvolvidos, correspondendo a cerca de 19 a 27% das neoplasias. Nos países africanos representam menos de 5% das neoplasias (KRAMAROVA 1998). Os tipos histológicos mais comuns entre os menores de 15 anos são o meduloblastoma e o astrocitoma.

Os linfomas constituem o terceiro tipo de neoplasia de maior incidência nos países desenvolvidos, correspondendo a 7 a 18% dos casos de câncer infantil. Nos países em desenvolvimento ocupam o segundo lugar nas taxas de incidência. Cerca de 45% dos casos são representados pelo linfoma de Hodgkin (GREENBERG e SHUSTER 1985) e sua incidência é maior nos países com pior nível sócio-econômico, como Kuwait, Brasil e Costa Rica (KRAMAROVA 1998). O linfoma de Burkitt é endêmico nos países africanos ao sul do Saara e chega a corresponder a 90% dos casos de linfoma (SHARP et al. 1999).

Nos E.E.U.U. entre as décadas de 70 e 80, houve um aumento médio anual de 1% na incidência de todas as neoplasias malignas (BUNIN et al. 1996;

GURNEY et al. 1997). No Canadá também tem ocorrido um aumento da incidência desde 1969 (GIBBONS et al. 1994). Na Europa há uma expressiva variação entre os coeficientes de incidência (LEVI et al. 1992; COLEMAN et al. 1993). Na Espanha, as cidades de Zaragoza e Navarra apresentaram aumento estatisticamente significativo nas taxas de incidência das neoplasias em crianças entre 0 a 14 anos (POLLAN et al. 1997) devido ao crescimento nos coeficientes de incidência dos tumores do SNC.

Entretanto, os aumentos verificados na incidência das leucemias e tumores do SNC podem não significar de fato uma alteração da ocorrência da doença na população, mas podem ser justificados por uma melhora nas técnicas de diagnóstico (DE NULLY-BROWN et al. 1989; MILLER et al. 1995; POLLAN et al. 1997). DESMEULES et al. (1992), revendo sua casuística, concluíram que 20% dos tumores cerebrais não teriam sido diagnosticados na ausência das técnicas de neuroimagem.

Em Goiânia, BRAGA (2000) mostrou que entre 1989 e 1996 houve um declínio significativo nas taxas de incidência de todos os tumores em crianças de 0 a 4 anos e entre 10 e 14 anos. Na análise conjunta, porém, os coeficientes se mostraram estáveis para todas as faixas etárias.

As neoplasias representam uma importante causa de morte entre menores de 15 anos. Nos países desenvolvidos, o câncer é a segunda causa de morte em crianças, seguindo-se aos acidentes (LITTLE 1999; GREENLEE et al. 2001). Nos E.E.U.U. morrem cerca de 1.300 crianças ao ano por câncer, o que corresponde a 10% das mortes nesta faixa etária (BLEYER 1990; GREENLEE et al. 2001). No Brasil, apesar da existência de fontes de dados, como o Sistema de Informações de

Mortalidade do Ministério da Saúde (DATASUS 1998) e Registros de Câncer de Base Populacional em funcionamento, há poucas análises sobre as neoplasias infantis (BRAGA et al. 2002). Em 1994 as neoplasias foram responsáveis por 8% dos óbitos, ocupando a quarta posição entre as causas de óbito, seguindo-se às causas externas, doenças do aparelho respiratório e doenças infecciosas (DATASUS 1998).

As leucemias representam a maior causa de óbito por neoplasias na infância, correspondendo a cerca de 39% das mortes na Europa (MARTOS e OLSEN 1993) e 50% nas Américas, Oceania e Ásia (LEVI et al. 1995).

Nos últimos 30 anos houve uma diminuição de 50% da mortalidade por câncer infantil nos E.E.U.U., Canadá, Austrália e Nova Zelândia (LEVI et al. 1995; LA VECCHIA et al. 1998), de 40% na Europa Ocidental e de aproximadamente 20% na Europa Oriental (LEVI et al. 1992, 1995; MARTOS e OLSEN 1993; KUNZE et al. 1997). Porto Rico, Israel e Japão também mostraram declínio de mortalidade (KRISHNAMURTHY e DHAR 1991). Segundo LEVI et al. (1995), na Colômbia, Panamá e Venezuela a mortalidade mostrou-se estável e no México houve aumento.

A redução das taxas de mortalidade nos E.E.U.U. é atribuída principalmente à melhoria da sobrevida dos portadores de LLA (LINET et al. 1999).

No Brasil, em Goiânia, entre 1978 e 1996, as taxas de mortalidade por neoplasias infantis apresentaram decréscimo com significância estatística para as crianças com idade igual ou superior a cinco anos. O mesmo ocorreu com a mortalidade por leucemias entre os menores de 15 anos no período de 1979 a

1995 (BRAGA 2000). Entretanto, quando analisadas conjuntamente para todas as faixas etárias e todos os tumores, a tendência das taxas de mortalidade foi de estabilidade.

Segundo COLEMAN et al. (1993) a redução da mortalidade não é universal em todas as populações e grupos étnicos. O avanço dos tratamentos não está disponível para todas as crianças, ROBERTSON et al. (1994) e PUI et al. (1995) mostraram que a probabilidade de sobrevida foi menor entre as crianças negras tratadas no *St. Jude Children's Research Hospital* entre 1962 e 1992.

A queda de mortalidade por neoplasias infantis em diversos países deve-se principalmente ao aumento da probabilidade de sobrevida para a maioria dos casos de tumores infantis, atribuído a diagnósticos mais precoces e maior sucesso nas intervenções terapêuticas (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea) (LATORRE e FRANCO 1996).

Nos E.E.U.U., a probabilidade de uma criança sobreviver cinco anos após o diagnóstico de neoplasia passou de 28% em 1960 para cerca de 70% no final da década de 80 (NOVAKOVIC 1994; FRANCO 1997; RIES et al. 1999; GREENLEE et al. 2001). Incrementos na sobrevida também foram observados na Itália (MAGNANI et al. 1997), Alemanha (KAATSCH et al. 1995) e Austrália (GILES et al. 1995). Em Goiânia, Brasil, a sobrevida em 5 anos aumentou de 35,1% (1989-90) para 73,4% (1993-94) (BRAGA 2000).

Apesar dos grandes avanços tecnológicos e científicos na abordagem do câncer infantil, a probabilidade de sobrevida em 5 anos nos países em desenvolvimento ainda é muito baixa: 37,5% em Bangalore, Índia

(NANDAKUMAR et al. 1996), 37% na Namíbia, África (SRIAMPORN et al. 1996) e 48% no município de Goiânia, Brasil (BRAGA 2000).

Acentuada variabilidade pode ocorrer entre as probabilidades de sobrevivência dos pacientes diagnosticados com diferentes tumores, considerando-se a história natural da doença conforme o órgão afetado e respostas variadas à terapia antineoplásica. As neoplasias mostram-se habitualmente fatais quando não tratadas adequadamente ou em tempo hábil (FRANCO 1994).

Sabe-se que diversos fatores podem interferir nas probabilidades de sobrevivência de portadores de câncer infantil. Na Índia, por exemplo, as crianças chegam aos centros especializados em estágios avançados da doença, reduzindo, portanto, as chances de sucesso do tratamento (NANDAKUMAR et al. 1996). Na Namíbia as baixas probabilidades de sobrevivência são atribuídas ao atraso do diagnóstico (WESSELS e HESSELING 1996). A demora na procura de cuidados médicos pode ser consequência do menor acesso aos serviços de saúde, falta de percepção da possibilidade de cura do câncer (barreira cultural) e até mesmo barreiras linguísticas como ocorre em minorias raciais vivendo em países desenvolvidos (HAMPTON 1998).

O diagnóstico do câncer infantil em estágio inicial é dificultado pelos sinais e sintomas iniciais que são bastante inespecíficos. Em adultos, o tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico tem sido bem estabelecido como de fundamental importância para o prognóstico. Em crianças, poucos estudos têm sido publicados a respeito dos fatores que interferem no tempo de duração dos sintomas até o diagnóstico.

Estudos sugerem a influência de fatores demográficos e sócio-econômico-culturais na sobrevida dos portadores de câncer e que campanhas de informação da população e treinamento dos profissionais de saúde podem levar a uma redução do tempo de diagnóstico das neoplasias infantis.

Antes da implementação de medidas intervencionistas não seria importante fazermos algumas perguntas (POLLOCK et al. 1991)?

1. Qual é o perfil de sintomas dos diferentes tipos de câncer na infância?
2. Como os fatores demográficos e socioeconômicos afetam a descrição dos sintomas?
3. É possível identificar fatores potencialmente modificáveis correlacionados com o atraso diagnóstico?
4. Até que ponto o tempo de queixa influencia o prognóstico?

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- 1.** Identificar os principais sinais e sintomas relacionados com o câncer infantil, segundo o diagnóstico.
- 2.** Determinar o tempo médio de duração da queixa para cada diagnóstico.
- 3.** Comparar os tempos médios de duração da queixa segundo os dados clínico-epidemiológicos e extensão da doença.
- 4.** Identificar os fatores que influenciam o tempo médio de duração da queixa.

“ Why? “
G. D’Angio

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

Programas de rastreamento para detecção do câncer em estágios assintomáticos têm sido a base das tentativas de redução da mortalidade de alguns tipos de tumores incluindo câncer de mama, colo de útero, cólon e próstata. Em contraste, a baixa ocorrência do câncer na infância torna os programas de rastreamento impraticáveis e caros, quando aplicados em larga escala populacional (NISHI et al. 1987). Baseado nesta premissa, o controle do câncer infantil tende a dirigir-se para a detecção precoce dos pacientes sintomáticos. O termo “*screening*” ou rastreamento é utilizado para denominar os programas de prevenção ou de detecção precoce de doenças, em seu estágio assintomático, antes que se tornem sintomáticas e incuráveis. O neuroblastoma é um tumor frequente na infância e tem o seu prognóstico influenciado tanto pela idade da criança ao diagnóstico quanto pelo estágio e biologia tumoral. Apesar dos grandes avanços alcançados na oncologia pediátrica nos últimos 30 anos, a sobrevida global das crianças portadoras de neuroblastoma é uma das maiores frustrações dos oncologistas pediátricos. Um dos fatores mais importantes para o pior prognóstico do paciente com neuroblastoma é o seu diagnóstico quando a doença já está disseminada. As crianças com estágios iniciais da doença têm sobrevida próxima de 100%, enquanto aquelas com estágio IV têm sobrevida inferior a 20% após 2 anos. Destaca-se ainda, um subgrupo de crianças que recebe a classificação de IV-S, onde o *S* significa “*special*”, devido ao seu comportamento. Estas crianças caracteristicamente apresentam-se ao diagnóstico com tumor de supra-renal ou de

gânglio simpático, estágio clínico I ou II, metástase no fígado, pele ou na medula óssea e, incrivelmente, sofrem regressão espontânea do tumor. O neuroblastoma é um tumor secretor de catecolaminas. Os pacientes com esta doença excretam grandes quantidades de metabólitos das catecolaminas na urina (ácido vanimandélico e ácido homovanílico) (SAWADA et al. 1991). Programas de rastreamento do tumor em menores de 1 ano, com diferentes pontos de corte da idade, foram conduzidos na tentativa de diagnosticá-lo em estádios mais precoces: aos 6 meses de vida no Japão (SAWADA et al. 1991), entre os recém-nascidos na América do Norte (WOODS et al. 1996) e entre os menores de 10 meses na Europa (ERTTMANN et al. 1998). Os resultados mostraram que, embora tenha havido um aumento da incidência do neuroblastoma em estádios iniciais, não houve diminuição da incidência dos estádios avançados e nem da mortalidade.

Os fatores que influenciam o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, há muito têm sido sugeridos como de elevada importância. Em 1911, WAINWRIGHT citado por KUTNER et al. (1958), reconheceu que a procrastinação dos sintomas por parte dos pacientes e a incapacidade do médico em diagnosticar o câncer seriam fatores associados ao aumento da mortalidade. Em 1920, SIMMONS e DALAND relataram um estudo sobre o tempo de queixa de 519 casos de câncer em adulto, com um tempo médio de 12,5 meses.

Há uma concordância geral de que o diagnóstico correto e precoce do câncer, associado ao adequado tratamento cirúrgico, quimioterápico e/ ou radioterápico, resultará em maiores índices de cura do câncer. O diagnóstico do câncer depende da capacidade do paciente e sua família em procurar o serviço

médico no início dos sintomas e da perspicácia do médico assistente em pensar na possibilidade de câncer e estabelecer o pronto diagnóstico e adequado encaminhamento (KUTNER et al. 1958).

A despeito dos esforços governamentais e de voluntários para aumentar a detecção precoce do câncer; através de campanhas de alerta para os sinais e sintomas e programas de treinamento dos profissionais de saúde, os estudos não têm mostrado grandes benefícios na redução do tempo entre o início dos sintomas e a procura pelo médico, assim como também não se tem alcançado maior rapidez de estabelecimento do diagnóstico e tratamento adequado (KUTNER et al. 1958).

O entendimento das causas do atraso do diagnóstico é fundamental para levar ao caminho da detecção precoce. TITCHENER et al. (1956) citado por KUTNER et al. (1958), definiram atraso diagnóstico como “procrastinação de um sinal ou sintoma visível e discernível, que significa em sua cultura, uma alteração somática deletéria”. O sinal ou sintoma deverá ser reconhecido pela pessoa como uma indicação de buscar ajuda médica; ou seja, ele deverá significar uma condição potencialmente grave.

O atraso, entretanto, pode acontecer se decorrer um período de tempo entre as primeiras modificações biológicas inerentes à doença e o momento do estabelecimento do diagnóstico e início do tratamento adequado. O período de tempo, entre as primeiras alterações biológicas e a consciência e reconhecimento dos sintomas, foi definido por KUTNER et al. (1958), como o “atraso inevitável”.

O momento no qual o câncer faz-se perceptível é uma variável que não está necessariamente relacionada com o estágio da doença. Esta variabilidade dependerá do sítio primário da doença, do grau de invasão dos tecidos

circunvizinhos (nervos, vasos sanguíneos, órgãos, etc) e biologia tumoral. No processo normal de desenvolvimento celular e formação dos tecidos, as células alcançam altos graus de diferenciação funcional. São desenvolvidas complexas vias de transdução de sinal e comunicação intra e intercelular. Estas vias determinam a vida ou a morte celular, seu crescimento ou involução, diferenciação ou indiferenciação, mobilidade ou imobilidade, angiogênese ou anti-angiogênese. O processo de tumorigênese envolve múltiplas etapas e é resultado de uma série de alterações dos genes envolvidos com as vias de transdução de sinal, que regulam quatro momentos cruciais da interação da célula com seu microambiente: a) regulação da progressão do ciclo celular; b) apoptose; c) diferenciação; d) migração e e) angiogênese (HANAHAHAN e WEINBERG 2000). A progressão tumoral envolve sucessivas vias de mutação e seleção natural. As etapas envolvidas neste processo podem estar correlacionadas a mutações que ativam oncogenes específicos e inativam genes supressores de tumor específicos. A perda da função do p53, por exemplo, é um evento tardio comum e que pode ser responsável pela instabilidade genética de muitos tumores metastatizantes. Diferentes combinações de mutações são encontradas nos diferentes tipos de câncer e pacientes com o mesmo tipo histológico de tumor podem apresentar combinações diferentes, refletindo a maneira randômica com que estas mutações ocorrem (ALBERTS et al. 1994). Deste modo a apresentação clínica da doença e sua progressão deverão ser influenciadas por seu comportamento biológico.

O principal objetivo dos profissionais de saúde é que o paciente procure o médico antes que se torne sintomático ou tão logo seja percebido o menor

sintoma. Assim, KUTNER et al. (1958), definiram o “atraso evitável”, como o atraso decorrente do paciente, que mesmo consciente do sintoma, não procura o médico. Seguindo este raciocínio, a causa do atraso poderia ser decorrente da falha do paciente ou sua família em reconhecer o sintoma ou de uma procrastinação verdadeira. Então, o “atraso inevitável” ocorreria, mais freqüentemente, entre aquelas famílias que desconhecem o câncer na infância ou com menor nível sócio-econômico e educacional. Já o “atraso evitável”, seria mais comum entre aqueles com melhor nível sócio-econômico e educacional, que conhecendo a doença, estariam cientes da possibilidade do diagnóstico (KUTNER et al. 1958). O “atraso evitável” pode decorrer de sentimentos variados que envolvem o processo diagnóstico. Muitos, ao perceberem algum sintoma “suspeito”, podem sentir-se aterrorizados frente a possibilidade do diagnóstico. O medo os impede de procurar o médico, já que do seu ponto de vista, nada mais poderá ser feito; afinal, ele tem um “câncer”! O medo também pode suscitar uma reação de negação: “não deve ser nada grave, logo estarei melhor”! (HOLLAND e LEWIS 2000).

WORDEN e WEISMAN (1975), propuseram o uso do termo *lag time* (intervalo de tempo) em lugar de atraso, por acreditarem ser menos pejorativo e mais científico, evitando culpar sempre o paciente ou o médico pois leva em consideração fatores como comportamento biológico do tumor, condições sócio-econômicas e psicológicas. O *lag time* é definido como o intervalo de tempo entre os sintomas iniciais do câncer e a procura pelo médico.

Nos países desenvolvidos o câncer mata mais crianças na idade escolar que qualquer outra doença, perdendo apenas para os acidentes. O câncer

pediátrico é na maioria das vezes um processo insidioso, podendo mimetizar outras doenças benignas ou problemas psicológicos. O conhecimento deste fato e o alerta sobre os sinais e sintomas podem então salvar muitas vidas.

3.1 SINAIS E SINTOMAS

Apesar do avanço tecnológico alcançado no último século, a avaliação clínica ainda é a pedra fundamental do processo diagnóstico, de modo que uma boa anamnese e exame físico são cruciais neste momento.

A leucemia é um processo maligno caracterizado por uma rápida e anormal proliferação de glóbulos brancos. Isto ocorre primariamente na medula óssea, com substituição das células normais (hemácias, leucócitos e plaquetas) por blastos leucêmicos. Crianças com leucemia freqüentemente apresentam-se ao pediatra com sinais ou sintomas diretamente relacionados à disfunção de um dos três componentes produzidos pela medula óssea em condições normais. Os sinais mais freqüentes são anemia, neutropenia e trombocitopenia. Assim, as queixas podem ser: dor óssea, palidez, cansaço fácil, fraqueza, irritabilidade, febre, infecções recorrentes ou graves que não respondem aos antibióticos usuais, petéquias, equimoses, sangramentos espontâneos ou prolongados. Podem ocorrer infiltração de gânglios, que leva à adenomegalia, e infiltração do fígado e/ ou baço, culminando com hepato e/ ou esplenomegalia. Também pode haver acometimento do sistema nervoso levando à irritabilidade, paralisia de pares cranianos com assimetrias faciais, vômitos, etc. Outros possíveis sintomas são as artropatias por infiltração leucêmica (STARLING e SHEPHERD 1977).

Os sintomas iniciais dos tumores do SNC são geralmente insidiosos e variam de acordo com a localização do tumor, seu tamanho, taxa de crescimento e idade da criança (O'DONOHUE 1982). Os tumores maiores, com maior taxa de crescimento e que afetam áreas nobres, apresentam sintomas mais claros. A explicação para a maioria dos sintomas estaria na seguinte seqüência: edema cerebral, bloqueio ao fluxo liquórico, alteração do fluxo sanguíneo cerebral e efeito direto da massa. Assim a criança pode apresentar: alteração de comportamento (irritabilidade, fadigabilidade, redução do apetite e atividade), redução do intelecto, alteração do nível de consciência, cefaléia (pode ser intermitente e tende a melhorar durante o dia), vômitos (com/ sem náuseas associadas, matinais), diplopia, estrabismo, paralisias faciais e paresias. Quando o tumor se localiza na fossa posterior, as disfunções cerebelares são: dismetrias, disartrias, ataxia e desvio da cabeça (torcicolo) (STARLING e SHEPHERD 1977).

Os linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin) são doenças malignas com origem nos linfonodos. Sessenta a noventa por cento das crianças apresentam-se com aumento dos linfonodos cervicais, axilares ou inguinais. Ele é geralmente, indolor e sem sinais inflamatórios. Na doença de Hodgkin podem ocorrer sintomas sistêmicos como febre, perda de peso e sudorese noturna. Também podem ocorrer anorexia e fraqueza. Cerca de 20% dos linfomas não-Hodgkin ocorrem no mediastino, levando à tosse, dispnéia e disfagia. Além disto, com o bloqueio do retorno venoso da cabeça, decorrente do crescimento da massa, pode ocorrer edema e pletora facial, evoluindo para obstrução das vias aéreas, o que constitui uma emergência médica. Os sintomas podem estabelecer-se lentamente até que a

criança desenvolva o quadro agudo de obstrução respiratória. O tumor também pode crescer dentro do abdome, levando a dor abdominal, constipação ou diarreia e aumento do volume abdominal. Ocasionalmente, o quadro pode iniciar-se com uma obstrução intestinal e o diagnóstico ser feito durante uma laparotomia. Também pode acontecer envolvimento das amígdalas ou da faringe posterior e os sintomas serão obstrução nasal crônica, rinorréia e hemoptise (STARLING e SHEPHERD 1977).

O neuroblastoma e o tumor de Wilms são os tumores abdominais mais comuns nos pré-escolares. O tumor de Wilms, em geral, é diagnosticado como massa abdominal assintomática, mas pode estar associada à hematúria, dor abdominal e hipertensão arterial. O neuroblastoma pode acontecer em qualquer região ao longo da cadeia simpática paravertebral. Ele acontece, mais comumente, no abdome, originário das glândulas supra-renais ou da cadeia simpática. Quando cresce no tórax pode provocar tosse, dispnéia e rouquidão. No abdome pode apresentar sintomas como dor e aumento de volume abdominal, diarreia ou constipação. Também pode cursar com infiltração da medula óssea levando à dor óssea e sintomas semelhantes aos da leucemia (STARLING e SHEPHERD 1977).

Os tumores ósseos mais comuns são o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing. Ocorrem mais freqüentemente em adolescentes. Os pacientes com osteossarcoma apresentam-se na maioria das vezes com dor local, podendo ou não haver aumento de partes moles. Pode haver algum grau de dificuldade de deambulação e fraturas patológicas. Ele acomete principalmente os ossos longos, especialmente próximo às articulações. Em cerca de 60% dos casos o joelho é o local acometido. Sintomas sistêmicos são raros. Metástases estão presentes ao

diagnóstico, em cerca de 15 a 20% dos pacientes, sendo mais freqüentes nos pulmões (90%), seguido por ossos, fígado, pleura, rins e cérebro. As metástases pulmonares não costumam produzir sintomas respiratórios, a menos que haja extenso comprometimento pulmonar (LINK et al. 2001). O sarcoma de Ewing ósseo representa cerca de 16% dos tumores malignos de osso. Acomete preferencialmente ossos das extremidades, em sua porção distal. Os sintomas mais freqüentes são dor local, massa palpável e febre. Também podem ocorrer fraturas patológicas. A presença de edema, dor e calor local pode levar à confusão do diagnóstico com traumas ou processos infecciosos como osteomielite. Os sintomas sistêmicos, como febre e anemia, são mais freqüentes entre os pacientes com doença metastática. Cerca de 25% dos portadores de tumor de Ewing têm doença metastática ao diagnóstico, sendo pulmões, medula óssea e ossos os principais sítios de metástase (GINSBERG et al. 2001).

3.2 ATRASO DO DIAGNÓSTICO

Apesar de extremamente importante, o atraso do diagnóstico do câncer infantil é um tema ainda pouco explorado. A seguir descreveremos os principais estudos disponíveis na literatura.

PRATT et al. (1978), estudando 46 casos de crianças com diagnóstico de rabdomiossarcoma de cabeça e pescoço, admitidos no *St. Jude Children's Research Hospital* mostraram que a duração dos sintomas variou de 1 semana a 18 meses, com uma média de 2 meses. A maioria dos sintomas apresentados inicialmente por estas crianças direcionaram o médico a suspeitar de outras

patologias que não o câncer. Vinte e três crianças tiveram como hipótese diagnóstica inicial algum processo infeccioso, e receberam antibiótico por um período de 1 a 8 semanas antes da investigação do diagnóstico. Entre as 46 crianças, 14 tinham tumor localizado na nasofaringe, 11 na região geniana, 7 no pescoço, 7 na órbita, 3 no ouvido médio, 1 no seio da face, 1 na laringe e 2 de origem desconhecida. Os sintomas mais frequentes naqueles com tumor de nasofaringe foram: anorexia, fadiga, letargia, dor, amaurose, tumor e paralisia de par craniano. Entre as crianças com tumor localizado na região geniana da face, os sintomas mais frequentes foram edema da face em 9 e dor em 2. Outros sintomas associados eram trismo, paralisia de par craniano e parestesia. Entre as crianças que tinham tumor localizado no pescoço, um levou 3 meses para procurar o médico até que apresentou uma linfadenopatia cervical volumosa. As queixas eram tumor e dor. Entre as crianças com tumor orbitário, os sintomas iniciais foram: edema de pálpebra, proptose, diminuição da acuidade visual e cefaléia. Os pacientes com tumor localizado no ouvido médio tinham as seguintes queixas: otorréia, otalgia e paralisia facial. O paciente (20 anos de idade) com tumor de seio da face tinha como queixa cefaléia associada ao lacrimejamento do olho esquerdo com 6 semanas de duração. O paciente com tumor localizado na laringe tinha queixa de tosse intermitente há 6 semanas. Nas 2 crianças que tinham tumor de sítio primário desconhecido, provavelmente na cabeça/ pescoço, as queixas de uma eram anemia e linfadenopatia, e, da outra, diarréia, vômitos e anorexia. Os autores sugerem que os médicos devem ter um período limite para o tratamento antibiótico se houver suspeita de infecção. Devem estar alertas para a possibilidade de que sintomatologia vaga possa estar associada às condições

malignas, e uma biópsia deve ser imediatamente realizada. Os sintomas associados ao rabdomiossarcoma de cabeça e pescoço podem ser extremamente vagos e sugerir outras condições benignas. Isto pode levar os pais da criança a retardar a procura por um médico, ou levar o médico a retardar a investigação dos sintomas. O atraso do diagnóstico frequentemente resulta em massas volumosas e desfigurantes, com envolvimento de estruturas vitais e impossibilidade de ressecção cirúrgica.

HONIG e CHARNEY (1982) analisando os dados clínicos de 105 crianças com diagnóstico de tumor do SNC e suas radiografias de crânio, no período de 1965-78, verificaram que 72 das 105 crianças tinham queixa de cefaléia. O comportamento da dor era similar ao de qualquer outra doença benigna e somente 1/3 apresentava cefaléia que as fazia acordar, matinal e recorrente ou incapacitante. Em 80% delas era associada a vômitos que pioravam com o aumento da intensidade da cefaléia. Das 72 crianças com cefaléia, 68 tinham algum sinal neurológico ou ocular associado ao momento do diagnóstico (49 tinham ataxia, 18 tinham inclinação da cabeça e 63 tinham papiledema). Em 56 das 72 crianças com cefaléia, as radiografias simples de crânio estavam disponíveis para a análise, e metade delas já mostrava anormalidades (separação das suturas e calcificações). Estes achados mostraram claramente a importância de um detalhado exame físico e da busca diagnóstica ativa em toda criança com início recente de cefaléia. Mesmo que o seguimento seja próximo, os sinais neurológicos desenvolver-se-ão dentro de um curto período de tempo e o ‘*screening*’ com radiografia simples de crânio é de valor questionável, uma vez que metade destas crianças apresentavam exame normal.

FLORES et al. (1986) relataram 79 casos de tumor do SNC em crianças, diagnosticados no período de 1976-84 na *Emory University, Atlanta*. O tempo médio de queixa foi de 26 semanas. Cinquenta e oito crianças tiveram seu diagnóstico nas quatro semanas iniciais dos sintomas, sendo todas menores de 5 anos de idade. Havia uma predominância de tumor da fossa posterior, com obstrução do fluxo liquórico, hidrocefalia e início precoce da hipertensão intracraniana, com potencial obstrução do III ventrículo, podendo ser explicado pela localização do tumor. Vinte e uma crianças tinham tempo de queixa maior que 26 semanas. A idade destas crianças variava de 6 a 20 anos. Este grupo tinha predomínio de tumores supra-tentoriais e instalação súbita dos sintomas neurológicos. Os sintomas mais frequentes foram cefaléia, náuseas/ vômitos, inclinação da cabeça/ dor no pescoço, ataxia, déficit visual, hemiparesias e convulsões. Trinta e oito das setenta e nove crianças apresentavam, além dos sintomas, sinais neurológicos como papiledema ou convulsões ou sinal do sol poente, e déficits neurológicos focais, alteração da marcha e déficit visual ou sensitivo. Este estudo reinter a inespecificidade dos sintomas iniciais e a necessidade do exame físico detalhado e realização precoce de tomografia ou ressonância de crânio, que são capazes de detectar de 96 a 98% dos tumores (WEINBLATT et al. 1982).

Investigando as causas do retardo do diagnóstico dos tumores do SNC, EDGEWORTH et al. (1996) mostraram que entre 74 crianças com este diagnóstico, o tempo médio de queixa foi de 20 semanas. A média de consultas antes do diagnóstico foi de 4,6, variando de 1 a 12 consultas. Entre as 74 crianças, 52 estavam em idade escolar e os pais de 11 delas foram notificados pela escola

sobre a queda do rendimento. Os profissionais consultados foram o pediatra geral, oftalmologista, neurologista e psicólogo. Os sintomas mais frequentes foram vômitos (48), cefaléia (47), mudança de comportamento e personalidade (35), estrabismo, queda do rendimento escolar, déficit de crescimento, perda de peso, convulsões, retardo do desenvolvimento, distúrbio da fala, poliúria/ polidipsia, dor abdominal e desmaio. Ao exame inicial, 36 (49%) crianças tinham ataxia ao exame neurológico inicial, 35 (47%) tinham rebaixamento do nível de consciência e 28 (38%) tinham papiledema. Em 14 crianças a sintomatologia foi atribuída a enxaqueca, em 13 a causas psicológicas e em 9 a virose ou alergia. Em 11 crianças o médico consultado não identificou qualquer alteração, e em 14 crianças não fez o diagnóstico correto. Este estudo chama a atenção para a variabilidade dos sintomas e para a necessidade de uma boa comunicação entre os cuidadores e educadores da criança, bem como de uma investigação detalhada de sintomas como mudança de comportamento e queda do rendimento escolar, antes de assumir uma causa psicológica.

Queixas relacionadas com o sistema musculoesquelético são frequentes no quadro inicial de crianças com LLA, não sendo incomum o diagnóstico errôneo de doenças reumatológicas. JONSSON et al. (1990) mostraram que crianças com queixa de dor óssea frequentemente apresentam exame hematológico normal. O autor sugere que o diagnóstico de LLA deve ser considerado entre as crianças com dor óssea, claudicação ou outras queixas musculoesqueléticas inexplicáveis, mesmo que o hemograma esteja normal, antes de iniciar qualquer tratamento com corticosteróides, o que pode retardar o diagnóstico. CABRAL e TUCKER (1999) revisando 29 casos de crianças com neoplasias malignas que foram inicialmente

referidas a 2 centros de reumatologia pediátrica verificaram que os principais sintomas iniciais eram dor musculoesquelética, febre, perda de peso, hepatomegalia, artrite e fadiga. Sinais sugestivos de neoplasia maligna incluíam: dor óssea não-articular (68%), dor lombar (32%), sensibilidade óssea (29%), sintomas constitucionais severos (32%), sinais atípicos de doença reumática (48%), como equimoses, sudorese noturna, massa abdominal, alteração neurológica e proptose. Em 40% dos pacientes os exames iniciais foram normais. Os exames complementares inicialmente alterados incluíram hemograma (31%), desidrogenase láctica (24%), radiografia simples (28%), cintilografia óssea (21%) e ultrasonografia abdominal (17%). Os diagnósticos finais foram: leucemia, linfoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor do sistema nervoso central e sarcoma de partes moles. Os autores sugerem que o pediatra deve estar alerta para a possibilidade de neoplasias malignas diante de queixas reumáticas, e que o diagnóstico de doença reumatológica deverá ser questionado diante de quadros atípicos.

ABRAMSON et al. (1998) revisaram 1265 prontuários de crianças referidas ao *Ophthalmic Oncology Center at New York Hospital* com diagnóstico de retinoblastoma entre 1960-90. Nesta série, os sintomas mais frequentes foram leucocoria (56,1%), estrabismo (23,6%), hiperemia ocular, celulite orbitária, anisocoria, dor e nistagmo. Em 36 casos (2,8%) o médico foi procurado para um exame de rotina e em 25 (2,0%) porque “algo parecia errado” com a visão da criança. O sintoma leucocoria foi associado com uma maior frequência de doença avançada ($p < 0,005$). Embora 12,2% das crianças tivessem história familiar de retinoblastoma, apenas 6,8% procuraram o médico. Isto significa que nem os pais

nem os pediatras estavam alertas para a hereditariedade da doença. CHANTADA et al. (1999), em um estudo retrospectivo de 95 pacientes portadores de retinoblastoma, mostraram que 56 pacientes procuraram inicialmente o pediatra e apenas 30 foram adequadamente encaminhados ao oftalmologista. Trinta e nove consultaram inicialmente o oftalmologista, sendo o diagnóstico estabelecido em 30. Mesmo entre as crianças que consultaram inicialmente o oftalmologista, houve atraso do diagnóstico, pois, nestes casos, o oftalmologista não realizou o fundo de olho sob narcose. O tempo médio de queixa foi maior entre os pacientes com doença avançada, 24 semanas para aqueles com extensão orbitária e 50 semanas para aqueles com doença metastática, em relação aqueles com doença intra-ocular, cujo tempo médio de queixa foi de 12 semanas ($p < 0,005$). O baixo nível educacional dos pais foi associado com um maior tempo de queixa ($OR = 6.34$; $p < 0,001$) e a falta de seguro de saúde e viver fora de Buenos Aires foram fatores de risco para doença extra-ocular ($p = 0,018$). GODDARD et al. (1999) entrevistaram os pais de 100 crianças com diagnóstico recente de retinoblastoma, no *St Bartholomew's Hospital* em Londres, e verificaram que, embora 50% das crianças tivessem sido encaminhadas ao oftalmologista na primeira semana após consultar um agente de saúde, 25% esperaram mais que 8 semanas. O risco de atraso foi maior nas crianças estrábicas menores e quando consultou-se o agente de saúde antes de um clínico. Isto nos sugere a necessidade de treinamento dos agentes de saúde para que possam identificar sintomas precoces do retinoblastoma, particularmente o estrabismo.

A maioria dos tumores de Wilms em crianças é diagnosticada através de uma massa abdominal palpável e assintomática. Entretanto, 25 a 42% das crianças

podem cursar com dor abdominal, com ou sem massa abdominal palpável (MOHR e MURPHY 1974; GREEN 1985). DAVIDOFF et al. (1998) estudando uma série de 250 crianças tratadas por tumor de Wilms no *Children's Hospital*, Philadelphia, verificaram que 67% dos pacientes apresentaram-se ao médico por uma massa abdominal assintomática e que 34 (14%) pacientes queixavam-se de dor abdominal. A queixa de dor abdominal foi associada à ruptura tumoral, doença avançada e tipo histológico desfavorável. Estes pacientes também tinham uma idade média ao diagnóstico superior à media do grupo todo (5,5 anos vs. 3,8 anos). Os autores sugerem que dor abdominal é um alerta para o diagnóstico de tumor de Wilms, e que o cirurgião deve estar alerta para a possibilidade de doença mais avançada e maior potencial de dificuldades intra-operatórias (ruptura, por exemplo).

O tumor de Wilms pode ocorrer como parte de uma síndrome de malformação congênita. Sabe-se que crianças portadoras de hemihipertrofia, aniridia ou da síndrome de Beckwith-Wiedmann têm um risco aumentado de desenvolver este tumor (SOTELO-AVILA et al. 1980; PALMER e EVANS 1983). A frequência de hemihipertrofia na população geral é de 1: 53.000 (MYRIANTHOPOULOS e CHUNG 1974) e entre as crianças portadoras do tumor de Wilms é de 2,01: 100 (GREEN 1985). A aniridia ocorre de forma esporádica ou familiar. Sua frequência na população geral é de 1: 53.000 - 1: 56.000 (SHAW et al. 1960; MYRIANTHOPOULOS e CHUNG 1974) e nas crianças portadoras de tumor de Wilms é de 0,92: 100 crianças (GREEN 1985). A síndrome de Beckwith-Wiedmann é caracterizada por macroglossia, onfalocele e macrossomia. Crianças com esta síndrome têm maior incidência de carcinoma de

supra-renal, hepatoblastoma e tumor de Wilms (SOTELO-AVILA e GOOCH 1976; GREEN 1985). Recomenda-se que estas crianças sejam examinadas freqüentemente para detecção precoce do tumor de Wilms, embora ainda não esteja claro qual o melhor método e qual será o intervalo de seguimento. Não se sabe, também, se o resultado será um número maior de estádios precoces (GREEN et al. 1993; CRAFT et al. 1995). FRANCO et al. (1991) num estudo do *Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Tumor de Wilms* (GCBTTW) encontraram uma freqüência de 16 (9%) crianças com alguma malformação congênita, sendo que 13 pacientes tinham malformações do trato geniturinário ou ligadas a anomalias do gene *WT*, como aniridia e hemihipertrofia. Ao contrário do que se esperaria, as crianças com malformações apresentaram uma idade média ao diagnóstico maior que as demais (56,8 meses vs. 44,7 meses). Os autores intuíram que muitos pais pertenciam à classe social mais baixa, com menor nível educacional, e, talvez, esta seja a causa da sua dificuldade, em perceber ou valorizar qualquer outro sintoma em seus filhos. DE CAMARGO et al. (1987) revisaram os casos de tumor de Wilms admitidos no serviço de *Oncologia Pediátrica do Hospital do Câncer de São Paulo*, entre 1970-78 e entre 1979-84. Em 1979 foi iniciada uma campanha de esclarecimento em jornais, revistas, televisão para alertar a população leiga e os profissionais de saúde sobre a importância do diagnóstico precoce e do tratamento em centros de referência. Ao todo, o estudo envolveu 85 pacientes, sendo 50 pacientes do período de 1970-78 e 35 pacientes de 1979-84. Os autores encontraram uma redução dos estádios avançados ao diagnóstico. No primeiro período do estudo, 81% dos pacientes tinham doença em estádios avançados (4 estádios I, 4 estádios II, 12 estádios III,

22 estádios IV e 1 estágio V) e no segundo período este valor caiu para 37% (14 estádios I, 8 estádios II, 11 estádios III e 2 estádios IV), $p < 0,001$. Uma melhora da sobrevida entre os pacientes admitidos no segundo período também foi observada, 83% do 2º período contra 34% do 1º período ($p < 0,001$) quando foram estabelecidos o tratamento multidisciplinar e campanhas educativas para diagnóstico precoce do tumor.

Num estudo em pacientes com retinoblastoma, ERWENNE e FRANCO (1989) avaliaram 153 casos consecutivos de retinoblastoma, admitidos entre 1975-1985 no *Hospital do Câncer de São Paulo*. Mostraram que cerca de 50% dos pacientes admitidos apresentavam doença extra-ocular ao diagnóstico, e que os pais destas crianças não haviam valorizado a presença de leucocoria em seus filhos. O tempo médio de queixa foi de 8,3 meses. Os autores consideraram atraso diagnóstico quando o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi maior que 6 meses. Houve maior incidência de atraso entre os pacientes portadores de retinoblastoma esporádico (não-hereditário), 55 (65,7%) pacientes com retinoblastoma unilateral esporádico tinham tempo de queixa maior que 6 meses contra 25 (39%) pacientes com retinoblastoma hereditário ($p = 0,02$). O risco para doença extra-ocular foi 7 vezes maior entre os pacientes com idade ao diagnóstico superior a 19 meses e 8 vezes maior entre os pacientes com idade ao diagnóstico superior a 24 meses. O tempo de queixa superior a 6 meses, também foi associado ao maior risco de doença extra-ocular. Quando o tempo de queixa variou entre 7 e 12 meses, o risco de doença extra-ocular foi 4,3 vezes maior e quando o tempo de queixa foi superior a 12 meses, o risco de doença extra-ocular foi 8,7 vezes maior. A sobrevida foi menor para os pacientes com estádios

avanzados. Entre os pacientes com retinoblastoma extra-ocular (67 pacientes) a taxa de sobrevida em 3 anos foi de 28,8% enquanto entre os com doença intra-ocular (86 pacientes) foi de 89,4% ($p < 0,001$). Os pacientes com retinoblastoma esporádico e com doença intra-ocular (44 pacientes) tiveram uma taxa de sobrevida em 3 anos em torno de 94%, enquanto aqueles com doença extra-ocular (47 pacientes) tiveram sobrevida de 23% ($p < 0,001$). Os pacientes com retinoblastoma hereditário e com doença intra-ocular (42 pacientes) tiveram uma taxa de sobrevida em 3 anos em torno de 85,3%, enquanto aqueles com doença extra-ocular (20 pacientes) tiveram sobrevida de 39,4% ($p < 0,001$). O tempo de queixa foi fator relevante na sobrevida. Os pacientes com tempo de queixa maior que 6 meses (73 pacientes) tiveram uma sobrevida em 3 anos de 44,3% enquanto que aqueles com tempo de queixa menor que 6 meses tiveram uma sobrevida em 3 anos de 81,5% ($p < 0,001$). ANTONELI (1999), revendo os casos das crianças com retinoblastoma, neste mesmo hospital, admitidas entre 1986 e 1995, mostrou que houve uma redução no tempo médio de queixa destes pacientes, passando de 7,5 meses para 5,3 meses ao longo deste período. Sessenta e oito por cento destes pacientes tinham um tempo de queixa menor que 6 meses, e apresentavam maior porcentagem de tumor intra-ocular quando comparados com pacientes que tinham um tempo maior que 6 meses.

A mais completa casuísta sobre o atraso do diagnóstico do câncer infantil foi descrita por POLLOCK et al. (1991), que estudaram 2665 casos de pacientes portadores de tumor sólido, admitidos nos protocolos do *Pediatric Oncology Group (POG)*, no período de 1982 a 1988. Os autores avaliaram as relações entre o tempo de queixa e o diagnóstico, a idade, o sexo e a raça. O tempo de queixa foi

definido como o intervalo de tempo entre o início do primeiro sintoma e o diagnóstico, mostrando-se diferente entre os vários tipos histológicos. Os maiores tempos de queixa foram observados entre os pacientes com doença de Hodgkin (98 dias) e sarcoma de Ewing (146 dias). Os menores tempos de queixa entre os pacientes com neuroblastoma (38 dias) e LNH (50 dias); $p < 0,001$. A idade influenciou o tempo de atraso em todos os diagnósticos. Quanto maior a idade, maior foi o tempo de atraso. Entre os menores de 1 ano de idade o tempo médio de queixa foi de 15 dias; entre os pacientes com 1 a 4 anos, o tempo médio de queixa foi 24 dias; entre os pacientes com 5 a 9 anos o tempo médio de queixa foi de 29 dias. Na faixa etária entre 10 e 14 anos foi de 38 dias e entre 14 e 29 anos, 65 dias de queixa ($p < 0,001$). Com relação ao sexo, apenas entre os pacientes portadores de LNH e sarcoma de Ewing houve diferença significativa quanto ao tempo médio de duração da queixa. Entre os pacientes portadores de LNH, as meninas apresentaram maior tempo de queixa e entre os portadores de sarcoma de Ewing elas apresentaram menor tempo de queixa. A raça só influenciou o tempo de queixa entre os pacientes com osteossarcoma, onde a raça branca mostrou maior tempo de queixa, quando comparada com a não-branca (60 dias vs. 43 dias, $p = 0,002$). Na análise multivariada, a idade permaneceu um fator independente para o atraso diagnóstico dentre todos os tipo de tumor ($p = 0,05$). O sexo feminino permaneceu como fator de risco para o atraso apenas no linfoma não-Hodgkin ($p = 0,02$) e fator protetor para o atraso nos pacientes com sarcoma de Ewing ($p = 0,02$). A raça branca permaneceu fator de risco para o atraso entre os portadores de osteossarcoma ($p = 0,02$). Os autores explicam estas diferenças na distribuição do tempo de queixa, entre os vários diagnósticos, pela variabilidade

dos sintomas de acordo com a doença de base. Entre os tumores do SNC, ataxia e alteração da marcha foram a queixa principal em 66% dos casos enquanto uma menor proporção apresentou náuseas, vômitos, cefaléia, alterações visuais e ptose palpebral. Os pacientes com neuroblastoma queixavam-se de dor abdominal, massa abdominal (ou de outra localização) e febre. As queixas mais freqüentes entre os pacientes com LNH foram linfadenopatia, massa abdominal e dor abdominal, enquanto mais de 50% dos pacientes com linfoma de Hodgkin queixavam-se apenas de linfadenopatia. Os pacientes com tumor ósseo freqüentemente, queixavam-se de dor óssea e tinham edema no local primário. Entre os pacientes com tumor de Ewing, a dor lombar era freqüente devido ao sítio primário na pelve, enquanto os pacientes com osteossarcoma queixavam-se mais de dor e edema em extremidades. Os autores discutem a influência da localização anatômica do tumor primário sobre o tempo de queixa. Os autores sugeriram a necessidade de aprofundar as investigações para identificar os fatores que influenciaram o tempo que decorreu entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, bem como a sua relação com o estadiamento da doença e prognóstico, especialmente antes de planejar qualquer estratégia de detecção precoce do câncer infantil. FLORES et al. (1986) já haviam sugerido que crianças menores, com tumor do SNC, tenderiam a maiores tempos de queixa, devido à capacidade de acomodação da caixa craniana. Entretanto, o que ocorre é exatamente o oposto: as crianças mais jovens têm seu diagnóstico mais cedo que as mais velhas, talvez por serem mais freqüentemente vistas pelo pediatra. Neste estudo, os sintomas também se mostraram associados com o tempo de queixa, e entre os tumores do SNC, queixas como alteração de marcha e ataxia, imediatamente, sugeriram a

necessidade de investigação. Entretanto, estas queixas também estavam associadas a doença em estágio avançado, ao passo que queixas mais comuns, como cefaléia e vômitos, que tendem a ocorrer em estádios iniciais da doença e também em outras doenças benignas, não suscitaram a necessidade de uma pronta investigação. SAHA et al. (1993) reviram os prontuários de 184 crianças com câncer admitidas no *Royal Hospital for Sick Children*, Edinburgh, no período de 1982-1990. O tempo médio de queixa variou de 2,8 semanas (tumor de Wilms) a 13,3 semanas (tumor do SNC). As crianças com tumor do SNC tiveram um tempo de queixa 2 vezes maior que as crianças com leucemia aguda (13,3 semanas vs. 5 semanas; $p < 0,001$). Os tumores sólidos mostraram diferenças em relação ao tempo de queixa: tumores ósseos (8,4 semanas), tumor de Wilms (5,4 semanas) e linfomas (8,4 semanas) quando comparados com as leucemias agudas (5 semanas), apesar da diferença não ser estatisticamente significativa ($p = 0,06$, $0,04$ e $0,08$ respectivamente). A idade também mostrou correlação com tempo de queixa, onde quanto maior a idade da criança, maior foi o tempo de queixa (0 a 1 ano = 5,5 semanas, 2 a 3 anos = 4,8 semanas, 4 a 5 anos = 6,2 semanas, 6 a 7 anos = 6,6 semanas, 8 a 9 anos = 8,6 semanas, 10 a 11 anos = 12,2 semanas e acima de 12 anos = 12,8 semanas; $p < 0,001$). Entre as leucemias agudas (65), os pacientes com contagem leucocitária $\geq 50.000/\text{mm}^3$ apresentaram um tempo médio de queixa de 3,9 semanas contra 5,3 semanas daqueles com contagem leucocitária inferior. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,7$). Quanto aos tumores sólidos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os estádios quando relacionados com o tempo de queixa. Na análise de sobrevida, apenas o diagnóstico foi fator preditivo de sobrevida livre de eventos.

As crianças com rabdomiossarcoma tiveram um menor tempo de sobrevida em comparação aos demais ($p = 0,005$). O tempo de queixa não se mostrou fator preditivo para o tempo de sobrevida ($p = 0,8$).

RODRIGUES et al. (2000) reviram 2701 prontuários de crianças admitidas no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo entre 1975 e 1990. Os autores encontraram resultados semelhantes aos do estudo de POLLOCK et al. (1991). Quanto maior a idade da criança ao diagnóstico, maior foi o tempo médio de duração da queixa. O tipo histológico também mostrou-se um fator significativo. O maior tempo de duração da queixa foi entre os pacientes portadores da doença de Hodgkin (12,3 meses) e o menor tempo foi encontrado entre os pacientes portadores de tumor de Wilms (2,8 meses). Quando os autores avaliaram a influência do tempo médio de duração da queixa na sobrevida, os autores encontraram diferença significativa entre os portadores de tumor de Wilms, retinoblastoma e linfoma (Hodgkin e LNH). A sobrevida em 5 anos foi menor entre os portadores de tumor de Wilms e retinoblastoma que tinham um tempo médio de queixa superior a 3 meses, sugerindo a influência do tempo sobre a progressão da doença. Entre os pacientes portadores de linfoma, a sobrevida em 5 anos foi menor entre os pacientes que tinham tempo médio de queixa inferior a 3 meses, sugerindo a influência da biologia do tumor sobre a evolução da doença. Talvez fossem tumores mais agressivos, com história de evolução mais rápida. Ao dividir o estudo em períodos, os autores verificaram que houve uma importante redução do tempo médio de duração da queixa ao longo dos mesmos (Figura 1); entretanto, ainda muito aquém do que é descrito na literatura (Tabela 1).

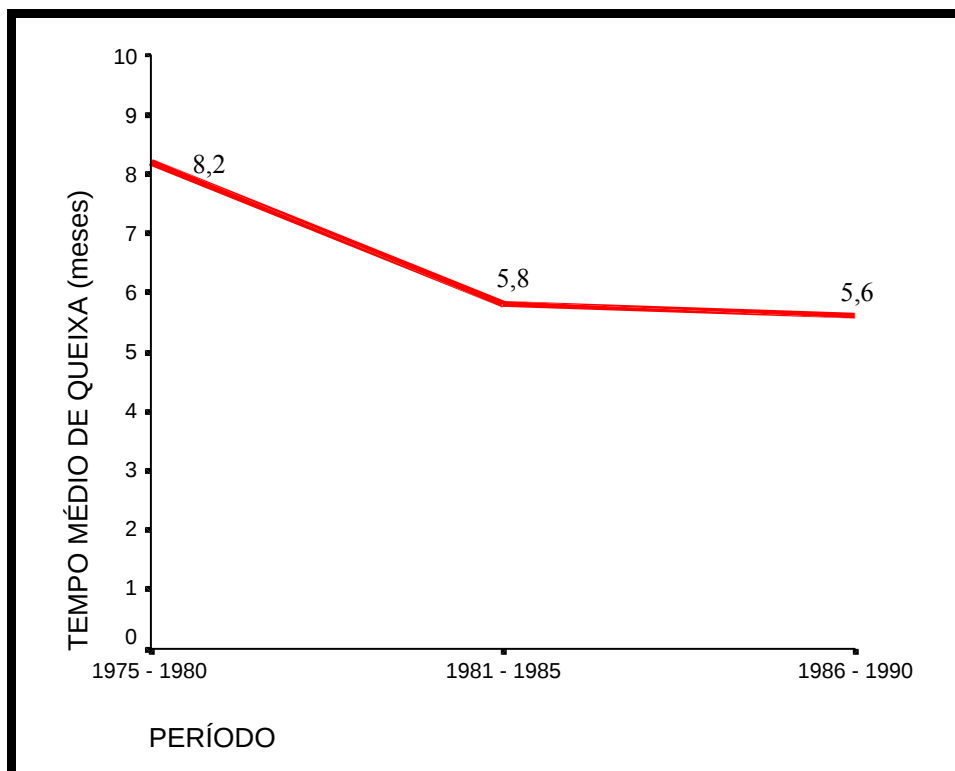


Figura 1 - Distribuição do tempo médio de duração da queixa ao longo dos períodos do estudo.

Tabela 1 - Tempo médio de duração da queixa em diferentes estudos.

DIAGNÓSTICO	TEMPO MÉDIO DE QUEIXA (SEMANAS)			
	Saha et al, 1993. (Edinburgh)	Pratt et al, 1978. (Memphis)	Flores et al, 1986. (Atlanta)	Rodrigues et al, 2000. (Brasil)
Leucemias	5,4	-	4,5	12,0
Linfomas	8,4	10,5	-	27,6
Tumor de Wilms	2,5	-	2,8	11,4
Neuroblastoma	5,3	5,4	-	18,6
Tumor do SNC	13,0	9,4	26,0	34,3
Tumores ósseos	8,4	11,5 – 20,8	-	20,7
Sarcomas de partes moles	6,6	-	-	35,3

FAJARDO-GUTIERREZ et al. (2002) revisando 4.940 prontuários de pacientes pediátricos atendidos em 6 hospitais no México, descreveram os fatores envolvidos com o processo diagnóstico do câncer infantil em seu país. O atraso diagnóstico foi definido por consenso entre os pesquisadores, como um tempo de queixa superior a 1 mês. O tempo de queixa variou de 1 a 5 meses, sendo o menor tempo entre as leucemias (mediana = 1 mês) e o maior tempo entre os linfomas de Hodgkin, retinoblastomas e outras neoplasias não-especificadas (mediana = 5 meses). Os autores consideraram que não houve atraso do diagnóstico das leucemias. O risco para o atraso diagnóstico foi avaliado em comparação com as leucemias. Os tumores que apresentaram menor *odds ratio* foram os tumores renais (OR = 1,6; IC 1,2-2,1), tumores de células germinativas (OR = 1,7; IC 1,3-2,3), tumores hepáticos (OR = 1,8; IC 1,1-3,0) e linfoma não-Hodgkin (OR = 1,8; IC 1,4-2,3) e os maiores *odds ratio* foram verificados entre os carcinomas (OR = 4,7; IC 2,5-8,9), tumores ósseos (OR = 5,4; IC 1,9-7,5) e doença de Hodgkin (OR = 7,0; IC 5,3-9,3). O risco de atraso mostrou correlação com a idade ao

diagnóstico, onde quanto maior a idade, maior o risco; sendo o máximo risco alcançado entre aqueles com idade entre 10 e 14 anos (OR = 1,8; IC 1,4-2,3). O baixo nível educacional dos pais (menos de 5 anos de estudo) também foi fator de risco para o atraso (para os pais: OR = 1,4; IC 1,1-1,8 e para as mães: OR = 1,5; IC 1,2-2,1). Os pacientes que não possuíam seguro saúde também apresentaram maior risco de atraso diagnóstico (OR = 1,3; IC 1,1-1,4). Com relação à distância da cidade de origem do paciente para o centro de referência, pacientes procedentes de estados mais distantes da Cidade do México tiveram maior risco de atraso diagnóstico (OR = 1,5; IC 1,4-1,8). Os autores sugerem algumas medidas para melhoria da detecção precoce do câncer infantil, principalmente nos países em desenvolvimento tais como:

- a. campanhas públicas para alertar a população sobre a necessidade de consultas médicas periódicas enfatizando a busca de neoplasias durante estas consultas;
- b. programas de educação continuada para médico de família e pediatras gerais alertando-os sobre os sinais e sintomas do câncer infantil;
- c. aumentar a comunicação entre os centros primários e terciários de saúde.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram pesquisados todos os pacientes admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, no período de 01 de janeiro 1991 até 30 de abril de 2002 com idade entre 0 e 18 anos e diagnóstico de neoplasia maligna.

4.2 MÉTODOS

a) Período de Janeiro de 1991 a Junho de 2000

Constou de um Estudo de Coorte Retrospectivo através da revisão dos prontuários de 1991 a Junho de 2000. Preencheu-se uma ficha com os dados sobre o paciente e sua doença.

Neste período foram localizados os prontuários de 1808 pacientes.

b) Período de Julho de 2000 a Abril de 2002

Constou de um Estudo de Coorte Prospectivo, com análise da história clínica e socioeconômica do paciente através de entrevista com os familiares, por ocasião da admissão no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo.

Foram realizadas 273 entrevistas, no período de 01/ 07/ 2000 a 30/ 04/ 2002 (devido ao fechamento temporário do atendimento pelo Sistema Único de Saúde, houve uma acentuada redução de casos novos por mês).

4.2.1 Estratégia de processamento e análise dos dados

Para registro e arquivo das informações coletadas, bem como para a análise estatística, foi criado um banco de dados específico, utilizando-se o programa estatístico SPSS 10.0 for Windows.

4.2.2 Variáveis estudadas

As variáveis do estudo de coorte retrospectivo foram obtidas pelo preenchimento de uma ficha clínica, preenchida pela pesquisadora através de revisão dos prontuários médicos dos pacientes portadores de neoplasias malignas admitidos no período de 01 de janeiro de 1991 a 30 de junho de 2000.

As variáveis do estudo de coorte prospectivo foram obtidas através do preenchimento de uma ficha clínica pela pesquisadora e pelos médicos residentes do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, por meio de entrevista com os responsáveis pela criança no ato da admissão no Hospital, no período de 01 de julho de 2000 a 30 de abril de 2002.

4.2.3 Fichas clínicas:

a) Informações gerais do paciente

Neste item coletamos informações sobre a procedência do paciente, idade, sexo e raça.

b) História clínica

Coletamos informações sobre o primeiro sintoma que fez a família procurar um médico, quanto tempo decorreu entre o início do sintoma e o diagnóstico, biópsia prévia, tratamento prévio (cirurgia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia), diagnóstico e estágio. Na entrevista do estudo prospectivo perguntamos:

- a.** Quem foi a primeira pessoa a perceber o sintoma (pai/mãe, paciente, babá, professora, pediatra, etc) ?
- b.** Qual foi o número de consultas pela queixa?
- c.** Qual foi o número de médicos consultados?
- d.** Houve internações anteriores ao diagnóstico de câncer? Qual o seu motivo?
- e.** O paciente recebeu algum tratamento não-oncológico prévio?
- f.** Quem os encaminhou ao centro de referência?

c) História sócio-econômica

Coletada apenas na entrevista realizada no estudo prospectivo. Perguntamos se a criança possui seguro saúde, o grau de escolaridade dos pais, número de irmãos, número de cômodos na casa onde vive a criança, número de habitantes na casa onde mora a criança, renda mensal da família (em reais) e consumo mensal de energia elétrica (em Kw).

4.2.4 Definição das variáveis

a) Variáveis sócio-demográficas

Idade

Para as análises, os pacientes foram classificados segundo a idade nos seguintes grupos:

0 ┤ 24 meses = lactentes

25 ┤ 84 meses = pré-escolares

85 ┤ 144 meses = escolares

145 ┤ 216 meses = adolescentes

Procedência

A procedência dos pacientes foi definida pelo estado do Brasil, procurando-se saber a localização regional destes pacientes anterior a sua vinda para o Hospital do Câncer de São Paulo, sendo agrupados por regiões geográficas: Sul, Sudeste, Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

Sexo

Masculino e feminino

Raça

Branca ou não-branca

Seguro Saúde

Os pacientes foram categorizados em portadores de seguro saúde ou beneficiários do SUS (Sistema Unificado de Saúde).

Nível de escolaridade dos pais

Os pais (pai e mãe) dos pacientes foram agrupados conforme os seguintes níveis de escolaridade: analfabeto ou 1º grau menor, 1º grau maior, 2º grau e nível universitário.

Número de irmãos do paciente

O número de irmãos dos pacientes foi agrupado da seguinte forma: 0, 1, 2, 3 e ≥ 4 irmãos.

Número de cômodos da casa onde vive o paciente

O número de cômodos na casa onde vive o paciente.

Número de habitantes na mesma casa que o paciente

O número de habitantes na mesma casa onde vive o paciente.

Renda familiar

A renda mensal familiar foi estabelecida em reais.

Consumo mensal de energia elétrica pela família

O consumo mensal de energia elétrica pela família do paciente foi estabelecido em Kw.

b) Variáveis clínicas

Diagnóstico

As doenças foram classificadas segundo a Classificação Internacional do Câncer Infantil segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (KRAMAROVA e STILLER 1996) (Quadro 1, página 49).

Estadiamento

a) Leucemias

O estadiamento da leucemia linfóide aguda (LLA) foi estabelecido conforme os protocolos brasileiros para tratamento de LLA. Para os pacientes admitidos entre 1991 – 1998 foram utilizados os critérios de risco para recaída do Grupo Brasileiro para Tratamento das Leucemias na Infância (GBTLI-93*), e para os pacientes admitidos após 1998 foi utilizado o GBTLI-99**.

Segundo o GBTLI-93*, as LLA foram classificadas em alto risco para recaída (AR) quando, ao diagnóstico, apresentavam uma das seguintes características: idade < 1 ano ou ≥ 10 anos, contagem leucocitária $\geq 50.000/\text{mm}^3$, infiltração do sistema nervoso central (SNC) e imunofenótipo T. Foram considerados baixo risco para recaída (BR) todos aqueles que não preenchiam estes critérios.

Segundo o GBTLI-99**, as LLA foram considerados AR, quando ao diagnóstico, apresentavam idade < 1 ano ou ≥ 9 anos, contagem leucocitária $\geq 50.000/\text{mm}^3$, contagem leucocitária $\geq 50.000/\text{mm}^3$ no D7 da indução, presença de blastos leucêmicos em sangue periférico no D14 e/ou medula óssea com $> 25\%$ de blastos no D14, medula óssea com $> 5\%$ de blastos no D28 ou presença de blastos no líquido do D14. Foram considerados baixo risco para recaída (BR) todos aqueles que não preenchiam estes critérios.

As leucemias mielóides (agudas ou crônicas) foram consideradas não-avaliáveis quanto ao estadiamento, pois não existem critérios de risco para recaída estabelecidos para este grupo diagnóstico.

b) Linfoma não-Hodgkin

Os linfomas não-Hodgkin foram estadiados segundo o estadiamento de MURPHY (1980) (ANEXO 2).

Em seguida foram agrupados em localizado (Estádio I e II de Murphy), avançado (estádio III) e metastático (estádio IV).

c) Doença de Hodgkin

Os pacientes portadores da doença de Hodgkin foram estadiados segundo o estadiamento de Ann Harbor (CARBONE et al. 1971) (ANEXO 3).

Em seguida foram agrupados em localizado (estádio I e II de Ann Harbor), avançado (estádio III) e metastático (estádio IV).

d) Tumor de Wilms

Os pacientes portadores de tumor de Wilms foram estadiados segundo o NWTSG-III (D'ANGIO et al. 1989) (ANEXO 4).

Em seguida foram agrupados em localizado (estádio I, II e V do NWTSG), avançado (estádio III) e metastático (estádio IV).

e) Neuroblastoma

Os pacientes portadores de neuroblastoma foram estadiados segundo o estadiamento de EVANS et al. (1990) (ANEXO 5).

Em seguida foram agrupados em localizado (estádio I, II e IV-S de Evans), avançado (estádio III) e metastático (estádio IV).

* Protocolo terapêutico GBTLI LLA-93 para a leucemia linfóide aguda na infância. [Mimeografado]

** GBTLI LLA-99. Protocolo de tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças. [Mimeografado].

f) Tumores do SNC

Foram estadiados segundo a ressecabilidade cirúrgica em: ressecção total (sem tumor residual no controle tomográfico pós-operatório), ressecção quase total ($\geq 90\%$), subtotal (> 50 e $< 90\%$), parcial (> 10 e $\leq 50\%$) e biópsia/irressecável ($\leq 10\%$). Em seguida foram agrupados em localizado (ressecção total ou quase total), avançado (ressecção subtotal, parcial ou irressecável/biópsia) e metastático (doença à distância: medula óssea, osso, líquido).

g) Osteossarcoma

Os pacientes portadores de osteossarcoma foram estadiados segundo o TNM (SOBIN e WITTEKIND 1998) (ANEXO 6).

Em seguida foram agrupados em localizado (T1, N0 e M0), avançado (T2, qualquer N e M0) e metastático (M1).

h) Tumores da família Ewing

Os pacientes portadores de tumores da família Ewing (tumor de Ewing ou tumor neuroectodérmico primitivo) foram estadiados segundo o TNM (SOBIN e WITTEKIND 1998) (ANEXO 7).

Em seguida foram agrupados em localizado (T1, N0 e M0), avançado (T2, qualquer N e M0) e metastático (M1).

i) Sarcomas de partes moles

Os pacientes portadores de sarcomas de partes moles foram estadiados segundo o TNM (SOBIN e WITTEKIND 1998) (ANEXO 8).

Em seguida foram agrupados em localizado (estádio I e II), avançado (III) e metastático (IV).

j) Retinoblastoma

No caso dos tumores intra - oculares, foi utilizada a classificação de Reese-Ellsworth (REESE 1976) (ANEXO 9).

Para os tumores extra - oculares foi utilizada a classificação proposta pelo CCSG - 962 (WOLFF et al. 1978) (ANEXO 10).

Após o estadiamento em intra ou extra - ocular, foram agrupados em localizado (intra - oculares), avançado (extra - ocular Classe I, II e III) e metastático (extra - ocular Classe IV e V).

Quadro 1 - Classificação internacional do Câncer Infantil segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC).

GRUPO DIAGNÓSTICO	MORFOLOGIA
I – LEUCEMIAS	a) Leucemia Linfóide b) Leucemia aguda não linfóide c) Leucemia mielóide crônica d) Outras leucemias específicas e) Leucemias inespecíficas
II – LINFOMAS E NEOPLASIAS RETICULOENDOTELIAIS	a) Doença de Hodgkin b) Linfoma não-Hodgkin c) Linfoma de Burkitt d) Neoplasias linforeticulares mistas e) Linfomas inespecíficos
III – NEOPLASIAS DO SNC E NEOPLASIAS INTRACRANIAIS E INTRAESPINHAIS MISTAS	a) Ependimoma b) Astrocitoma c) Tumor neuroectodérmico primitivo d) Outros gliomas e) Outras neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinhais f) Neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinhais
IV – TUMORES DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO	a) Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma b) Outros tumores do Sistema Nervoso Simpático
V – RETINOBLASTOMA	
VI – TUMORES RENAIIS	a) Tumor de Wilms, tumor rabdóide e sarcoma de células claras b) Carcinoma renal
VII – TUMORES HEPÁTICOS	a) Hepatoblastoma b) Carcinoma hepático c) Tumores hepáticos malignos inespecíficos
VIII – TUMORES ÓSSEOS MALIGNOS	a) Osteossarcoma b) Condrossarcoma c) Sarcoma de Ewing d) Outros tumores ósseos malignos específicos e) Tumores ósseos malignos inespecíficos
IX – SARCOMAS DE PARTES MOLES	a) Rabdomiossarcoma e sarcoma embrionário b) Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas c) Sarcoma de Kaposi d) Outros sarcomas de partes moles específicos e) Sarcomas de partes moles inespecíficos
X – NEOPLASIAS DE CÉLULAS GERMINATIVAS, TROFOBLÁSTICAS E GONADAIS	a) Tumores de células germinativas intracraniais e intraespinhais b) Tumores de células germinativas não gonadais inespecíficos c) Tumores de células germinativas gonadais d) Carcinomas gonadais e) Outros tumores malignos gonadais inespecíficos
XI – CARCINOMAS E OUTRAS NEOPLASIAS EPITELIAIS MALIGNAS	a) Carcinoma de adrenal b) Carcinoma de tireóide c) Carcinoma de rinofaringe d) Melanoma maligno e) Carcinoma de pele f) Outros carcinomas inespecíficos
XII – OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS INESPECÍFICAS	a) Outros tumores malignos específicos b) Outros tumores malignos inespecíficos

Queixa

Definida como o primeiro sintoma notado pela mãe/ pai, paciente, cuidadores da criança, etc, e que os levou ao médico: febre, cefaléia, dor abdominal, dor óssea, dor outra, anorexia, perda de peso, náuseas/vômitos, diarreia, constipação, palidez/anemia, petéquias/equimoses, sangramentos, hematúria, estrabismo, leucocoria, irritabilidade, convulsão, déficit neurológico, dispnéia, tosse, otorreia, adenopatia, tumoração, outras.

Tempo de duração da queixa

O tempo de duração da queixa foi avaliado em meses.

Quem notou o primeiro sintoma

Por quem foi visto o primeiro sintoma: paciente, pai/mãe, babá, professora, pediatra, especialista, outro.

Internações anteriores

Se houve internação anterior ou não (após o início da doença).

Causa da internação anterior

O motivo pelo qual o paciente foi internado após o início da doença: febre, cefaléia, dor abdominal, dor óssea, dor outra, anorexia, perda de peso, náuseas/vômitos, diarreia, constipação, palidez/anemia, petéquias/equimoses, sangramentos, hematúria, estrabismo, leucocoria, irritabilidade, convulsão, déficit neurológico, dispnéia, tosse, otorreia, adenopatia, tumoração, outras.

Número de consultas anteriores pela queixa

Quantas consultas foram realizadas até o estabelecimento do diagnóstico.

Número de médicos anteriores pela queixa

Quantos foram os médicos consultados até o estabelecimento do diagnóstico.

Tratamento não-oncológico prévio

Se o paciente recebeu ou não, algum tipo de medicação após ter procurado o médico pela queixa: analgésicos/antinflamatórios, antibióticos, hidratação, hemotransfusão, tratamento para constipação intestinal (laxativos, enemas, etc), tratamento oftalmológico (óculos, tampão ocular, etc), anti-anêmicos (ferro, vitamina), anticonvulsivantes, gesso, cirurgia, corticóide.

Tratamento oncológico prévio

Se o paciente recebeu ou não, algum tipo de tratamento oncológico prévio: cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia.

Encaminhamento

Nesta variável foi avaliado quem encaminhou o paciente ao Hospital do Câncer de São Paulo: pediatra, neurocirurgião, neuropediatra, oftalmologista, hematologista, cirurgião pediátrico, família, convênio, ginecologista, ortopedista, clínico geral, oncologista clínico, dentista, oncologista pediátrico, cirurgião oncológico, otorrinolaringologista, cirurgião geral, urologista, outros.

FICHA CLÍNICA DO ESTUDO RETROSPECTIVO:

CASO: _____

1 RG _____

2 NOME: _____

3 DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

4 DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____

5 SEXO: []

masculino (0) feminino (1)

6 RAÇA: []

branco (0) não-branco (1)

7 PROCEDÊNCIA: _____

8 QUEIXA: []

febre (1) cefaléia (2) dor abdominal (3) dor óssea (4) perda de peso (5)
 irritabilidade (6) problemas visuais (7) tumoração (8)
 dificuldade respiratória (9) adenopatia (10) náusea/ vômitos (11)
 diarreia (12) anemia (13) falta de apetite (14) sangramento (15)
 petéquias/equimoses (16) hematúria (17) convulsões (18) outras (19).

9 TEMPO DE QUEIXA _____ meses

10 DIAGNÓSTICO: []

LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA (1)

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (2)

LINFOMA NÃO-HODGKIN (3)

LINFOMA DE HODGKIN (4)

TUMOR DE WILMS (5)

NEUROBLASTOMA (6)

TUMOR DO SNC (7)

OSTEOSSARCOMA (8)

TUMOR DA FAMÍLIA EWING (9)

SARCOMA DE PARTES MOLES (10)

RETINOBLASTOMA (11)

OUTROS (12)

11 ESTÁDIO: []

não-avaliável (0) localizado (1) avançado (2) metastático (3)

12 TRATAMENTO PRÉVIO: []

não (0) sim (1)

cirurgia (2)

biópsia (3)

- radioterapia (4)
 quimioterapia (5)
- 13 ESTADO ATUAL: ☐ ☐
 vivo sem doença (1) vivo com doença (2) óbito por doença (3) óbito por outra
 causa (4) perdido de seguimento (5)
- 14 DATA DA ÚLTIMA CONSULTA: ____/____/____

FICHA CLÍNICA DO ESTUDO PROSPECTIVO:

- CASO _____
- 1- RG _____
- 2- NOME: _____
- 3- DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
- 4- DATA DE ENTRADA: ____/____/____
- 5- SEXO: MASC (1) FEM (2) ☐ ☐
- 6- RAÇA: BRANCA (1) NÃO-BRANCA (2) ☐ ☐
- 7- NATURALIDADE _____
- 8- PROCEDÊNCIA _____
- 9- QUEIXA: ☐ ☐
 febre(1) cefaléia(2) dor abdominal(3) dor óssea(4) dor outra(5) _____ anorexia(6)
 perda de peso(7) náuseas/vômitos(8) diarreia(9) constipação(10) palidez/anemia(11)
 petéquias/equimoses(12) sangramentos(13) hematúria(14) estrabismo(15) leucocoria(16)
 irritabilidade(17) convulsão(18) déficit neurológico(19) dispnéia(20) tosse(21)
 otorreia(22) adenopatia (23) tumoração(24) _____ outras(25) _____
- 10- TEMPO DE QUEIXA: _____ ☐ ☐
- 11- PRIMEIRO SINTOMA VISTO POR: ☐ ☐
 mãe/pai(1) babá(2) professora/creche(3) pediatra(4) especialista(5) _____
 outro(6) _____
- 12- INTERNAÇÕES ANTERIORES AO DIAGNÓSTICO: ☐ ☐
 não (1) sim (2) causa _____
 data _____
- 13- Nº DE CONSULTAS ANTERIORES (PELA QUEIXA) _____
- 14- Nº DE MÉDICOS ANTERIORES (PELA QUEIXA) _____
- 15- TRATAMENTO PRÉVIO: ☐ ☐
 1- NÃO 2- BIÓPSIA 3- CIRURGIA 4- QUIMIOTERAPIA 5- RXt
- 16- QUEM ENCAMINHOU AO CENTRO DE REFERÊNCIA _____

- 17- DIAGNÓSTICO: []
- | | |
|---------------------------|------|
| LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA | (1) |
| LEUCEMIA MIELÓIDE | (2) |
| LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA | (3) |
| LINFOMA NÃO-HODGKIN | (4) |
| LINFOMA DE HODGKIN | (5) |
| TUMOR DE WILMS | (6) |
| NEUROBLASTOMA | (7) |
| TUMOR DO SNC | (8) |
| OSTEOSSARCOMA | (9) |
| SARCOMA DE EWING | (10) |
| SARCOMAS DE PARTES MOLES | (11) |
| RETINOBLASTOMA | (12) |
| OUTROS | (13) |
- 18-ESTÁDIO: _____
- 19-SEGURO SAÚDE: SIM (1) NÃO (2) []
- 20-ESCOLARIDADE DO PAI: []
- analfabeto(1) 1º grau menor(2) 1º grau maior(3) 2º grau(4) universitário(5)
- 21-ESCOLARIDADE DA MÃE: []
- 22-Nº DE IRMÃOS: []
- 23-Nº DE CÔMODOS DA CASA ONDE MORA A CRIANÇA: []
- 24-Nº DE PESSOAS QUE MORAM NA MESMA CASA QUE A CRIANÇA: []
- 25-RENDIA FAMILIAR (SOLICITAR 1 CONTA DE LUZ RECENTE): []
- VALOR EM REAIS: _____
- 26-ESTADO ATUAL: []
- vivo sem doença (1) vivo com doença (2) óbito por doença(3)
- óbito por outra causa(4) perdido de seguimento(5)
- 27- DATA DA ÚLTIMA CONSULTA: ____/____/____

4.2.5 Métodos de análise estatística

A Métodos de análise estatística do estudo de coorte retrospectivo (período de 1991 a 2000)

A estatística descritiva foi utilizada para a obtenção das frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão. Para avaliar a relação entre o diagnóstico e as características clínicas e demográficas, foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

A comparação entre os tempos médios de duração da queixa e os diversos fatores em estudo foi realizada para cada tipo de doença, através do teste t-Student (quando a variável tinha 2 categorias) ou da análise de variância a um fator (quando a variável tinha 3 ou mais categorias). As comparações múltiplas foram feitas através do teste de Tukey-HSD (*honest significant differences*) e a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

A análise múltipla dos fatores foi feita pela análise de regressão linear, tendo o tempo de queixa como variável dependente e as demais características (procedência, idade, sexo, raça, diagnóstico e estágio) como variáveis independentes (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

Uma segunda análise foi realizada avaliando o tempo de duração da queixa como variável dicotômica. Para cada diagnóstico foi feita a curva ROC e escolhido o ponto de corte que obtivesse a melhor sensibilidade e especificidade para o óbito (Tabela 2) (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

Tabela 2 - Ponto de corte da curva ROC segundo cada diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	PONTO DE CORTE (tempo em meses)	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
LLA	0,90	0,59	0,46
LMA	0,70	0,47	0,36
LNH	0,87	0,62	0,36
Hodgkin	2,50	0,57	0,32
Tumor de Wilms	0,87	0,66	0,40
Neuroblastoma	1,16	0,55	0,47
Tumor do SNC	2,50	0,47	0,46
Osteossarcoma	2,25	0,60	0,48
Sarcoma de Ewing	2,50	0,76	0,38
Sarcoma de PM ▲	2,50	0,54	0,41
Retinoblastoma	6,50	0,51	0,76

▲ Sarcoma de partes moles.

Após obtermos os pontos de corte da curva ROC estabelecemos valores aproximados dos pontos de corte para as doenças: 1 mês para leucemias e linfoma não-Hodgkin; 3,0 meses para tumor de Wilms, neuroblastoma, doença de Hodgkin, tumor do SNC, osteossarcoma, tumor da família Ewing e sarcoma de partes moles e 6,0 meses para retinoblastoma. A partir daí foi criada a variável atraso, sendo considerado não atraso (=0) até o ponto de corte e atraso (=1) acima do ponto de corte.

Para cada diagnóstico foi feita análise de regressão logística univariada e múltipla tendo como variável dependente o atraso. A significância do modelo foi avaliada pelo teste de HOSMER e LEMESHOW (1989).

Avaliou-se, também, se o atraso foi fator prognóstico para o óbito, segundo o diagnóstico pelo método de KAPLAN e MEIER (1958).

Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%.

B Métodos de análise estatística do estudo de coorte prospectivo (período de Julho de 2000 a Abril de 2002)

A estatística descritiva foi utilizada para a obtenção das frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão. Para avaliar a relação entre o diagnóstico e as características clínicas e demográficas, foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

A comparação entre os tempos médios de duração da queixa e os diversos fatores estudados, foi realizada para cada tipo de doença, através do teste t-Student ou Mann – Whitney e através da análise de variância a um fator ou do teste de Kruskal - Wallis (GOODMAN e KRUSKAL 1954). As comparações múltiplas foram feitas através do teste de Tukey-HSD (*honest significant differences*) e a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

A análise múltipla dos fatores foi feita pela análise de regressão linear, tendo o tempo de queixa como variável dependente e as demais características (idade, sexo, raça, diagnóstico, sintomas, número de consultas, número de médicos consultados, quem encaminhou o paciente ao centro de referência em câncer, tratamento sintomático prévio, seguro saúde, renda familiar e escolaridade dos pais) como variáveis independentes (DAWSON-SANDERS e TRAPP 1994).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

O presente estudo foi dividido em dois períodos, um estudo retrospectivo, de 1991 a Junho de 2000 e um estudo prospectivo de Julho de 2000 a Abril de 2002. No estudo retrospectivo foram analisados 1808 casos e no estudo prospectivo 273 casos (Tabela 3).

Tabela 3 - Número e percentual de casos por período do estudo.

PERÍODO	ANO	N	%
Retrospectivo	1991 – 1993	602	33,3
	1994 – 1996	602	33,3
	1997 – Junho/ 2000	604	33,4
	Total	1808	100,0
Prospectivo	Julho/ 2000 – Abril/ 2002	273	100,0

5.1 RESULTADOS DO ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

5.1.1 Dados sócio-demográficos

A idade ao diagnóstico variou de 0 a 216 meses, com média de 86,6 meses, mediana de 71,2 meses e desvio padrão 63,4 meses. A distribuição por grupos etários foi a seguinte: 449 (24,8%) entre 0 e 23 meses, 559 (30,9%) entre 24 e 84 meses, 353 (19,5%) entre 85 e 143 meses e 447 (24,8%) entre 144 e 216 meses (Tabela 4).

Novecentos e oitenta e cinco (54,5%) pacientes eram do sexo masculino e oitocentos e vinte e três (45,5%) eram do sexo feminino. De acordo com a raça, 1408 (78%) pacientes eram da raça branca e 400 (22%) eram de raça não-branca (Tabela 4).

Em relação à procedência dos pacientes, 1402 (77,5%) eram procedentes da região Sudeste, 204 (11,3%) do Nordeste, 99 (5,5%) do Centro-Oeste, 55 (3,0%) do Norte e 48 (2,7%) do Sul (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência de casos de acordo com os dados sócio-demográficos:

VARIÁVEL	N	%
IDADE (meses)		
0├ 24	449	24,8
24├ 85	559	30,9
85├ 144	353	19,5
144├ 216	447	24,8
SEXO		
Masculino	985	54,5
Feminino	823	45,5
RAÇA		
Branca	1408	78,0
Não-branca	400	22,0
PROCEDÊNCIA		
Sudeste	1402	77,5
Nordeste	204	11,3
Norte	55	3,0
Centro – oeste	99	5,5
Sul	48	2,7
Total	1808	100,0

5.1.2 Dados relacionados com o diagnóstico

a) Diagnóstico

As neoplasias mais frequentes foram: retinoblastoma (18,1%), leucemias agudas (14,2%), sarcomas de partes moles (10,3%) e tumores

do sistema nervoso central (10,0%). Setenta e oito por cento das leucemias eram LLA e vinte e dois por cento eram LMA (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência de casos de acordo com o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	N	%
Retinoblastoma	327	18,1
LLA	199	11,0
Sarcomas de partes moles	187	10,3
Tumor do SNC	179	10,0
Osteossarcoma	165	9,0
LNH	150	8,3
Tumor de Wilms	94	5,2
Família Ewing	94	5,2
D. de Hodgkin	93	5,1
Neuroblastoma	89	5,0
LMA	57	3,2
Outros	174	9,6
Total	1808	100,0

b) Extensão da doença

Os tumores sólidos correspondiam a 1552 casos, dos quais 792 (51,0%) tinham doença com extensão localizada, 499(32,2%) com extensão avançada e 261(16,8%) com extensão metastática ao diagnóstico (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência de casos de acordo com a extensão da doença (tumores sólidos).

Extensão	N	%
Localizada	792	51,0
Avançada	499	32,2
Metastática	261	16,8
Total	1552	100,0

Entre as LLA, em relação aos critérios de risco para recaída, 142 (71,4%) eram de alto risco (idade ao diagnóstico ≤ 1 ou ≥ 10 anos, contagem leucocitária $\geq 50.000/\text{mm}^3$ e/ou envolvimento do SNC e 28,6% eram de baixo risco (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência das LLA de acordo com o grupo de risco.

GRUPO DE RISCO	N	%
Baixo risco	57	28,6
Alto risco	142	71,4
Total	199	100,0

A Associação do diagnóstico com os dados sócio-demográficos e com a extensão da doença:

a) Tumores sólidos

Entre os tumores sólidos houve um predomínio das faixas etárias lactente e pré-escolar entre os pacientes portadores de tumor de Wilms, neuroblastoma e retinoblastoma. As faixas etárias escolar e adolescente predominaram entre os portadores da doença de Hodgkin, osteossarcoma e tumores da família Ewing.

Com relação ao sexo houve uma discreta predominância do sexo masculino sobre o feminino para todos os tipos de tumores, com exceção dos pacientes portadores de tumor de Wilms, tumor do SNC e sarcoma de partes moles. Houve um predomínio da raça branca em todos os tipos de tumores.

Quanto à extensão da doença, o estágio localizado foi mais freqüente entre os portadores da doença de Hodgkin, osteossarcoma, sarcoma de partes moles e retinoblastoma. O estágio avançado foi mais freqüente entre os portadores de LNH e tumor do SNC. O estágio metastático predominou entre os portadores de neuroblastoma (Tabela 8).

Tabela 8 - Características da população (N) em estudo de acordo com o diagnóstico (tumores sólidos).

CARACTERÍSTICA	DIAGNÓSTICO										TOTAL		p
	LNH	HODGKIN	WILMS	NB	SNC	OSTEO	EWING	SPM	RETINO	OUTROS	(N)	(%)	
IDADE (meses)													
0 ∓ 24	5	-	28	41	25	-	2	35	220	43	399	25,7	< 0,001
25 ∓ 84	65	18	52	35	68	11	13	58	101	28	449	28,9	
85 ∓ 144	36	34	14	10	57	39	30	43	5	30	298	19,2	
144 ∓ 216	44	41	-	3	29	115	49	51	1	73	406	26,2	
SEXO													
Masculino	99	62	45	57	91	92	55	96	171	72	840	54,1	< 0,001
Feminino	51	31	49	32	88	73	39	91	156	102	712	45,9	
RAÇA													
Branco	113	83	67	74	144	117	76	148	263	131	1216	78,4	0,025
Não - branco	37	10	27	15	35	48	18	39	64	43	336	21,6	
ESTADIO													
Localizado	25	46	45	15	67	112	39	92	269	82	792	51,0	< 0,001
Avançado	107	24	30	24	108	15	25	69	42	55	499	32,2	
Metastático	18	23	19	50	24	38	30	26	16	37	261	16,8	
TOTAL	150	93	94	89	179	165	94	187	327	174	1552	100,0	

HODGKIN = doença de Hodgkin; WILMS = tumor de Wilms; NB = neuroblastoma ; OSTEO = osteossarcoma; Ewing = tumor da família Ewing; SPM = sarcoma de partes moles; RETINO = retinoblastoma; OUTROS = carcima de supra-renal, hepatocarcinoma, carcinoma de tiróide, carcinoma de rinofaringe, hepatoblastoma, tumor de células germinativas, etc.

b) Leucemias

Entre as LLA houve um predomínio da faixa etária pré-escolar. Entre as LMA a distribuição entre as faixas etárias foi homogênea. Quanto ao sexo houve um discreto predomínio do sexo masculino entre as LLA. A raça branca predominou entre as LLA e LMA, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos. Entre as LLA houve predomínio de pacientes com critérios de alto risco para recaída (Tabela 9)

Tabela 9 - Características da população (N e %) de acordo com o diagnóstico (leucemias).

CRACTERÍSTICAS	DIAGNÓSTICO				p
	LLA		LMA		
	N	%	N	%	
IDADE (meses)					
0┤ 24	33	16,6	17	29,8	0,007
24┤ 85	95	47,7	15	26,3	
85┤ 144	44	22,1	11	19,3	
144┤ 216	27	13,6	14	24,6	
SEXO					
Masculino	115	57,8	30	52,6	0,488
Feminino	84	42,2	27	47,4	
RAÇA					
Branco	152	76,4	40	70,2	0,340
Não – branco	47	23,6	17	29,8	
Total	199	100,0	57	100,0	
Estádio					
Não – avaliável	-	-	57	100,0	< 0,001
Alto risco	142	71,4	-	-	
Baixo risco	57	28,6	-	-	
TOTAL	199	100,0	57	100,0	

5.1.3 Dados relacionados com a queixa

a) Queixas mais freqüentes:

A queixa tumoração foi a mais freqüente (19,0%), seguida por leucocoria (14,4%), dor óssea (13,0%), adenopatia (8,0%), dor abdominal (7,6%) e febre (6,5%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Freqüência de queixas.

QUEIXA	N	%
Tumor	342	19,0
Leucocoria	261	14,4
Dor óssea	232	13,0
Adenopatia	141	7,8
Dor abdominal	138	7,6
Febre	117	6,5
Cefaléia	94	5,2
Distensão abdominal	70	3,9
Anemia	56	3,0
Estrabismo	44	2,4
Dificuldade respiratória	40	2,2
Ataxia	25	1,4
Dor outra	24	1,3
Equimoses	21	1,1
Vômitos	20	1,1
Hematúria	14	0,7
Sangramento	12	0,6
Dor torácica	12	0,6
Astenia	10	0,5
Perda de peso	7	0,4
Falta de apetite	5	0,3
Convulsão	6	0,3
Irritabilidade	4	0,2
Diarréia	3	0,2
Nistagmo	4	0,2
Sonolência	3	0,2
Diplopia	1	0,1
Outras	104	5,8
Total	1808	100,0

b) Associação das queixas com o diagnóstico:

Entre as leucemias, as queixas mais frequentes foram febre (28,0%) e anemia (19,0%). Nos linfomas não-Hodgkin (LNH), dor abdominal e adenopatia corresponderam a 28,0% e 18,0%, respectivamente. Sessenta e dois por cento dos casos de doença de Hodgkin procuram o médico por adenopatia (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequência das queixas entre as leucemias e os linfomas.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	%
LLA	Febre	52	26,1
	Anemia	37	18,6
	Dor óssea	32	16,1
	Adenopatia	25	12,6
	Outras ⁽¹⁾	53	26,6
	Total	199	100,0
LMA	Febre	19	33,3
	Anemia	12	21,1
	Equimoses	8	14,0
	Adenopatia	4	7,0
	Tumor	4	7,0
	Outras ⁽²⁾	10	17,6
	Total	57	100,0
LNH	Dor abdominal	42	28,0
	Adenopatia	27	18,0
	Distensão abdominal	20	13,3
	Tumor	17	11,3
	Dificuldade respiratória	14	9,3
	Febre	12	8,0
	Outras ⁽³⁾	18	12,1
	Total	150	100,0
Hodgkin	Adenopatia	58	62,4
	Febre	10	10,8
	Dificuldade respiratória	9	9,7
	Tumor	4	4,3
	Outras ⁽⁴⁾	12	12,8
	Total	93	100,0

(1) = cefaléia, dor abdominal, tumoração, dispnéia, anorexia, sangramento, equimoses, distensão abdominal, fadiga e dor torácica.

(2) = dor óssea, diarreia, sangramento, distensão abdominal e fadiga

(3) = cefaléia, dor óssea, perda de peso, dor torácica, dor, diarreia e vômitos.

(4) = dor abdominal, dor óssea e anemia.

Tabela 12 - Frequência das queixas entre os tumores sólidos.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	%
Tu de Wilms	Tumor	36	38,3
	Dor abdominal	20	21,3
	Distensão abdominal	16	17,0
	Hematuria	10	10,6
	Febre	7	7,4
	Outras ⁽¹⁾	5	5,4
	Total	94	100,0
Neuroblastoma	Tumor	28	31,5
	Dor abdominal	15	16,9
	Febre	12	13,5
	Outras ⁽²⁾	34	38,0
	Total	89	100,0
Tu do SNC	Cefaléia	77	43,0
	Ataxia	25	14,0
	Vômitos	17	9,5
	Estrabismo	2	1,1
	Convulsão	6	3,4
	Outras ⁽³⁾	52	29,0
	Total	179	100,0
Osteossarcoma	Dor óssea	123	74,5
	Tumor	40	24,2
	Outras ⁽⁴⁾	2	1,3
	Total	165	100,0
Família Ewing	Dor óssea	50	53,2
	Tumor	25	26,6
	Outras ⁽⁵⁾	19	20,2
	Total	94	100,0
SPM	Tumor	114	61,0
	Dor abdominal	13	7,0
	Dor óssea	12	6,4
	Adenopatia	9	4,8
	Outras ⁽⁶⁾	39	20,8
	Total	187	100,0
Retinoblastoma	Leucocoria	258	78,9
	Estrabismo	35	10,7
	Tumor	11	3,4
	Outras ⁽⁷⁾	23	7,0
	Total	327	100,0
Outros	Tumor	58	33,3
	Dor abdominal	32	18,4
	Adenopatia	15	8,6
	Outras ⁽⁸⁾	64	39,7
	Total	174	100,0

(1) = vômitos / (2) = cefaléia, emagrecimento, dispnéia, adenopatia, anemia, anorexia, equimoses e distensão abdominal / (3) = perda de peso, irritabilidade, tumor, fadiga, nistagmo, diplopia, parestesias e sonolência / (4) = fratura / (5) = febre, dor abdominal, dor torácica, perda de peso, dispnéia, adenopatia e anemia / (6) = febre, cefaléia, perda de peso, dispnéia, vômitos, sangramento, hematuria, distensão abdominal e dor torácica / (7) = febre, anorexia e nistagmo / (8) = febre, cefaléia, dor óssea, perda de peso, dispnéia, diarreia, sangramento, hematuria, distensão abdominal, fadiga, dor torácica e parestesia

A queixa tumor foi a mais freqüente entre os pacientes com tumor de Wilms (38,3%), neuroblastoma (31,5%) e sarcoma de partes moles (61,0%). Quarenta e três por cento das queixas dos pacientes com tumor do SNC foi cefaléia. Dor óssea correspondeu a 74,5% das queixas quando o diagnóstico foi osteossarcoma e 53,2% quando o diagnóstico foi de tumor da família Ewing (Tabela 12).

5.1.4 Dados relacionados com o tratamento oncológico prévio

Dos 1808 pacientes, 489 (27,0%) haviam sido submetidos a algum tratamento oncológico prévio e 1319 (73,0%) não haviam recebido qualquer tratamento oncológico (Tabela 13).

Tabela 13 - Frequência de casos de acordo com o tratamento oncológico prévio.

TRATAMENTO	N	%
Não	1319	73,0
Biópsia e/ ou cirurgia	376	20,8
Radioterapia	5	0,3
Quimioterapia	23	1,3
Biópsia e/ou cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	13	0,7
Biópsia e/ou cirurgia + Radioterapia	8	0,4
Biópsia e/ou cirurgia + Quimioterapia	61	3,4
Radioterapia + Quimioterapia	3	0,1
Total	1808	100,0

5.1.5 Tempo médio de duração da queixa

O tempo de duração da queixa (desde o primeiro sintoma até o diagnóstico) variou de 1 dia a 144 meses, com uma média de 4,63 meses, mediana de 2,0 meses e desvio padrão de 8,08 meses.

Tempo médio de duração da queixa por grupos etários

Com relação aos grupos etários, o tempo de queixa foi maior entre os adolescentes (6 meses) em relação aos lactentes (4,1 meses) ($p = 0,003$) e em relação aos pré-escolares (4 meses) ($p = 0,001$) (Tabela 15).

Associação do tempo médio de duração da queixa para cada diagnóstico por grupos etários

Quando avaliamos o tempo médio de duração da queixa por grupos etários, separadamente, e para cada diagnóstico (Tabela 14), esta diferença só foi significativa entre os seguintes tumores sólidos:

- a. Doença de Hodgkin = os pré-escolares tiveram o maior tempo de queixa (10 meses) em relação aos adolescentes (4,8 meses) ($p = 0,010$).
- b. Neuroblastoma = os lactentes (2,0 meses) tiveram o menor tempo médio de queixa em relação aos escolares (11,4 meses) ($p = 0,004$) e os pré-escolares (3,1 meses) tiveram o menor tempo médio de queixa em relação aos escolares ($p = 0,016$).
- c. Sarcoma de partes moles = os adolescentes (9,6 meses) tiveram maior tempo médio de queixa em relação aos lactentes (3,5 meses) ($p = 0,009$) e em relação aos pré-escolares (4 meses) ($p = 0,005$).
- d. Retinoblastoma = os menores de 2 anos de idade tiveram menor tempo de queixa em relação aos maiores de 2 anos de idade (7,2 meses) ($p = 0,001$).

Tabela 14 - Comparação dos tempos médios de duração da queixa para cada diagnóstico segundo os grupos etários.

DIAGNÓSTICO	IDADE (em meses)				p (ANOVA)
	0 - 24 (a)	24 - 85 (b)	85 - 144 (c)	144 - 216 (d)	
LEUCEMIAS					
LLA	1,7	1,7	1,5	2,4	0,679
LMA	1,2	1,2	1,5	3,2	0,306
TUMORES SÓLIDOS					
Linfoma não-Hodgkin	3,3	1,7	2,0	2,2	0,420
Doença de Hodgkin	-	10,0	6,7	4,8	0,013
Tumor de Wilms	1,7	2,4	5,8	-	0,184
Neuroblastoma	1,9	3,1	11,4	5,5	0,007
Tumor do SNC	4,2	5,0	4,7	8,1	0,167
Osteossarcoma	-	2,4	2,6	4,0	0,183
Tumor da família Ewing	3,1	4,7	5,4	5,3	0,941
Sarcoma de partes moles	3,5	4,0	6,5	9,6	0,003
Retinoblastoma	4,7	7,2			0,001*

Doença de Hodgkin = (b) > (d); $p^T = 0,010$

Neuroblastoma = (a) < (c); $p^T = 0,004$ e (b) < (c); $p = 0,016$

Sarcoma de partes moles = (a) < (d); $p^T = 0,009$ e (b) < (d); $p^T = 0,005$

Retinoblastoma* = (a) < (b + c + d); p (t-Student) < 0,001

Tempo médio de duração da queixa por sexo

Não houve diferença estatisticamente significativa do tempo médio de queixa, entre os sexos masculino (4,5 meses) e feminino (5,0 meses) ($p = 0,294$) (Tabela 15).

Tempo médio de duração da queixa por raça

O tempo médio de queixa foi menor entre os pacientes de raça branca (4,3 meses) se comparados aos de raça não-branca, (5,7 meses) ($p = 0,02$) (Tabela 15).

Tempo médio de duração da queixa por períodos do estudo

Ao longo dos três períodos em que foi dividido o estudo, não houve diferença entre os tempos médios de duração da queixa. No período de 1991 a 1993 o tempo médio de duração da queixa foi de 5,0 meses, no período de 1994 a 1996 foi de 4,5 meses e no período de 1997 a Junho de 2000 foi de 4,6 meses ($p = 0,751$) (Tabela 15).

Tempo médio de duração da queixa por procedência

Ao avaliarmos a procedência por região dos pacientes, não houve diferença estatística em relação ao tempo médio de duração da queixa: Sudeste (4,5 meses), Nordeste (5,0 meses), Centro-oeste (4,5 meses), Norte (5,0 meses) e Sul (5,0 meses) ($p = 0,853$) (Tabela 15).

Tabela 15 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com os dados sócio-demográficos.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	p
IDADE (em meses)	0-24 (a)	449	4,02	4,79	0,06 – 30	0,001*
	25-84 (b)	559	4,01	6,16	0,03 – 54	
	85-144 (c)	353	4,86	8,71	0,06 – 84	
	144-216 (d)	447	5,88	11,50	0,25 – 144	
SEXO	Masculino	985	4,45	7,60	0,03 – 144	0,294**
	Feminino	823	4,85	8,63	0,03 – 129	
RAÇA	Branco	1408	4,32	6,5	0,03 – 84	0,025**
	Não-branco	400	5,73	6,5	0,03 – 144	
PERÍODO	1991 – 1993	602	4,83	9,33	0,03 – 144	0,751*
	1994 – 1996	602	4,47	7,85	0,06 – 129	
	1997 – 2000	604	4,60	6,91	0,03 – 84	
PROCEDÊNCIA	Sudeste	1402	4,5	8,65	0,03 – 144	0,853*
	Nordeste	204	5,0	6,15	0,06 – 48	
	Centro-oeste	99	4,5	4,98	0,03 – 24	
	Norte	55	5,0	5,27	0,06 – 24	
	Sul	48	5,0	5,67	0,25 – 30	
TOTAL		1808	4,64	8,09	0,03 – 144	

*ANOVA

(d) > (a); p (Tukey) = 0,003

** t - Student

(d) > (b); p (Tukey) = 0,001

Tempo médio de duração da queixa por diagnóstico

Quando avaliamos o tempo médio de queixa em relação ao diagnóstico, verificamos que as leucemias tiveram o menor tempo (1,8 meses) e a doença de Hodgkin o maior tempo (6,5 meses) ($p < 0,001$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) em relação ao diagnóstico:

DIAGNÓSTICO	N	%	TEMPO (meses)
Retinoblastoma (a)	327	18,1	5,8
Leucemia aguda (b)	256	14,2	1,8
Sarcoma de partes moles (c)	187	10,3	6,0
Tumor do SNC (d)	179	10,0	6,0
Osteossarcoma (e)	165	9,1	3,6
Linfoma não-Hodgkin (f)	150	8,3	2,0
Tumor de Wilms (g)	94	5,2	2,7
Tumores da Família Ewing (h)	94	5,2	5,2
Doença de Hodgkin (i)	93	5,1	6,5
Neuroblastoma (j)	89	4,9	3,6
Outros * (k)	174	3,2	7,2
Total	1808	100,0	4,6

* Hepatoblastoma, hepatocarcinoma, carcinoma de supra-renal, tumor de células germinativas, carcinoma de tireóide, carcinoma de rinofaringe.

** p (ANOVA) < 0,001

Múltiplas comparações (Tukey):

(a) > (b); p < 0,001	(b) < (k); p < 0,001	(f) < (k); p < 0,001
(a) > (f); p < 0,001	(c) > (f); p < 0,001	(g) < (i); p = 0,039
(a) > (g); p = 0,029	(c) > (g); p = 0,003	(g) < (k); p < 0,001
(b) < (c); p < 0,001	(d) > (f); p < 0,001	(j) < (k); p = 0,017
(b) < (i); p < 0,001	(d) > (g); p = 0,035	
(b) < (d); p < 0,001	(e) > (k); p = 0,001	
(b) < (h); p = 0,014	(f) < (i); p = 0,001	

Tempo médio de duração da queixa para cada diagnóstico de acordo com a extensão da doença:

a) Tumores sólidos

Não houve diferença no tempo médio de duração da queixa em relação à extensão da doença: localizada (5,2 meses), avançada (5,2 meses) e metastática (5,0 meses) ($p = 0,883$). Quando avaliamos separadamente por diagnóstico, apenas os pacientes portadores de sarcoma de partes moles e retinoblastoma mostraram diferenças no tempo médio de duração da queixa em relação à extensão da doença. Entre os pacientes com sarcoma, os portadores de doença metastática apresentaram maior tempo médio de queixa (12,2 meses), se comparados aos portadores de doença localizada (5,0 meses) ($p = 0,001$) e aos portadores de doença avançada (5,0 meses) ($p = 0,001$). Entre os pacientes com retinoblastoma, os portadores de doença localizada apresentaram menor tempo médio de queixa (4,8 meses) comparados aos portadores de doença avançada (10,6 meses) ($p < 0,001$) ou metastática (9,2 meses) ($p = 0,020$).

b) Leucemias

Entre as leucemias o tempo médio de duração da queixa foi 1,8 meses, igual para ambos os tipos LLA e LMA ($p = 0,927$). Entre as LLA, os grupos de risco (alto e baixo risco) não mostraram diferença estatisticamente significativa dos tempos médios de queixa: 1,7 meses e 2,0 meses, respectivamente ($p = 0,445$).

Associação do tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico e o sintoma

O tempo médio de duração da queixa foi maior entre os pacientes portadores de leucemia aguda, quando o primeiro sintoma foi adenopatia (3,3 meses) em relação à febre (1,2 meses) ($p = 0,007$) (Tabela 17).

Entre os pacientes com LNH, o tempo de queixa foi maior quando o primeiro sintoma foi dor abdominal (2,7 meses) comparada à febre (0,7 meses) ($p = 0,074$) (Tabela 17).

Entre os portadores do tumor de Wilms o tempo da queixa tumor foi menor entre aqueles pacientes que apresentavam os sintomas tumoração, dor abdominal, distensão abdominal, hematúria e febre quando comparados aos outros sintomas menos freqüentes ($p = 0,004$) (Tabela 18).

Entre os pacientes portadores de osteossarcoma o tempo de queixa foi menor quando comparamos os sintomas dor óssea (3,1 meses) e tumoração (5,0 meses) ($p = 0,050$) (Tabela 18).

Entre os pacientes portadores de retinoblastoma o tempo de queixa foi menor quando comparamos os sintomas leucocoria (5,6 meses) e estrabismo (8,8 meses) ($p = 0,030$). E neste mesmo raciocínio, tumor (2,3 meses) em relação ao estrabismo ($p = 0,022$) (Tabela 18).

Tabela 17 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico e o sintoma entre as leucemias e os linfomas.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	P
Leucemias	Febre (a)	71	1,2	1,6	0,03 – 10	0,003
	Anemia (b)	49	2,4	4,0	0,25 – 24	
	Dor óssea (c)	34	2,0	2,0	0,06 – 7,0	
	Adenopatia (d)	29	3,3	6,0	0,13 – 24	
	Outras (e)	73	1,2	1,3	0,06 – 8,0	
	Total	256	1,8	3,0	0,03 – 24	
LNH	Dor abdominal (a)	42	2,7	3,0	0,03 – 12	0,042
	Adenopatia (b)	27	2,5	2,2	0,25 – 7,0	
	Distensão abdominal (c)	20	1,2	1,6	0,16 – 8,0	
	Tumor (d)	17	1,8	1,8	0,25 – 6,0	
	Dispneia (e)	14	1,6	1,3	0,16 – 5,0	
	Febre (f)	12	0,7	0,7	0,10 – 3,0	
	Outras (g)	18	1,6	1,4	0,13 – 6,0	
	Total	150	2,0	2,2	0,03 – 12	
D. de Hodgkin	Adenopatia	58	7,7	7,1	1,0 – 36	0,075
	Febre	10	5,2	4,3	0,75 – 12	
	Dispneia	9	2,8	3,0	0,50 – 10	
	Tumor	4	9,0	7,3	3,0 – 18	
	Outras	12	3,8	3,3	1,0 – 12	
	Total	93	6,5	6,3	0,50 – 36	

Leucemias: (a) < (d); p = 0,011 e (d) > (e); p = 0,007.

LNH: (a) > (f); p = 0,074.

Tabela 18 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma entre os tumores sólidos.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	p
Tu de Wilms	Tumor (a)	36	1,7	2,1	0,10 – 12	0,004
	Dor abdominal (b)	20	4,0	9,1	0,06 – 36	
	Distensão abdominal (c)	16	0,9	0,6	0,25 – 2,0	
	Hematúria (d)	10	1,9	0,9	0,50 – 3,0	
	Febre (e)	7	1,0	0,9	0,25 – 3,0	
	Outras (f)	5	14,2	22,7	0,16 – 54	
	Total	94	2,7	7,0	0,06 – 54	
Neuroblastoma	Tumor	28	4,4	13,3	0,13 – 72	0,861
	Dor abdominal	15	2,3	2,2	0,25 – 8,0	
	Febre	12	3,0	3,2	0,10 – 12	
	Outras	34	3,7	4,4	0,25 – 18	
	Total	89	3,6	8,0	0,10 – 72	
Tu do SNC	Cefaléia	77	6,0	7,8	0,25 – 36	0,312
	Ataxia	25	6,4	10,2	0,33 – 48	
	Vômitos	17	2,8	2,8	0,03 – 12	
	Estrabismo	2	6,5	6,3	2,0 – 11	
	Convulsão	5	9,0	15,2	0,30 – 36	
	Outras	52	4,1	3,7	0,25 – 15	
	Total	178	5,2	7,2	0,03 – 48	
Osteossarcoma	Dor óssea (a)	123	3,1	2,1	0,25 – 12	0,064
	Tumor (b)	40	5,0	8,1	0,25 – 48	
	Outras (c)	2	4,5	3,5	2,0 – 7,0	
	Total	165	3,5	4,5	0,25 – 48	
Família Ewing	Dor	48	5,4	6,2	0,30 – 32	0,879
	Tumor	21	6,1	6,3	0,06 – 24	
	Outras	6	5,0	4,0	1,0 – 12	
	Total	75	5,5	6,0	0,06 – 32	
Sarcomas de partes moles	Tumor	114	6,6	10,4	0,16 – 84	0,438
	Dor	25	5,8	7,8	0,25 – 36	
	Adenopatia	9	8,0	9,2	0,50 – 24	
	Outras	39	4,0	4,2	0,75 – 24	
	Total	187	6,0	9,0	0,16 – 84	
Retinoblastoma	Leucocoria (a)	258	5,6	6,5	0,10 – 48	0,014
	Estrabismo (b)	35	8,8	7,3	0,25 – 27	
	Tumor (c)	11	2,3	3,4	0,13 – 10	
	Outras (d)	23	5,8	6,2	0,10 – 24	
	Total	327	5,8	6,6	0,10 – 48	

Tumor de Wilms: (a) < (f); p = 0,002 / (b) < (f); p = 0,032 / (c) < (f); p = 0,002 /

(d) < (f); p = 0,012 e (e) < (f); p = 0,012.

Osteossarcoma: (a) < (b); p = 0,050.

Retinoblastoma: (a) < (b); p = 0,030 e (c) < (b); p = 0,022.

Tempo médio de duração da queixa em relação ao tratamento oncológico prévio

Entre os pacientes submetidos a algum tratamento prévio o tempo médio de queixa foi de 6,0 meses. Entre aqueles que nunca foram tratados o tempo médio de queixa foi de 4,1 meses ($p < 0,001$). Quando realizamos as múltiplas comparações pelo teste de Tukey-HSD, verificamos que apenas os pacientes com biópsia e/ ou cirurgia apresentavam maior tempo de queixa se comparados aos que não se submeteram a qualquer procedimento (Tabela 19).

Tabela 19 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com o tratamento oncológico prévio.

TRATAMENTO PRÉVIO	CATEGORIA	N	MÉDIA (meses)	DP	P (ANOVA)
Não (a)		1319	4,1	7,7	< 0,001
Sim		489	6,1	9,0	
	Biópsia e/ ou cirurgia (b)	376	6,0	9,2	
	Radioterapia (c)	5	2,6	1,5	
	Quimioterapia (d)	23	6,0	6,6	
	Biópsia e/ou cirurgia + Radioterapia (e)	13	10,2	12,8	
	Biópsia e/ou cirurgia + Quimioterapia (f)	8	12,0	13,6	
	Biópsia e/ou cirurgia + Radioterapia (g)	61	6,0	6,1	
	Biópsia e/ou cirurgia + Quimioterapia (h)	3	1,2	0,7	
Total		1808	4,64	8,1	

(b) > (a); $p^T = 0,001$

(b) = (c); $p^T = 0,981$

(b) = (d); $p^T = 1,000$

(b) = (e); $p^T = 0,580$

(b) = (f); $p^T = 0,440$

(b) = (g); $p^T = 1,000$

(b) = (h); $p^T = 0,968$

5.1.6 Modelo de Regressão Múltipla

A análise de regressão múltipla foi realizada separadamente para cada diagnóstico (Tabela 20).

A idade foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os seguintes diagnósticos:

- a.** Doença de Hodgkin = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa diminuiu em 3,198 meses ($p = 0,028$).
- b.** Neuroblastoma = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 4,612 meses ($p = 0,023$).
- c.** Tumor do SNC = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 2,696 meses ($p = 0,011$).
- d.** Osteossarcoma = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 1,938 meses ($p = 0,024$).
- e.** Sarcoma de partes moles = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 2,777 meses ($p = 0,008$).
- f.** Retinoblastoma = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 2,439 meses ($p = 0,061$).

Os sintomas foram fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os seguintes diagnósticos:

- a.** LLA = a presença do sintoma adenopatia aumentou o tempo médio de duração da queixa em 1,931 meses ($p = 0,002$).
- b.** LNH = a presença do sintoma dor abdominal aumentou o tempo médio de duração da queixa em 0,797 meses ($p = 0,048$).

- c. Doença de Hodgkin = a presença do sintoma tumor aumentou o tempo médio de duração da queixa em 2,983 meses ($p = 0,033$).
- d. Tumor de Wilms = a presença dos sintomas tumor e distensão abdominal reduziu o tempo médio de duração da queixa em 4,964 ($p = 0,035$) e 5,114 meses ($p = 0,059$), respectivamente, embora o modelo não tenha tido poder explicativo ($p_{\text{modelo}} = 0,137$).
- e. Osteossarcoma = a presença do sintoma dor óssea reduziu o tempo médio de duração da queixa em 1,7 meses ($p = 0,031$).
- f. Retinoblastoma = a presença do sintoma estrabismo aumentou o tempo médio de duração da queixa em 0,233 meses ($p = 0,003$).

A extensão da doença foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os seguintes diagnósticos:

- a. Sarcoma de partes moles = a presença de doença metastática aumentou o tempo médio de duração da queixa em 5,730 meses ($p = 0,003$).
- b. Retinoblastoma = a presença de doença avançada aumentou o tempo médio de duração da queixa em 0,181 meses ($p = 0,018$).

A realização de biópsia e/ ou cirurgia prévia foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os seguintes diagnósticos:

- a. LNH = a presença de biópsia e/ ou cirurgia prévia aumentou o tempo médio de duração da queixa em 1,117 meses ($p = 0,015$).

- b. Tumor da família Ewing = a presença de biópsia e/ ou cirurgia prévia aumentou o tempo médio de duração da queixa em 3,255 meses ($p = 0,011$).

Tabela 20 - Modelos de regressão linear múltipla para os tempos médios de duração da queixa segundo o diagnóstico.

CARACTERÍSTICA	ANÁLISE BRUTA		ANÁLISE AJUSTADA			pmodelo
	COEF	p	COEF	p	raj ²	
LLA*						
Adenopatia	1,943	0,002	1,931	0,002	0,039	0,013
LMA						
Idade	1,142	0,121	1,228	0,089	0,068	0,057
Anemia	1,824	0,091	1,941	0,068		
LNH**						
Biópsia/Cirurgia	1,319	0,002	1,117	0,009	0,072	0,003
Dor abdominal	1,009	0,012	0,797	0,048		
HODGKIN						
Idade	- 4,076	0,005	- 3,198	0,028	0,111	0,002
Adenopatia	3,855	0,005	2,983	0,033		
WILMS**						
Dor abdominal	1,727	0,335	- 3,572	0,179	0,038	0,137
Distensão abdominal	- 2,158	0,268	- 5,114	0,059		
Tumor	- 1,639	0,277	- 4,964	0,035		
Hematúria	- 0,931	0,696	- 4,763	0,112		
NEUROBLASTOMA						
Idade	4,593	0,025	4,612	0,023	0,072	0,015
Sexo	- 3,197	0,072	-3,217	0,064		
TU SNC						
Idade	2,696	0,011	2,696	0,011	0,031	0,011
OSTEOSSARCOMA						
Idade	2,113	0,015	1,938	0,024	0,051	0,005
Dor local	- 1,872	0,019	- 1,704	0,031		
FAMÍLIA EWING**						
Biópsia/Cirurgia	3,256	0,010	3,255	0,011	0,049	0,038
SA PARTES MOLES						
Idade	3,676	< 0,001	2,777	0,008	0,100	< 0,001
Doença metastática	7,189	< 0,001	5,730	0,003		
RETINOBLASTOMA						
Idade	7,444	< 0,001	2,439	0,061	0,065	< 0,001
Raça	- 3,440	< 0,001	- 0,109	0,083		
Estrabismo	3,355	0,005	0,233	0,003		
Doença avançada	5,511	< 0,001	0,181	0,018		

* ajustado por idade e grupo de risco, ** ajustado por idade

5.1.7 Modelo de Regressão Logística

Para a análise da regressão logística foram utilizados os pontos de corte no tempo médio de duração da queixa estabelecidos através da curva ROC, citados na Tabela 2 do capítulo Casuística e Métodos. Os fatores independentes determinantes do atraso do diagnóstico foram (Tabela 21):

- a. Para as LLA o atraso segundo a curva ROC foi considerado como tempo médio de queixa maior que 1 mês. Os fatores associados ao atraso foram dor (OR = 2,78) e presença de adenopatia (OR = 3,11).
- b. Para os LNH o atraso foi considerado segundo a curva ROC como tempo médio de queixa maior que 1 mês. Ter sido submetido à biópsia/ cirurgia prévia foi fator de risco para o atraso diagnóstico (OR = 2,41). Porém, inesperadamente, quando o paciente apresentava estágio avançado ou o sintoma febre, o risco de atraso era menor (OR = 0,35 e OR = 0,11; respectivamente).
- c. Para a doença de Hodgkin o atraso foi considerado quando o tempo de queixa era maior que 3,0 meses. Quando o paciente era da faixa etária adolescente o risco de atraso era menor (OR = 0,21). Porém, quando o paciente havia sido submetido a uma biópsia prévia, o risco de atraso era maior (OR = 3,56).
- d. Para o tumor de Wilms a presença de cirurgia prévia foi fator de risco para o atraso (OR = 3,89).

- e. Entre os pacientes com neuroblastoma as faixas etárias escolar e adolescente tiveram maior risco de atraso diagnóstico (OR = 13,87 e OR = 18,50; respectivamente).
- f. Entre os pacientes com tumor do SNC, aqueles procedentes da região Nordeste tiveram maior risco de atraso diagnóstico (OR = 3,81).
- g. Entre os pacientes com tumor da família Ewing, foi fator de risco para o atraso, a presença de biópsia e/ ou cirurgia prévias ao diagnóstico (OR = 4,84). Já aqueles pacientes que tiveram seu diagnóstico entre 1997 – 2000 tiveram menor risco de atraso (OR = 0,30).
- h. Para os pacientes portadores de sarcoma de partes moles a raça não-branca teve menor risco de atraso diagnóstico (OR = 0,34). Já os adolescentes tiveram maior risco de atraso diagnóstico (OR = 4,42), bem como os pacientes que haviam realizado biópsia e/ou cirurgia prévias (OR = 1,98).
- i. A presença de doença avançada, doença metastática e o sintoma estrabismo foram fatores de risco de atraso do diagnóstico para os pacientes com retinoblastoma (OR = 3,25, OR = 3,52 e OR = 2,84, respectivamente).

Tabela 21 - Modelo de regressão logística para os tempos médios de queixa segundo o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	VARIÁVEL	OR	IC OR	P ^{HOSMER-LEMESHOW}
LLA*	Dor óssea	2,78	1,23 : 6,30	0,677
LMA	Adenopatia	3,11	1,28 : 7,57	-
LNH**	-	-	-	-
	Biópsia/Cirurgia	2,41	1,03 : 5,63	0,903
	Doença avançada	0,35	0,13 : 0,93	
	Febre	0,11	0,13 : 0,96	
HODGKIN	Adolescente	0,21	0,06 : 0,76	0,326
	Biópsia	3,56	1,21 : 10,50	
WILMS**	Cirurgia	3,89	1,01 : 14,88	0,542
NEUROBLASTOMA	Escolar	13,87	2,71 : 70,98	1,000
	Adolescente	18,50	1,35 : 252,26	
TU DO SNC**	Nordeste	3,81	1,16 : 12,42	0,998
OSTEOSSARCOMA	-	-	-	-
EWING**	Biópsia/Cirurgia	4,84	1,65 : 14,22	0,367
	Período 1997-2000	0,30	0,09 : 0,969	
SA PARTES MOLES**	Adolescente	4,419	1,63 : 10,73	0,908
	Raça	0,34	0,156 : 0,751	
	Biópsia/Cirurgia	1,98	1,017 : 3,856	
RETINOBLASTOMA**	Doença avançada	3,25	1,61 : 6,55	0,981
	Doença metastática	3,52	1,21 : 10,21	
	Estrabismo	2,84	1,36 : 5,92	

* ajustado por idade e grupo de risco

** ajustado por idade

5.1.8 Análise do tempo médio de duração da queixa como fator prognóstico

Quando avaliamos o tempo médio de duração da queixa como fator prognóstico, apenas para o retinoblastoma, o atraso diagnóstico indicou um pior prognóstico ($p < 0,001$). A probabilidade de sobrevida em 5 anos foi 78% quando o tempo de queixa era maior que 6 meses (atraso diagnóstico estabelecido através da curva ROC) e 91% quando o tempo de queixa era menor que 6 meses. (Tabela 22).

Tabela 22 - Análise do atraso diagnóstico como fator prognóstico para os diferentes diagnósticos segundo Kaplan-Meier.

DIAGNÓSTICO	ATRASSO	% DE SOBREVIVÊNCIA ACUMULADA			p Log rank
		12 MESES	60 MESES	120 MESES	
LLA	Não	78,4	53,3	53,3	0,775
	Sim	76,0	53,4	53,4	
LMA	Não	40,2	21,2	21,2	0,356
	Sim	61,2	29,1	29,1	
LNH	Não	70,0	63,0	61,0	0,990
	Sim	76,3	59,0	59,0	
D. de Hodgkin	Não	95,0	79,6	63,6	0,365
	Sim	97,5	87,2	79,3	
Tu de Wilms	Não	90,2	82,0	82,0	0,900
	Sim	90,1	80,0	82,0	
Neuroblastoma	Não	69,0	34,2	34,2	0,322
	Sim	71,5	56,3	0,0	
Tu do SNC	Não	60,6	39,1	39,1	0,181
	Sim	77,0	58,6	39,6	
Osteossarcoma	Não	81,1	46,1	40,3	0,454
	Sim	76,7	47,5	47,5	
Família Ewing	Não	90,3	51,0	40,7	0,395
	Sim	77,0	43,5	43,5	
Sarcoma Partes Moles	Não	80,1	53,0	26,5	0,253
	Sim	85,3	63,3	60,8	
Retinoblastoma	Não	96,3	91,2	91,2	< 0,001
	Sim	86,0	78,1	78,1	

5.1.9 Análise da extensão da doença como fator prognóstico

Quando a extensão da doença ao diagnóstico foi avaliada como fator prognóstico, os pacientes portadores de doença avançada ou metastática tiveram pior sobrevida, com exceção dos pacientes portadores de tumor de Wilms (Tabela 23):

- a. LLA = os pacientes portadores de LLA com critérios de alto risco para recaída apresentaram sobrevida em 5 anos de 47,6%, enquanto os portadores de critérios de baixo risco para recaída apresentaram sobrevida em 5 anos de 73,2% ($p = 0,002$).
- b. LNH = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 17%, entre os portadores de doença avançada foi de 69,6% e entre os portadores de doença localizada, 88% ($p < 0,001$).
- c. Doença de Hodgkin = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 51%, entre os portadores de doença avançada foi de 90% e entre os portadores de doença localizada, 100% ($p < 0,001$).
- d. Tumor de Wilms = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 64,3%, entre os portadores de doença avançada foi de 86,3% e entre os portadores de doença localizada, 88,7% ($p = 0,080$).
- e. Neuroblastoma = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 7,6% entre os portadores de doença avançada foi de 68,7% e entre os portadores de doença localizada, 84% ($p < 0,001$).

- f.** Tumor do SNC = entre os pacientes portadores de doença avançada a sobrevida em 5 anos foi de 39,7% e entre os portadores de doença localizada, 58,6% ($p = 0,044$).
- g.** Osteossarcoma = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 4,1%, entre os portadores de doença avançada foi de 30,0% e entre os portadores de doença localizada, 62% ($p < 0,001$).
- h.** Tumor da família Ewing = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 18%, entre os portadores de doença avançada foi de 61% e entre os portadores de doença localizada, 63% ($p < 0,001$).
- i.** Sarcoma de partes moles = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 25%, entre os portadores de doença avançada foi de 57,4% e entre os portadores de doença localizada, 72% ($p < 0,001$).
- j.** Retinoblastoma = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 0,0%, entre os portadores de doença avançada foi de 60% e entre os portadores de doença localizada, 94,6% ($p < 0,001$).
- k.** Outros = entre os pacientes portadores de doença metastática a sobrevida em 5 anos foi de 36,5%, entre os portadores de doença avançada foi de 70,5% e entre os portadores de doença localizada, 90,5% ($p < 0,001$).

Tabela 23 - Análise do grupo de risco ou extensão da doença como fator prognóstico segundo Kaplan-Meier.

DIAGNÓSTICO	ESTÁDIO	% DE SOBREVIVÊNCIA ACUMULADA			p Log rank
		12 MESES	60 MESES	120 MESES	
LLA	Baixo risco	86,0	73,2	73,2	0,002
	Alto risco	75,6	47,6	43,6	
LNH	Localizado	88,0	88,0	88,0	< 0,001
	Avançado	77,1	69,6	67,7	
	Metastático	33,3	17,0	16,7	
D. de Hodgkin	Localizado	100,0	100,0	100,0	< 0,001
	Avançado	100,0	90,0	90,0	
	Metastático	91,1	51,1	41,0	
Tu de Wilms	Localizado	93,3	88,7	88,7	0,080
	Avançado	93,3	86,3	86,3	
	Metastático	83,3	64,3	64,3	
Neuroblastoma	Localizado	92,3	84,0	84,0	< 0,001
	Avançado	78,6	68,7	68,7	
	Metastático	60,4	7,6	0,0	
Tu do SNC	Localizado	77,6	58,6	55,0	0,044
	Avançado	64,6	39,7	37,0	
	Metastático	37,5	37,5	37,5	
Osteossarcoma	Localizado	88,1	62,1	56,1	< 0,001
	Avançado	73,3	30,0	30,0	
	Metastático	60,4	4,1	4,1	
Fa Ewing	Localizado	86,2	63,1	63,1	< 0,001
	Avançado	100,0	61,0	61,0	
	Metastático	65,7	18,0	18,0	
Sarcoma PM	Localizado	92,0	72,0	72,0	< 0,001
	Avançado	83,3	57,4	54,4	
	Metastático	54,0	25,0	25,0	
Retinoblastoma	Localizado	99,0	94,6	94,6	< 0,001
	Avançado	87,5	60,0	60,0	
	Metastático	9,4	0,0	0,0	
Outros	Localizado	96,0	90,5	90,5	< 0,001
	Avançado	85,0	70,5	67,4	
	Metastático	57,5	36,5	29,2	

5.2 RESULTADOS DO ESTUDO PROSPECTIVO

5.2.1 Dados sócio-demográficos

A idade ao diagnóstico variou de 6 dias a 18,9 anos, com média de 90,84 meses e desvio padrão de 66,04 meses.

Cento e quarenta e um (51,6%) pacientes eram pacientes do sexo masculino e cento e trinta e dois (48,4%) eram do sexo feminino. Com relação à raça, 204 (74,7%) pacientes eram brancos e 69 (25,3%) eram não brancos (Tabela 24). De acordo com a procedência, 212 (77,7%) pacientes eram da região Sudeste, 20 (7,3%) da região Nordeste, 17 (6,2%) da região Norte, 17 (6,2%) da região Centro-Oeste e 7 (2,6%) da região Sul (Tabela 24).

Tabela 24 - Frequência de casos de acordo com os dados sócio-demográficos.

VARIÁVEL	N	%
IDADE (meses)		
0 —24	58	21,3
24 —85	89	32,2
85 —144	52	19,0
144 —270	74	27,5
SEXO		
Masculino	141	51,6
Feminino	132	48,4
RAÇA		
Branca	204	74,7
Não-branca	69	25,3
PROCEDÊNCIA		
Sudeste	212	77,7
Nordeste	20	7,3
Centro-oeste	17	6,2
Norte	17	6,2
Sul	7	2,6
Total	273	100,0

Com relação à escolaridade dos pais, 11 (4%) eram analfabetos, 135 (49,5%) tinham até a 4ª série, 73 (26,7%) tinham até o 2º grau, 45 (16,5%) tinham nível superior e 9 (3,3%) tinham nível de escolaridade ignorado. Com relação à escolaridade das mães, 13 (4,8%) eram analfabetas, 135 (49,5%) tinham até a 4ª série, 78 (28,5%) tinham até o 2º grau, 45 (16,5%) tinham nível superior e 2 (0,7%) tinham nível de escolaridade ignorado (Tabela 25).

Tabela 25 - Frequência de casos de acordo com a escolaridade dos pais.

VARIÁVEL	N	%
ESCOLARIDADE DO PAI		
Analfabeto	11	4,0
1º grau	135	49,5
2º grau	73	26,7
Universitário	45	16,5
Ignorado	9	3,3
ESCOLARIDADE DA MÃE		
Analfabeto	13	4,8
1º grau	135	49,5
2º grau	78	28,5
Universitário	45	16,5
Ignorado	2	0,7
Total	273	100,0

Cinquenta e nove (21,6%) pacientes não tinham irmãos, 198 (72,5%) tinham de 1 a 4 irmãos e 16 (5,9%) tinham mais que 4 irmãos (Tabela 26).

As casas habitadas pelos pacientes tinham de 1 a 16 cômodos, com um número médio de 5,34 cômodos. Sendo que 9 (3,3%) tinham apenas 1 cômodo, 95 (34,8%) tinham de 2 a 4 cômodos, 147 (53,8%) tinham de 5 a 8 cômodos, 21 (7,7%) tinham mais que 8 cômodos e 1(0,4%) paciente era, residente em uma instituição de menores abandonados (Tabela 26).

O número de habitantes por casa variou de 2 a 14, com uma média de 4,65 habitantes por casa. Sendo que 146 (53,5%) tinham de 2 a 4 moradores, 119

(43,5%) tinham de 5 a 8 moradores, 7 (2,6%) tinham mais que 8 e 1 (0,4%) paciente era residente em uma instituição para menores abandonados (Tabela 26).

Tabela 26 - Frequência de casos de acordo com as características do contexto familiar.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
Número de irmãos	0	59	21,5
	1 – 4	198	72,5
	> 4	16	6,0
Número de cômodos da casa	1	9	3,3
	2 – 4	95	34,8
	5 – 8	147	53,8
	> 8	21	7,7
	Ignorado	1	0,4
Número de habitantes da casa	2 – 4	146	53,5
	5 – 8	119	43,5
	> 8	7	2,6
	Ignorado	1	0,4
Total		273	100,0

Cento e doze (41%) pacientes tinham seguro saúde e cento e sessenta e um (59%) eram atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Tabela 27).

A renda familiar variou de R\$ 0,00 a 15.000,00, sendo a renda familiar média de R\$ 1.347,00 com mediana de R\$ 800,00 e desvio padrão R\$ 1726,00 (Tabela 27).

Em apenas 112 (41%) casos foi possível a avaliação do consumo de energia elétrica que variou de 0 a 800 Kw, com consumo mensal médio de 213,04 Kw, mediana de 187 Kw e desvio padrão 153,61 Kw (Tabela 27).

Tabela 27 - Frequência de casos de acordo com as características de consumo da família.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
Seguro saúde	Não (SUS)	161	59,0
	Sim	112	41,0
Renda familiar (em R\$)	0 – 400,00	73	26,8
	400 – 800,00	70	25,6
	> 800,00	130	47,6
Consumo de energia elétrica*	Até 180	58	21,2
	> 180	54	19,8
	Ignorado	161	59,0
Total		273	100,0

* consumo mensal em KW

5.2.2 Dados relacionados com o diagnóstico

a) Diagnóstico

As neoplasias mais frequentes foram: leucemias (20,9%), tumor do SNC (13,9%), retinoblastoma (12,1%), tumores ósseos (11,7%), linfomas (11,0%), sarcomas de partes moles (8,0%), neuroblastoma (5,5%), tumor de Wilms (4,4%) e outros (12,5%) (Tabela 28).

Tabela 28 - Frequência de casos de acordo com o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	N	%
LLA	35	12,8
LMA	20	7,3
LMC	2	0,7
LNH	15	5,5
D. Hodgkin	15	5,5
Tu de Wilms	12	4,4
Neuroblastoma	15	5,5
Tu SNC	38	13,9
Osteossarcoma	20	7,3
Família Ewing	12	4,4
Sarcoma de Partes Moles	22	8,1
Retinoblastoma	33	12,1
Outros	34	12,5
Total	273	100,0

b) Extensão da doença

Entre os tumores sólidos a extensão da doença teve a seguinte distribuição: localizado (45,8%), avançado (32,9%) e metastático (21,3%) (Tabela 29).

Tabela 29 - Frequência de casos de acordo com a extensão da doença (tumores sólidos).

Extensão	N	%
Localizada	99	45,8
Avançada	71	32,9
Metastática	46	21,3
Total	216	100,0

Dentre as leucemias, a LLA foi a mais freqüente 35 (61,4%), seguida pela LMA (35,1%) e LMC (3,5%).

Entre as LLA, 24 (68,6%) tinham critérios de alto risco para recaída e 11 (31,4%) tinham critérios de baixo risco (Tabela 30).

Tabela 30 - Frequência de casos de LLA acordo com o grupo de risco.

GRUPO DE RISCO	N	%
Baixo risco	11	31,4
Alto risco	24	68,6
Total	35	100,0

Associação do diagnóstico com os dados sócio-demográficos e com a extensão da doença

A distribuição das neoplasias mais freqüentes de acordo com a faixa etária mostrou significância estatística apenas entre os tumores sólidos (Tabela 31).

Cem por cento dos tumores de Wilms e retinoblastomas e 86,7% dos neuroblastomas ocorreram entre os lactentes e pré-escolares; 68,4% dos tumores do SNC entre os pré-escolares e escolares, 60% dos pacientes com doença de

Hodgkin, 75% dos osteossarcomas e 66,7% dos tumores da família Ewing entre os adolescentes ($p < 0,001$) (Tabela 31).

Quanto ao sexo não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos tumores sólidos ($p = 0,601$) (Tabela 31), nem das leucemias ($p = 0,482$) (Tabela 32).

Quanto a raça não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos tumores sólidos ($p = 0,249$) (Tabela 31), nem das leucemias ($p = 0,403$) (Tabela 32).

Os estádios localizados foram mais freqüentes entre a doença de Hodgkin (46,7%), tumor de Wilms (75%), tumor do SNC (58%), osteossarcoma (45%), sarcomas de partes moles (41%) e retinoblastoma (66,7%). Os estádios avançados foram mais freqüentes entre os linfomas não-Hodgkin (66,7%), neuroblastoma (40%), tumores do SNC (34,2%), tumores da família Ewing (41,7%) e sarcomas de partes moles (45,5%). Os estádios metastáticos foram mais freqüentes entre neuroblastomas (53,3%) e osteossarcomas (45%) ($p < 0,001$) (Tabela 31).

Tabela 31 – Características da população em estudo (N) de acordo com o diagnóstico (tumores sólidos)

CARACTERÍSTICA	DIAGNÓSTICO										TOTAL		p
	LNH	HODGKIN	WILMS	NEURO	SNC	OSTEO	EWING	SPM	RETINO	OUTROS	N	%	
IDADE (meses)													
0 24	-	-	6	6	4	-	-	7	20	5	48	22,2	<0,001
24 84	6	2	6	7	11	3	2	5	13	8	63	29,2	
84 144	1	4	-	1	15	2	2	3	-	12	40	18,5	
144 227	8	9	-	1	8	15	8	7	-	9	65	30,1	
SEXO													
Masculino	7	10	5	8	17	11	8	12	13	13	104	48,1	0,601
Feminino	8	5	7	7	21	9	4	10	20	21	112	51,9	
RAÇA													
Branca	10	11	6	11	31	15	11	19	24	21	159	73,6	0,249
Não-branca	5	4	6	4	7	5	1	3	9	13	57	26,4	
ESTADIO													
Localizado	1	7	9	1	22	9	4	9	22	15	99	45,8	<0,001
Avançado	10	4	3	6	13	2	5	10	7	11	71	32,9	
Metastático	4	4	-	8	3	9	3	3	4	8	46	21,3	
PROCEDÊNCIA													
Sudeste	13	13	9	10	30	14	8	17	19	31	164	76,0	0,019
Nordeste	-	-	2	2	1	3	4	1	1	1	15	7,0	
Norte	-	1	1	1	3	-	-	2	3	2	13	6,0	
Centro-oeste	1	-	-	1	2	2	-	2	9	-	17	8,0	
Sul	1	1	-	1	2	1	-	-	1	-	7	3,0	
TOTAL	15	15	12	15	38	20	12	22	33	34	216	100,0	

HODGKIN = doença de Hodgkin; WILMS = tumor de Wilms; NB = neuroblastoma ; OSTEO = osteossarcoma; Ewing = tumor da família Ewing; SPM = sarcoma de partes moles; RETINO = retinoblastoma; OUTROS = carcima de supra-renal, hepatocarcinoma, carcinoma de tireóide, carcinoma de rinofaringe, hepatoblastoma, tumor de células germinativas, etc.

Tabela 32 - Características da população (N e %) de acordo com o diagnóstico (leucemias).

CARACTERÍSTICAS	DIAGNÓSTICO						p
	LLA		LMA		LMC		
	N	%	N	%	N	%	
IDADE (meses)							
0├ 24	4	11,4	6	30,0	-	-	0,103
24├ 85	21	60,0	5	25,0	-	-	
85├ 144	6	17,1	5	25,0	1	50,0	
144├ 227	4	11,4	4	20,0	1	50,0	
SEXO							
Masculino	21	60,0	15	75,0	1	50,0	0,482
Feminino	14	40,0	5	25,0	1	50,0	
RAÇA							
Branca	29	82,9	14	70,0	2	100,0	0,403
Não-branca	6	17,1	6	30,0	-	-	
TOTAL	35	100,0	20	100,0	2	100,0	

5.2.3 Dados relacionados com a queixa

a) Queixas mais freqüentes

A queixa dor foi a mais freqüente (30,4%), seguida por tumor (22,0%), queixas hematológicas (12,1%) e febre (8,10%) (Tabela 33).

Tabela 33 - Frequência de queixas.

QUEIXAS	N	%
Tumor	45	16,5
Dor óssea	32	11,7
Dor abdominal	22	8,1
Febre	22	8,1
Cefaléia	20	7,3
Leucocoria	20	7,3
Anemia	19	7,0
Estrabismo	15	5,5
Adenopatia	15	5,5
Dor outra	9	3,3
Déficit neurológico	6	2,2
Tosse	6	2,2
Equimoses	5	1,8
Hematúria	5	1,8
Sangramentos	4	1,5
Convulsão	4	1,5
Dispnéia	3	1,0
Emagrecimento	2	0,7
Vômitos	2	0,7
Diarréia	1	0,4
Constipação	1	0,4
Outras	15	5,5
Total	273	100,0

b) Associação das queixas com o diagnóstico

Entre as leucemias agudas as queixas mais freqüentes foram anemia e febre. Entre os tumores sólidos as queixas mais freqüentes foram tumor e dor, com exceção dos tumores do SNC onde a queixa mais freqüente foi cefaléia. No retinoblastoma a queixa mais freqüente foi leucocoria (Tabelas 34 e 35).

Tabela 34 - Frequência de queixas de acordo com o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	%
LLA	Anemia	13	37,1
	Febre	12	34,3
	Dor óssea	3	8,6
	Equimoses	3	8,6
	Outras ⁽¹⁾	4	11,4
	Total	35	100,0
LMA	Febre	6	30,0
	Adenopatia	4	20,0
	Anemia	3	15,0
	Equimoses	2	10,0
	Outras ⁽²⁾	5	25,0
	Total	20	100,0
LMC	Dor	1	50,0
	Adenopatia	1	50,0
	Total	2	100,0
LNH	Dor abdominal	4	26,7
	Anemia	3	20,0
	Dispneia	2	13,3
	Outras ⁽³⁾	6	40,0
	Total	15	100,0
D. de Hodgkin	Adenopatia	10	66,7
	Outras ⁽⁴⁾	5	33,3
	Total	15	100,0
Tu de Wilms	Tumor	6	50,0
	Hematúria	3	25,0
	Outras ⁽⁵⁾	3	25,0
	Total	12	100,0
Neuroblastoma	Dor abdominal	7	46,7
	Tumor	3	20,0
	Outras ⁽⁶⁾	5	33,3
	Total	15	100,0
Osteossarcoma	Dor óssea	18	90,0
	Outras ⁽⁷⁾	2	10,0
	Total	20	100,0
Família Ewing	Dor	11	91,6
	Outras ⁽⁸⁾	1	8,4
	Total	12	100,0
Sarcomas de partes moles	Tumor	17	77,3
	Outras ⁽⁹⁾	5	22,7
	Total	22	100,0

(1) = cefaléia, tosse, adenopatia e tumoração

(2) = dor óssea, sangramento, déficit neurológico, tosse

(3) = dor óssea, diarreia, adenopatia e estrabismo

(4) = febre, cefaléia e tosse

(5) = febre

(6) = dor óssea, dispnéia e tosse

(7) = tumoração

(8) = tumoração

(9) = dor abdominal, parestesia, constipação, sangramento e hematúria

Tabela 35 - Frequência de queixas de acordo com o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	%
Tu do SNC	Cefaléia	18	47,5
	Estrabismo	6	16,0
	Déficit neurológico	5	13,0
	Convulsão	4	10,5
	Outras ⁽¹⁾	5	13,0
	Total	38	100,0
Retinoblastoma	Leucocoria	20	60,6
	Estrabismo	8	24,2
	Outras ⁽²⁾	5	15,2
	Total	33	100,0
Outros	Tumor	12	35,2
	Dor	11	32,4
	Outras ⁽³⁾	11	32,4
	Total	34	100,0

(1) = dor óssea, vômitos e tumoração

(2) = irritabilidade, hiperemia ocular, anorexia e tumoração

(3) = cefaléia, vômitos, sangramento, hematúria e adenopatia

c) Observador da queixa

Em 168 (61,5%) casos, o primeiro sintoma foi percebido pelos pais, 76 (27,8%) pelo próprio paciente, 8 (3,0%) pelo pediatra, 3 (1,1%) por um especialista, 1 (0,4%) pela babá, 1 (0,4%) pela professora e 17 (5,9%) por outros (Tabela 36).

d) Encaminhamento ao Hospital do Câncer

Cento e nove (40,0%) dos encaminhamentos foram feitos por pediatras, vinte e nove (10,6%) por oftalmologistas e vinte e três (8,4%) por ortopedistas, sendo que em vinte (7,3%) dos casos a própria família foi responsável pelo encaminhamento (Tabela 36).

Tabela 36 - Frequência de casos de acordo com o observador da queixa e quem encaminhou ao Hospital do Câncer.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
Observador da queixa	Paciente	76	27,8
	Pais	168	61,5
	Pediatra	8	3,0
	Especialista	3	1,1
	Professores	1	0,4
	Outros	17	6,2
Encaminhamento	Pediatra	109	40,0
	Oftalmologista	29	10,6
	Ortopedista	23	8,4
	Cirurgião pediátrico	20	7,3
	Família	20	7,3
	Neurocirurgião	19	7,0
	Clínico geral	9	3,4
	Neuropediatra	6	2,0
	Outros	38	14,0
Total		273	100,0

e) Número de consultas prévias ao diagnóstico

O número de consultas pela queixa variou de 1 a 20, com média de 3,75 consultas, mediana de 3,0 e desvio padrão de 3,13 consultas (Tabela 37).

f) Número de médicos consultados

O número de médicos pela queixa variou de 1 a 12, com média de 2,93 médicos, mediana 2,0 e desvio padrão 1,84 médicos (Tabela 37).

g) Tratamento sintomático prévio ao diagnóstico

135 (49,5%) pacientes não realizaram nenhum tipo de tratamento sintomático prévio e 63 (23%) fizeram uso de antibiótico, 48 (17,6%) fizeram uso de analgésicos/anti-inflamatórios, 7 (2,6%) receberam hemotransfusão e 20 (7,3%) receberam outros tratamentos sintomáticos (Tabela 37).

Tabela 37 - Frequência de casos de acordo com o número de consultas prévias ao diagnóstico, número de médicos consultados e tratamento sintomático.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
Número consultas	1 – 3	168	61,5
	4 – 6	70	25,6
	> 6	33	12,2
	Ignorado	2	0,7
Número de médicos	1	57	21,0
	2 – 4	164	60,0
	> 4	49	18,0
	Ignorado	3	1,0
Tratamento sinromático	Não	135	49,5
	Antibiótico	63	23,0
	Analgésico/ anti-inflamatório	48	17,5
	Hemotransfusão	7	2,5
	Oftalmológico	4	1,5
	Outros	16	6,0
Total		273	100,0

h) Internações prévias ao diagnóstico

Cento e quarenta e quatro (52,7%) dos pacientes já haviam sido internados pela queixa (Tabela 38).

i) Causas de internação prévia

As causas mais frequentes de internação foram: tumor (26,4%), anemia (12,5%), febre (11,1%), dor abdominal (8,3%), dor óssea (5,6%), cefaléia (4,9%), déficit neurológico (4,9%), outras (26,3%) (Tabela 38).

Tabela 38 - Frequência de casos de acordo com internação prévia e causas da internação.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
Internação prévia	Não	129	47,3
	Sim	144	52,7
Causas de internação	Tumor	38	26,5
	Anemia	18	12,5
	Febre	16	11,1
	Dor abdominal	12	8,3
	Outras	60	41,6
	Total	144	100,0
Total		273	100,0

5.2.4. Dados relacionados com tratamento oncológico prévio

Duzentos e vinte e um (81%) pacientes não haviam realizado qualquer tratamento oncológico prévio (Tabela 39).

Tabela 39 - Frequência de casos de acordo com a realização de tratamento oncológico prévio ao diagnóstico.

TRATAMENTO PRÉVIO	N	%
Não	221	81,0
Sim	52	19,0
Total	273	100,0

Duzentos e vinte e um (81,0%) pacientes não realizaram qualquer tratamento prévio à admissão no Hospital do Câncer. Cinquenta e dois (19,0%) pacientes realizaram algum tratamento, seja isolado ou associado à biópsia previamente à admissão no Hospital do Câncer.

5.2.5. Tempo médio de duração da queixa

O tempo de duração da queixa (desde o primeiro sintoma até o diagnóstico) variou de 1 dia a 60 meses, com uma média de 4,64 meses, mediana de 2,0 meses e desvio padrão 8,35 meses.

Tempo médio de duração da queixa por grupos etários

O tempo médio de queixa foi maior entre os adolescentes (6,5 meses) em relação aos pré-escolares (3,2 meses) ($p^T = 0,052$) (Tabela 40).

Tabela 40 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com os dados sócio-demográficos.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	p
IDADE (meses)	0 ∪ 24 (a)	58	3,2	3,8	0,0 – 20,0	0,003 ^{KW}
	25 ∪ 84 (b)	89	3,2	6,4	0,0 – 50,0	
	85 ∪ 144 (c)	52	6,0	12,4	0,1 – 60,0	
	144 ∪ 216 (d)	74	6,5	9,0	0,1 – 48,0	
SEXO	Masculino	141	4,6	8,1	0,0 – 60,0	0,646 ^{MW}
	Feminino	132	4,7	8,6	0,0 – 48,0	
RAÇA	Branco	204	5,0	9,1	0,0 – 60,0	0,256 ^{MW}
	Não-branco	69	3,4	5,0	0,0 – 24,0	
PROCEDÊNCIA	Sudeste	212	4,4	7,8	0,0 – 50,0	0,096 ^{KW}
	Nordeste	20	3,3	3,5	0,0 – 12,0	
	Centro-oeste	17	5,6	5,6	0,6 – 24,0	
	Norte	17	8,6	17,4	0,1 – 60,0	
	Sul	7	2,1	2,7	0,1 – 7,0	
TOTAL		273	4,64	8,3	0,0 – 60,0	

(b) < (d); $p^{\dagger} = 0,052$.

Associação do tempo médio de duração da queixa para cada diagnóstico por grupos etários

Quando avaliamos o tempo médio de duração da queixa por grupos etários separadamente para cada diagnóstico, entre os portadores de leucemia

aguda não houve diferença. Entre os portadores de LMC não foi possível a comparação do tempo médio devido ao pequeno número de casos: 01 escolar, com tempo médio de queixa de 0,5 meses e 01 adolescente com tempo médio de queixa de 48,0 meses. Esta diferença só foi observada entre os seguintes tumores sólidos (Tabela 41):

- a.** Neuroblastoma = os maiores de 2 anos tiveram o maior tempo de queixa (5,0 meses) em relação aos menores de 2 anos (1,6 meses) ($p^{\text{MW}} = 0,009$).
- b.** Tumor da família Ewing = os maiores de 12 anos tiveram o maior tempo de queixa (7,0 meses) em relação aos pacientes entre 2 e 12 anos de idade (1,2 meses) ($p^{\text{MW}} = 0,017$).

Tabela 41 - Tempo médio de duração da queixa por diagnóstico para cada grupo etário.

DIAGNÓSTICO	IDADE (em meses)				p
	0 24	24 85	85 144	144 216	
LEUCEMIAS					
LLA	1,1	1,7	1,0	2,1	0,801 ^{KW}
LMA	1,4	2,7	1,3	2,0	0,818 ^{KW}
TUMORES SÓLIDOS					
Linfoma não-Hodgkin	-	1,1	0,3	3,2	0,252 ^{KW}
Doença de Hodgkin	-	7,5	15,0	8,1	0,893 ^{KW}
Tumor de Wilms	1,6	0,5	-	-	0,126 ^{MW}
Tumor do SNC	3,5	5,5	9,0	4,6	0,710 ^{KW}
Osteossarcoma	-	2,1	6,7	4,1	0,599 ^{KW}
Sarcoma de partes moles	1,7	2,3	3,6	10,0	0,232 ^{KW}
Retinoblastoma	5,7	7,2	-	-	0,164 ^{MW}
Outros	2,1	1,1	5,7	10,0	0,057 ^{KW}
Neuroblastoma	1,6	5,0			0,009 ^{MW}
Tumor da família Ewing	-	1,2		7,0	0,017 ^{MW}

Tempo médio de duração da queixa por sexo

O tempo médio de duração da queixa entre os pacientes do sexo masculino foi de 4,6 meses e entre as pacientes do sexo feminino foi 4,7 meses ($p^{\text{MW}} = 0,646$) (Tabela 40).

Tempo médio de duração da queixa por raça

Entre os pacientes da raça branca o tempo médio de duração da queixa foi 5,0 meses e entre os pacientes de raça não-branca foi de 3,4 meses ($p^{\text{MW}} = 0,256$) (Tabela 40).

Tempo médio de duração da queixa por procedência

Com relação à procedência dos pacientes, o tempo médio de duração da queixa teve a seguinte distribuição: 4,4 meses para os pacientes procedentes da região Sudeste; 3,3 meses para os procedentes da região Nordeste; 5,6 meses para os procedentes da região Centro-oeste; 8,6 meses para os procedentes da região Norte e 2,1 meses para os pacientes procedentes da região Sul ($p^{\text{KW}} = 0,096$) (Tabela 40).

Tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico

Quando avaliamos o tempo médio de queixa em relação ao diagnóstico, verificamos que o tumor de Wilms apresentou o menor tempo médio de duração da queixa, seguido pelas leucemias agudas (LLA e LMA) e LNH (Tabela 42).

Tabela 42 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) em relação ao diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	N	%	TEMPO(meses)
Tumor de Wilms (a)	12	4,5	1,1
LLA (b)	35	12,8	1,5
LMA (c)	20	7,3	1,8
LNH (d)	15	5,5	2,2
Neuroblastoma (e)	15	5,5	3,6
Osteossarcoma (f)	20	7,3	4,1
Sarcoma de partes moles (g)	22	8,0	4,8
Tumor da família Ewing (h)	12	4,4	5,0
Retinoblastoma (i)	33	12,0	6,3
Tumor do SNC (j)	38	14,0	6,5
Doença de Hodgkin (k)	15	5,5	9,8
LMC (l)	2	0,7	24,0
Outros (m)	34	12,5	5,2
Total	273	100,0	4,64

* p^T = teste de Tukey | $p^{KW} < 0,001$

(a) < (l); $p^T = 0,010$

(b) < (l); $p^T = 0,007$

(b) < (k); $p^T = 0,045$

(c) < (l); $p^T = 0,011$

(l) > (d); $p^T = 0,017$

(l) > (e); $p^T = 0,036$

(l) > (f); $p^T = 0,040$

(l) > (g); $p^T = 0,056$

(l) > (m); $p^T = 0,059$

Tempo médio de duração da queixa para cada diagnóstico de acordo com a extensão da doença

- a.** Tumores sólidos: Entre os pacientes com tumor sólido não houve diferença entre os tempos médios de duração da queixa em relação à extensão da doença ($p^{KW} = 0,991$). Pacientes com doença localizada apresentaram

tempo médio de duração da queixa igual a 5,4 meses; pacientes com extensão avançada apresentaram tempo médio de 5,0 meses e pacientes com doença metastática apresentaram 5,3 meses de tempo médio de duração da queixa.

- b.** Leucemias: Entre as LLA não houve diferença nos tempos médios de duração da queixa com relação ao grupo de risco para recaída, onde os pacientes com critérios de alto risco para recaída apresentaram tempo médio de duração da queixa de 1,2 meses e os pacientes com critérios de baixo risco para recaída apresentaram tempo médio de queixa de 2,4 meses; $p^{\text{MW}} = 0,115$.

Associação do tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico e o sintoma

O tempo médio de queixa foi maior entre os pacientes com doença de Hodgkin quando o primeiro sintoma foi adenopatia (14,1 meses) em relação à outras queixas (1,5 meses) ($p^{\text{MW}} = 0,019$) (Tabela 43).

Nos pacientes com osteossarcoma, quando a queixa foi dor óssea o tempo médio foi maior (4,5 meses) em relação às outras (0,6 meses) ($p^{\text{MW}} = 0,036$) (Tabela 44).

Entre os sarcomas de partes moles, a queixa dor teve a maior duração (18,3 meses) em relação a tumor (3,5 meses) e às demais queixas (3,3 meses), embora não tenha sido estatisticamente significativo ($p^{\text{KW}} = 0,846$) (Tabela 44).

A queixa estrabismo foi correlacionada com o maior tempo (17,4 meses), entre os retinoblastomas, quando comparada com leucocoria (3,2 meses) e outras (1,4 meses) ($p^T = 0,002$) (Tabela 44).

Tabela 43 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico e o sintoma entre as leucemias e linfomas.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	p
Leucemias	Febre	18	1,0	(1,0)	0,1 – 4,0	0,901 ^{KW}
	Anemia	16	2,2	(3,0)	0,1 – 12,0	
	Adenopatia	6	2,0	(2,2)	0,1 – 6,0	
	Equimoses	5	2,7	(5,2)	0,3 – 12,0	
	Dor óssea	4	1,7	(1,7)	0,3 – 4,0	
	Outras	8	7,0	(16,6)	0,1 – 48,0	
	Total	57	2,5	(6,6)	0,1 – 48,0	
LNH	Dor abdominal	4	3,3	(3,6)	0,5 – 8,0	0,637 ^{KW}
	Anemia	3	0,6	(0,3)	0,4 – 1,0	
	Outras	8	2,3	(3,4)	0,3 – 10,0	
	Total	15	2,2	(3,0)	0,3 – 10,0	
D. de Hodgkin	Adenopatia	10	14,1	(14,0)	0,8 – 48	0,019 ^{MW}
	Outras	5	1,5	(1,5)	0,3 – 4,0	
	Total	15	9,8	(12,7)	0,3 – 48	

p^{KW} = Teste de Kruskal – Wallis.

p^{MW} = Teste de Mann – Whitney.

Tabela 44 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com o diagnóstico e o sintoma entre os tumores sólidos.

DIAGNÓSTICO	QUEIXA	N	MÉDIA	(DP)	MÍNIMO-MÁXIMO	p
Tu de Wilms	Tumor	6	1,2	(1,1)	0,3 – 3,0	0,705 ^{KW}
	Hematúria	3	0,4	(0,3)	0,1 – 0,8	
	Outras	3	1,5	(1,5)	0,0 – 3,0	
	Total	12	1,1	(1,1)	0,0 – 3,0	
Neuroblastoma	Dor abdominal	7	3,8	(3,7)	2,0 – 12,0	0,563 ^{KW}
	Tumor	3	5,3	(4,1)	0,8 – 9,0	
	Outras	5	2,3	(1,3)	0,8 – 4,0	
	Total	15	3,6	(3,2)	0,8 – 12,0	
Tu do SNC	Cefaléia	18	5,2	(7,5)	0,2 – 24,0	0,556 ^{KW}
	Estrabismo	6	5,4	(4,1)	0,5 – 12,0	
	Convulsão	4	8,8	(8,3)	1,0 – 19,0	
	Outras	10	8,5	(18,3)	0,1 – 60,0	
	Total	38	6,5	(11,0)	0,1 – 60,0	
Osteossarcoma	Dor óssea	18	4,5	(3,7)	1,0 – 12	0,036 ^{MW}
	Outras	2	0,6	(0,5)	0,3 – 1,0	
	Total	20	4,1	(3,7)	0,3 – 12	
Família Ewing	Dor	11	4,7	(4,4)	0,3 – 12	Impossível realizar o teste
	Outras	1	-	-	-	
	Total	12	5,0	(4,3)	0,3 – 12	
Sarcomas de partes moles	Tumor	17	3,5	(4,4)	0,1 – 18,0	0,846 ^{KW}
	Dor	2	18,3	(25,1)	0,5 – 36,0	
	Outras	3	3,3	(3,5)	0,0 – 7,0	
	Total	22	4,8	(8,1)	0,0 – 36,0	
Retinoblastoma	Leucocoria (a)	20	3,2	(2,7)	0,1 – 10,0	< 0,001 ^{KW} (b) > (a), (c) 0,002 ^T
	Estrabismo (b)	8	17,4	(15,0)	3,0 – 50,0	
	Outras (c)	5	1,4	(1,0)	0,1 – 3,0	
	Total	33	6,4	(9,7)	0,1 – 50,0	
Outros	Dor	10	6,4	(14,7)	0,1 – 48	0,762 ^{MW}
	Outras	24	4,7	(8,6)	0,1 – 36	
	Total	34	5,2	(10,5)	0,1 – 48	

p^{KW} = Teste de Kruskal – Wallis.

p^{MW} = Teste de Mann – Whitney.

p^T = Comparações múltiplas – Tukey HSD.

Tempo médio de duração da queixa por tratamento sintomático prévio

O tempo de queixa foi maior entre os pacientes que realizaram tratamento oftalmológico prévio ($p^{KW} < 0,001$) (Tabela 45). Entre os demais tratamentos sintomáticos não houve diferença.

Tabela 45 - Tempo médio de queixa de acordo com o uso de tratamento sintomático prévio.

TRATAMENTO PRÉVIO	N	%	MÉDIA (DP)	
Não (a)	135	49,5	3,7	(7,1)
Antinflamatório/ analgésico (b)	48	17,6	6,8	(9,1)
Antibiótico (c)	63	23,1	4,3	(9,0)
Transfusão (d)	7	2,6	2,3	(1,7)
Oftalmológico (e)	4	1,5	23,0	(19,3)
Outros (f)	16	5,7	4,0	(5,3)
Total	273	100,0	4,6	(8,4)

(e) > (a), (b), (c), (d) e (f); $p^T = 0,01$ e $p^{KW} < 0,001$

Tempo médio de duração da queixa de acordo com o observador do primeiro sintoma

Embora os dados sugiram um menor tempo médio quando o observador do primeiro sintoma foi o pediatra ou os pais do paciente, não foi possível identificar esta diferença.

Tabela 46 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com o observador do primeiro sintoma.

OBSERVADOR	N	MÉDIA	DP	P _{ANOVA}
Pai/ mãe	168	4,1	8,0	0,297
Paciente	76	6,0	8,7	
Pediatra	8	1,8	2,5	
Outros	21	4,5	10,3	
Total	273	4,6	8,3	

Tempo médio de duração da queixa de acordo com quem encaminhou ao Hospital do Câncer

Quando avaliamos o tempo médio de duração da queixa de acordo com quem encaminhou ao Hospital do Câncer, verificamos que os pacientes encaminhados por neuropediatras apresentaram o maior tempo médio de duração da queixa em relação aos demais ($p^{KW} = 0,001$) (Tabela 47).

Tabela 47 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com quem encaminhou a criança ao Hospital do Câncer.

QUEM ENCAMINHOU	N	MÉDIA	DP	p^{KW}
Pediatra (a)	109	3,0	7,2	0,001
Oftalmologista (b)	29	5,0	5,8	
Ortopedista (c)	23	5,3	7,6	
Cirurgião pediátrico (d)	20	3,2	4,1	
Família (e)	20	3,3	3,8	
Neurocirurgião (f)	19	4,7	5,0	
Clínico geral (g)	9	9,0	15,6	
Neuropediatra (h)	6	16,3	23,3	
Outros (i)	38	7,0	10,2	
Total	273	4,6	8,3	

(h) > (a); $p^T = 0,003$

(h) > (b); $p^T = 0,049$

(h) > (c); $p^T = 0,075$

(h) > (d); $p^T = 0,015$

(h) > (e); $p^T = 0,016$

(h) > (f); $p^T = 0,060$

(h) = (g); $p^T = 0,726$

(h) = (i); $p^T = 0,185$

Tempo médio de duração da queixa em relação ao número de consultas prévias e número de médicos consultados

O tempo médio de duração da queixa foi maior entre os pacientes com mais de 3 consultas prévias ao diagnóstico de neoplasia ($p^{KW} < 0,001$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo médio de queixa daqueles pacientes que realizaram entre 4 a 6 consultas e aqueles que realizaram mais que seis consultas ($p^T = 0,780$) (Tabela 48).

Com relação ao número de médicos consultados antes do diagnóstico, quando o paciente procurou mais que 4 médicos, o tempo de queixa foi maior ($p^{KW} < 0,001$) (Tabela 48).

Tabela 48 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com o número de consultas e médicos consultados.

VARIÁVEL	CATEGORIA	MÉDIA	DP	P
Nº consultas	1 – 3 (a)	3,2	6,4	< 0,001 ^{KW}
	4 – 6 (b)	6,7	10,8	
	> 6 (c)	7,9	9,7	
Nº médicos	1 (d)	2,4	4,0	< 0,001 ^{KW}
	2 – 4 (e)	5,0	9,0	
	> 4 (f)	6,4	9,5	

p^{KW} = Teste de Kruskal – Wallis / p^T = Comparações múltiplas – Tukey – HSD

(b) > (a); $p^T = 0,006$

(d) = (e); $p^T = 0,116$

(c) > (a); $p^T = 0,007$

(d) < (f); $p^T = 0,035$

(b) = (c); $p^T = 0,780$

(e) = (f); $p^T = 0,518$

Tempo médio de duração da queixa em relação ao tratamento oncológico prévio

Não observamos diferença no tempo médio de queixa entre os pacientes que realizaram algum tratamento oncológico prévio como cirurgia (5,3 meses) ou outros (5,0 meses) em relação aos que não realizaram tratamento prévio (4,5 meses) ($p = 0,834$) (Tabela 49).

Quando analisamos a presença de biópsia prévia à admissão ao Hospital do Câncer, encontramos um maior tempo médio de duração da queixa, seja

quando o paciente realizou a biópsia e algum tratamento oncológico associado ($p^{\text{MW}} = 0,011$) (Tabela 50), seja quando ele realizou apenas a biópsia ($p^{\text{MW}} = 0,044$) (Tabela 51).

Tabela 49 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com tratamento oncológico prévio.

TRATAMENTO ONCOLÓGICO	N	%	MÉDIA	DP
Não	221	81,0	4,5	8,3
Cirurgia	36	13,0	5,3	6,4
Outros	16	6,0	5,0	11,7
Total	273	100,0	4,6	8,4

$p^{\text{ANOVA}} = 0,834$

Tabela 50 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com a realização de biópsia prévia associada ao tratamento oncológico.

BIÓPSIA + TRATAMENTO	N	%	MÉDIA	DP
Não	218	80,0	4,1	7,6
Sim	55	20,0	6,7	10,5
Total	273	100,0	4,6	8,4

$p^{\text{MW}} = 0,011$

Tabela 51 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com a realização de apenas biópsia prévia.

BIÓPSIA PRÉVIA	N	%	MÉDIA	DP
Não	226	83,0	4,3	8,1
Sim	47	17,0	6,1	9,4
Total	273	100,0	4,6	8,4

$p^{\text{MW}} = 0,044$

Tempo médio de duração da queixa em relação às variáveis familiares e habitacionais

O tempo médio de duração da queixa foi maior entre os pacientes com maior número de irmãos ($p^{\text{KW}} = 0,035$) (Tabela 52). Não houve diferença quanto à escolaridade dos pais, número de habitantes e cômodos da casa, renda familiar mensal e consumo mensal de energia elétrica (Tabelas 52 e 53).

Tabela 52 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com as variáveis familiares e habitacionais:

VARIÁVEL	CATEGORIA	MÉDIA	DP	p ^{KW}
Escolaridade do pai	Analfabeto	2,6	2,2	0,461
	1º grau	4,9	8,0	
	2º grau	4,3	7,3	
	Nível superior	5,6	12,0	
Escolaridade da mãe	Analfabeto	7,3	13,4	0,459
	1º grau	3,6	5,3	
	2º grau	5,6	9,4	
	Nível superior	5,2	11,4	
Nº irmãos	0 (a)	4,8	9,5	0,035 ^{KW}
	1 – 4 (b)	4,1	7,2	
	> 4 (c)	10,6	13,5	
Nº cômodos	1	5,0	7,4	0,965 ^{KW}
	2 – 4	5,4	10,3	
	5 – 8	4,2	7,3	
	> 8	4,1	5,5	
Nº habitantes	2 – 4	3,8	6,2	0,461 ^{KW}
	5 – 8	5,7	10,5	
	> 8	3,6	2,5	

(c) > (a); p = 0,037

(c) > (b); p = 0,007

Tabela 53 - Tempo médio de duração da queixa de acordo com as variáveis de consumo familiar:

VARIÁVEL	CATEGORIA	MÉDIA	DP	p
Renda familiar (em R\$)	0 – 400,00	4,5	7,4	0,126 ^{KW}
	400,01 – 800,00	5,7	9,8	
	> 800,00	4,1	8,0	
Consumo de energia (em Kw)	< 190,00	4,5	5,7	0,199 ^{MW}
	190,00 e +	4,0	7,3	

p^{KW} = Teste de Kruskal – Wallis./ p^{MW} = Teste de Mann – Whitney.

p^T = Múltiplas comparações – Tukey HSD.

5.2.6 Modelo de Regressão Múltipla

A análise de regressão múltipla foi realizada separadamente para cada diagnóstico (Tabela 54).

A idade foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores dos tumores abaixo; destacando-se o elevado poder explicativo dos modelos demonstrado pelo raj^2 próximo de 1,0:

- Neuroblastoma = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 3,229 meses ($p= 0,032$ e $raj^2 = 0,680$).
- Tumor da família Ewing = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 6,667 meses ($p= 0,001$ e $raj^2 = 0,826$).
- Sarcoma de partes moles = para cada ano a mais na idade, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 2,829 meses ($p = 0,015$ e $raj^2 = 0,797$).

Os sintomas foram fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores das seguintes doenças:

- a.** LLA = a presença da queixa anemia aumentou o tempo médio de duração da queixa em 1,595 meses ($p = 0,014$ e $\text{raj}^2 = 0,365$).
- b.** Sarcoma de partes moles = a presença da queixa dor no local acometido pelo tumor aumentou o tempo médio de duração da queixa em 32,204 meses ($p = < 0,001$ e $\text{raj}^2 = 0,797$).
- c.** Retinoblastoma = a presença da queixa estrabismo aumentou o tempo médio de duração da queixa em 10,358 meses ($p = 0,002$ e $\text{raj}^2 = 0,546$).

A realização de biópsia prévia foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores da doença de Hodgkin, onde o tempo médio de duração da queixa aumentou em 13,507 meses ($p = 0,054$).

A realização de tratamento sintomático, oftalmológico, prévio ao diagnóstico, foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os portadores de retinoblastoma, onde o tempo médio de duração da queixa que levou a criança ao médico, aumentou em 2,056 meses ($p = 0,004$ e $\text{raj}^2 = 0,546$).

O número de médicos consultados antes do diagnóstico foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os seguintes diagnósticos:

- a.** LLA = para cada médico a mais consultado, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 0,556 meses ($p = 0,002$ e $\text{raj}^2 = 0,365$).

- b.** Osteossarcoma = para cada médico a mais consultado, o tempo médio de duração da queixa aumentou em 0,920 meses ($p = 0,008$ e $raj^2 = 0,254$).

O número de consultas prévias ao diagnóstico foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os portadores de LMA onde, para cada consulta a mais o tempo médio de duração da queixa aumentou em 0,359 meses ($p = 0,001$ e $raj^2 = 0,662$).

Ter sido encaminhado ao Hospital do Câncer por um médico pediatra foi fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores das seguintes doenças:

- a.** LMA = o encaminhamento pelo pediatra reduziu o tempo médio de duração da queixa em 2,731 meses em relação aos outros profissionais ($p = 0,020$ e $raj^2 = 0,662$).
- b.** LNH = o encaminhamento pelo pediatra reduziu o tempo médio de duração da queixa em 3,876 meses em relação aos outros profissionais ($p = 0,013$ e $raj^2 = 0,437$).

A escolaridade da mãe foi fator independente, preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores de LLA; para cada maior nível de escolaridade da mãe, o tempo médio de duração da queixa diminuiu 0,583 meses ($p = 0,050$ e $raj^2 = 0,365$).

Ter seguro saúde foi fator independente, preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores de neuroblastoma, ou seja, ter seguro saúde

aumentou o tempo médio de duração da queixa em 8,501 meses ($p = 0,001$ e $raj^2 = 0,680$).

A renda foi fator independente, preditivo do atraso diagnóstico entre os pacientes portadores das seguintes doenças:

- a.** LNH = quanto maior a renda familiar, menor foi o tempo de queixa ($p = 0,038$ e $raj^2 = 0,437$).
- b.** Neuroblastoma = quanto maior a renda familiar menor foi o tempo de queixa ($p = 0,003$ e $raj^2 = 0,680$).
- c.** Tumor do SNC = quanto maior a renda familiar maior foi o tempo de queixa ($p = 0,001$ e $raj^2 = 0,257$).

Tabela 54 - Modelos de regressão linear múltipla para os tempos médios de duração da queixa segundo o diagnóstico.

CARACTERÍSTICA	ANÁLISE BRUTA		ANÁLISE AJUSTADA			Pmodelo
	COEF	p	COEF	p	raj ²	
LLA*						
Anemia	1,613	0,030	1,592	0,014	0,365	0,001
Número de médicos	0,501	0,009	0,556	0,002		
Escolaridade da mãe	- 0,458	0,800	- 0,583	0,050		
LMA*						
Encaminhado por Pediatra	- 3,969	0,002	- 2,371	0,020	0,662	< 0,001
Número de consultas	0,279	0,006	0,359	0,001		
LNH						
Idade	1,735	0,204	2,486	0,062	0,437	0,025
Encaminhado por Pediatra	- 3,175	0,038	- 3,876	0,013		
Renda	- 6,400	0,861	- 7,731	0,038		
HODGKIN**						
Biópsia prévia	12,071	0,065	13,507	0,054	0,157	0,142
WILMS						
Idade	- 2,601	0,090	- 2,278	0,168	0,212	0,134
Renda	- 2,326	0,282	- 1,289	0,545		
NEUROBLASTOMA						
Idade	4,248	0,042	3,229	0,032	0,680	0,001
Seguro saúde	3,645	0,030	8,501	0,001		
Renda	4,170	0,514	- 2,414	0,003		
TU SNC**						
Renda	4,820	0,001	4,874	0,001	0,257	0,002
OSTEOSSARCOMA*						
Número de médicos	0,921	0,005	0,920	0,008	0,254	0,054
FAMÍLIA EWING						
Idade	7,556	< 0,001	6,667	0,001	0,826	< 0,001
Escolaridade da mãe	1,993	0,055	0,914	0,089		
SARCOMA PARTES MOLES						
Idade	4,525	0,032	2,829	0,015	0,797	< 0,001
Dor	32,690	< 0,001	32,204	< 0,001		
Renda	9,697	0,287	- 7,186	0,126		
RETINOBLASTOMA*						
Estrabismo	14,54	< 0,001	10,358	0,002	0,546	< 0,001
Tratamento oftalmológico	3,156	< 0,001	2,056	0,004		

* ajustado por idade e renda, ** ajustado por idade

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo tem sido um centro de referência no tratamento do câncer infantil desde 1966, recebendo pacientes provenientes de todas as regiões do Brasil.

Em 1999, com o objetivo de conhecer as características clínicas da nossa população de pacientes e de determinar o tempo médio de duração da queixa, revisamos os prontuários médicos registrados no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer entre 1975 e 1990 (RODRIGUES et al. 2000). Por tratar-se de uma estudo retrospectivo, encontramos dificuldades em obter detalhes do processo diagnóstico, estadiamento e das condições sócio-econômicas destes pacientes. Sentimos, então, a necessidade de prosseguir a investigação e, em Junho de 2000 iniciamos o estudo que é descrito nesta dissertação. Este novo estudo compreendeu duas etapas: um período retrospectivo, de 1991 a Junho de 2000, e um período prospectivo, de Julho de 2000 a Abril de 2002. No período de 1991 a 2000 pudemos obter melhores informações relacionadas às características clínicas dos pacientes, pois os prontuários já eram melhor preenchidos, entretanto ainda não foi possível a avaliação sócio-econômica. Sabendo que encontraríamos esta dificuldade, iniciamos, simultaneamente, o estudo prospectivo, que compreendeu a entrevista realizada com os familiares das crianças, no ato da admissão no Departamento de Pediatria, para estabelecer o perfil sócio-econômico dos nossos pacientes e avaliar a influência destes dados no processo diagnóstico.

Este estudo mostrou que mais de 77% dos pacientes eram procedentes da região Sudeste, seguido por 7 a 10% da região Nordeste, 3 a 6% da região Norte, 5 a 6% da região Centro-Oeste e 3% da região Sul. Pudemos observar que ao longo dos dois períodos do estudo, 1991 a 2000 e 2000 a 2002, houve uma pequena redução do número de pacientes procedentes da região Nordeste e o número de pacientes procedentes da região Norte dobrou. Esta variação talvez se deva ao surgimento de novos centros de tratamento especializados em Oncologia Pediátrica nas principais capitais do Nordeste (Salvador, Recife e Fortaleza), e alguma melhoria das condições de acesso aos serviços de saúde na região Norte. Apesar das acentuadas diferenças sócio-econômico-culturais que sabemos existir entre as 5 regiões geográficas do nosso país, a procedência não se mostrou um fator determinante do atraso diagnóstico, diferentemente do que foi demonstrado no México por FAJARDO-GUTIERREZ et al. (2002), onde a maior distância do centro de oncologia foi fator de risco para o atraso do diagnóstico. Embora não tenha havido diferenças ao analisarmos a distribuição da renda, entre as regiões geográficas destes pacientes (dados não apresentados), a semelhança no tempo médio de duração da queixa sugere-nos que a nossa amostra tenha sido “naturalmente” selecionada. Provavelmente, estes pacientes procedentes das regiões mais distantes e pobres do país tinham um melhor padrão sócio-econômico e educacional, ou mesmo uma melhor prestação de serviço de saúde em sua comunidade, o que lhes possibilitou um acesso mais rápido ao centro especializado, a ponto da distância geográfica não influenciar o tempo de duração da queixa. Embora, na análise global e também na região Sudeste, o tempo médio de duração da queixa tenha-se mantido o mesmo ao longo dos dois períodos do

estudo, 4,6 meses e 4,5 meses respectivamente, pudemos observar algumas variações: a região Centro-Oeste passou de 4,5 meses no estudo retrospectivo para 5,6 meses no estudo prospectivo e a região Norte passou de 5,0 meses no estudo retrospectivo para 8,6 meses no prospectivo. Na primeira fase do estudo, a região Nordeste apresentou um tempo médio de duração da queixa de 5,0 meses e na segunda fase de 3,3 meses e a região Sul apresentou passou de 5,0 meses para 2,1 meses.

Neste estudo os diagnósticos mais frequentes entre os 2081 pacientes foram retinoblastoma, seguido por leucemias agudas, tumor do SNC, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, LNH, doença de Hodgkin, tumor de Wilms, tumor da família Ewing e neuroblastoma. O Hospital do Câncer é referência nacional para o tratamento de retinoblastoma e tumores musculoesqueléticos o que explica uma maior frequência destes tumores na nossa casuística (RIBEIRO et al. 1999).

O tempo de duração da queixa variou de 1 dia a 144 meses, com uma média de 4,63 meses e mediana de 2,0 meses na primeira fase do estudo e na segunda fase, variou de 1 dia a 60 meses, com média de 4,64 meses e mediana de 2,0 meses. A distribuição do tempo médio de duração da queixa de acordo com a faixa etária foi semelhante nas duas fases do estudo, concordando com o que outros autores já demonstraram (FLORES et al. 1986; POLLOCK et al. 1991). De um modo geral, os adolescentes apresentaram maior tempo médio de queixa (6 meses) em relação aos lactentes (4,1 meses) e pré-escolares (4 meses). Entre os portadores de retinoblastoma, os pacientes maiores de 2 anos de idade tiveram maior tempo de queixa em relação aos pacientes menores de 2 anos de idade. Os pacientes adolescentes, portadores de sarcoma de partes moles, apresentaram

maior tempo de queixa em relação aos lactentes e pré-escolares. No entanto, os pacientes pré-escolares com doença de Hodgkin mostraram maior tempo médio de queixa em relação aos adolescentes. As crianças portadoras de neuroblastoma na faixa etária pré-escolar e escolar mostraram maior tempo médio de queixa em relação aos lactentes e adolescentes. Estes dados sugerem que quando a doença se manifesta fora da faixa etária mais freqüente, o diagnóstico torna-se mais difícil, provavelmente por não se esperar encontrar a doença de Hodgkin entre pré-escolares ou o neuroblastoma entre adolescentes. Quando realizamos a regressão múltipla, a idade permaneceu como fator independente preditivo do atraso diagnóstico entre os portadores da doença de Hodgkin, neuroblastoma, tumor do SNC, osteossarcoma, sarcoma de partes moles, retinoblastoma e tumor da família Ewing. Estes resultados corroboram as observações realizadas por SAHA et al. (1993), sugerindo que as crianças menores teriam seu diagnóstico realizado mais rapidamente, por serem vistas mais freqüentemente pelo pediatra, que os adolescentes. Além disto, a detecção de doença sintomática nas crianças maiores e adolescentes dependeria, em grande parte, do relato da queixa pelos mesmos, o que se torna difícil nesta fase do desenvolvimento que é marcada pela introspecção. As crianças menores levariam vantagem, ainda, se considerarmos que o pequeno volume dos órgãos rapidamente se ressentem do efeito de massa do tecido neoplásico, resultando em rápida progressão dos sintomas, com conseqüente menor tempo de queixa.

O tempo médio de duração da queixa foi maior entre os pacientes de raça não-branca (5,7 meses) em relação aos de raça branca (4,3 meses). No Brasil, as classes sociais economicamente menos favorecidas são compostas por uma

maioria de raça não-branca, o que nos sugere que, a raça, aqui, está representando a influência das condições sócio-econômicas sobre o tempo médio de queixa. Quando ajustamos a variável raça pelas demais variáveis, esta perdeu sua significância. Vale salientar que, neste período do estudo, não temos a avaliação das condições sócio-econômicas da família do paciente. No segundo período do estudo, onde foi possível a avaliação das condições sócio-econômicas, observamos que a renda familiar mensal variou de 0 a 15.000,00 reais, com média de 1.347,00 reais e mediana 800,00 reais, não havendo diferença quanto ao tempo médio de duração da queixa na análise univariada. Entretanto, ao ajustarmos pelas demais variáveis, a maior renda familiar foi fator independente, preditivo para um menor tempo de queixa entre os portadores de LNH, neuroblastoma e tumor do SNC.

Neste estudo, como em outros (FLORES et al.1986, POLLOCK et al. 1991 e SAHA et al.1993), o tipo histológico mostrou-se um fator que influencia o tempo médio de duração da queixa. De acordo com estes dados, tanto os portadores de leucemia aguda quanto os portadores de LNH apresentaram os menores tempos médios de duração da queixa, enquanto os portadores da doença de Hodgkin, sarcoma de partes moles e tumor do SNC apresentaram os maiores. Na casuística do estudo prospectivo, os portadores de tumor de Wilms, LLA, LMA e LNH apresentaram os menores tempos médios de queixa, 1,1 mês, 1,5 meses, 1,8 meses e 2,2 meses, respectivamente. Os portadores de LMC, doença de Hodgkin, tumor do SNC e retinoblastoma, apresentaram os maiores tempos de queixa, 24 meses, 9,8 meses, 6,5 meses e 6,3 meses, respectivamente.

O tempo médio de duração da queixa seria influenciado pela taxa de crescimento e velocidade de disseminação tumoral, o que nos faz pensar que o comportamento biológico da doença determinaria sintomas mais ou menos evidentes, que fariam ou não pensar no diagnóstico de câncer. Entretanto, embora tenha havido um predomínio de casos de LLA com critérios de alto risco, não observamos um menor tempo médio de queixa entre estes pacientes. Também não observamos diferença de tempo entre os tipos linfóide e mielóide. Entre os tumores sólidos, 51% eram portadores de doença localizada, ou seja, estádios clínicos I ou II. Apenas os pacientes com sarcoma de partes moles com doença metastática tinham maior tempo de queixa em relação aqueles com doença localizada (estádio clínico I ou II) ou avançada (estádio clínico III), e os pacientes com retinoblastoma com doença intra-ocular tinham menor tempo de queixa em relação aqueles com doença extra-ocular e aqueles com metástase. Estes dados confirmaram o que anteriormente já havia sido demonstrado, em nosso meio, por ERWENNE e FRANCO (1988) e na Argentina por CHANTADA et al. (1999), onde os pacientes com doença extra-ocular tinham mais de 6 meses de tempo de duração da queixa.

Na primeira fase deste estudo, a queixa tumoração foi a mais freqüente entre todas as queixas, sendo observada até entre os portadores de LMA. Foi também a mais freqüente entre os portadores do tumor de Wilms, neuroblastoma e sarcoma de partes moles, e foi a segunda queixa mais freqüente entre os portadores de osteossarcoma e tumor da família Ewing, onde dor óssea foi mais freqüente. Entre os portadores de osteossarcoma, quando a queixa foi dor óssea, o tempo médio de queixa foi até 2 meses menor. Dados semelhantes foram

observados na Suécia por WIDHE e WIDHE 2000, quando estudaram 149 casos de crianças com osteossarcoma e sarcoma de Ewing e observaram que 78,5% delas tinham, como queixa principal, dor óssea.

Na segunda fase do estudo, entre todas as queixas a dor foi a mais freqüente. Nos portadores de sarcoma de partes moles e osteossarcoma a dor foi o sintoma com maior tempo médio de duração da queixa. Entre os pacientes com sarcoma de partes moles, mesmo após ajuste pelas demais variáveis, permaneceu como fator independente, preditivo do atraso diagnóstico, aumentando o tempo médio de queixa em até 32 meses. Neste caso, o modelo teve um alto poder explicativo ($r_{aj}^2 = 0,797$), chamando atenção para a importância deste sintoma sobre o atraso do diagnóstico. Sabemos que os tumores do sistema musculoesquelético acometem as crianças, mais freqüentemente, no seu período de maior crescimento e atividade física, de modo que não é raro que dores nos membros ou no tronco sejam atribuídas ao crescimento ósseo, traumas ou erros posturais (TROUSSIER et al. 1994). No estudo realizado por WIDHE e WIDHE (2000), 40% das crianças tinham história de trauma associado e 28% receberam diagnóstico prévio de tendinite. Estes dados alertam para a necessidade de se observar as características da dor, se ela é contínua ou intermitente, se obriga a criança ao repouso, se provoca alteração de sua marcha ou postura, se exige o uso de analgésicos e se progride com aumento da necessidade do uso e da potência analgésica. Não devemos nos conformar com a célebre frase “dor do crescimento”. Um exame físico detalhado à procura de tumorações e uma triagem inicial com a radiografia simples ou a tomografia computadorizada, quando a dúvida persistir, podem ter profundo impacto na redução do atraso do diagnóstico.

O sintoma leucocoria foi o mais freqüente entre os portadores de retinoblastoma, com um tempo médio de duração de 5,6 meses no estudo retrospectivo e de 3,2 meses no período prospectivo. Com a redução do tempo entre os dois períodos, podemos especular que o sintoma leucocoria tenha se tornado um alerta para o diagnóstico do retinoblastoma e que as campanhas educativas, chamando a atenção para a observação dos olhos da criança, em busca de diferenças no “brilho dos olhos”, foram eficazes, tanto entre os leigos quanto entre os profissionais de saúde. No entanto, quando o sintoma foi estrabismo, o tempo médio de duração da queixa, que foi de 8,8 meses no estudo retrospectivo passou para 17,4 meses no estudo prospectivo. Quando avaliamos o tempo médio de duração da queixa na presença do sintoma estrabismo, no estudo prospectivo, ajustando pela idade da criança e pela renda da família, houve um aumento de 10,358 meses. No estudo prospectivo, 50% dos pacientes haviam recebido tratamento sintomático prévio, sendo os mais freqüentes, antibioticoterapia, antiinflamatório, hemotransusão e tratamento oftalmológico. O tempo médio de queixa foi maior entre os pacientes que realizaram tratamento oftalmológico em relação aos demais. Ter realizado o tratamento oftalmológico, foi fator independente, preditivo do atraso, mesmo após o ajuste pela idade e renda familiar, aumentando o tempo médio de queixa em 2 meses, em relação aqueles que não o haviam realizado. Foram chamados de oftalmológico, os tratamentos como tampão oftálmico, colírios, lentes corretivas e cirurgias oftalmológicas. Estes dados mostram que mesmo a criança mais jovem, com a melhor condição sócio-econômica, terá o seu diagnóstico atrasado se o seu sintoma inicial for estrabismo, a menos que o profissional de saúde que cuida da criança, tão logo

perceba este sintoma, imediatamente proceda a um exame de fundo de olho sob dilatação pupilar.

Tanto no estudo retrospectivo, quanto no prospectivo, febre e anemia foram os sintomas mais freqüentes entre os portadores de leucemia aguda. No estudo prospectivo, entre os portadores de LLA, ao ajustarmos o tempo médio de duração da queixa pela idade da criança e pela renda familiar mensal, a queixa anemia permaneceu um fator independente, preditivo do atraso diagnóstico, aumentando o tempo médio de duração da queixa em 1,6 meses. BORIM (1999), estudando os aspectos clínicos e laboratoriais das crianças com LLA em São José do Rio Preto, São Paulo, mostrou que cerca de 10% dos pacientes apresentavam a queixa anemia (palidez) ao diagnóstico, e que o nível de hemoglobina era inferior a 8 mg% em cerca de 67% dos pacientes. Provavelmente, nestas crianças, a palidez já estava presente há algum tempo, porém não foi valorizada. A anemia carencial é a segunda deficiência nutricional mais prevalente no mundo e afeta, preferencialmente, crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade, e tem aumentado sua prevalência entre as crianças maiores devido a erros alimentares (WHO 1968). Estes dados nos sugerem que devido à má condição nutricional da maioria das crianças no nosso país, a palidez não suscita preocupação, até atingir níveis com repercussão clínica como fraqueza, apatia, taquipnéia, taquicardia e sopro sistólico.

Dor abdominal e adenopatia foram os sintomas mais freqüentes entre os portadores de LNH. Após o ajuste pelas demais variáveis, a queixa dor abdominal permaneceu um fator independente preditivo do atraso diagnóstico em relação às outras queixas, aumentando o tempo em quase 1 mês. Segundo LEVINE e

RAPPAPORT (1984) a queixa dor abdominal ocorre em 10 a 15% dos escolares e adolescentes e em menos de 5% dos casos é representativa de doença orgânica séria. Quando existe hemorragia e necrose intra-tumoral, a dor pode ser um sintoma presente entre os portadores de massas abdominais. Grandes tumores podem sofrer ruptura espontânea levando à dor abdominal intensa e irritação peritoneal, e os pequenos tumores também podem levar à invaginação intestinal, não sendo raro estes pacientes serem submetidos à laparotomia de urgência. A abordagem de crianças com dor abdominal recorrente envolve uma anamnese minuciosa e palpação cuidadosa do abdome, em busca de visceromegalias ou massas abdominais. Exames complementares como ultrasonografia e tomografia não devem ser postergados nos casos de etiologia duvidosa.

Entre os portadores da doença de Hodgkin, os sintomas mais freqüentes foram adenopatia e febre. Quando o sintoma foi adenopatia, o tempo médio de queixa aumentou em quase 3 meses, após o ajuste pela idade. Entre os portadores de LLA, o sintoma adenopatia também foi um fator independente preditivo do atraso diagnóstico, após ajuste pela idade e grupo de risco, provocando um aumento de quase 2 meses no tempo médio de duração da queixa. Adenomegalia é uma queixa freqüente nos consultórios pediátricos. Na maioria das vezes é reacional a processos benignos, locais ou sistêmicos, como infecções das vias aéreas ou da pele. A quantidade de tecido linfóide no organismo sofre variações com a idade, atingindo sua proliferação máxima no período pré-pubertário, iniciando, a partir daí, sua involução. Inúmeras doenças infecciosas podem levar ao aumento ganglionar, tais como tuberculose, rubéola, doença da arranhadura do gato, síndrome da imunodeficiência adquirida, sífilis, mononucleose,

toxoplasmose, citomegalovirose, estafilo e estreptococcias (KOBINGER et al. 1992). Entretanto, aumentos ganglionares podem ser um sinal precoce de uma doença maligna. As doenças neoplásicas, embora menos freqüentes, manifestam-se com adenomegalia localizada ou generalizada, superficial ou profunda. Os linfonodos tendem a ser endurecidos, de crescimento lento, aderidos a planos profundos e com superfície irregular (KOBINGER et al. 1988). Quando indicar a biópsia ganglionar é sempre um tema controverso, uma vez que se trata de um procedimento invasivo e que muitas vezes necessita de anestesia. São indicações clássicas de biópsia ganglionar: adenomegalia que persiste ou progride após 2 a 3 semanas de antibioticoterapia, linfonodo aumentado que não reduz de tamanho após 5 a 6 semanas ou não volta ao seu tamanho normal após 10 a 12 semanas, principalmente se associado a sintomas como febre, perda de peso ou hepatoesplenomegalia (linfonodos supraclaviculares, epitrocleares, axilares e pré-auriculares devem ser biopsiados mais cedo) e linfonodos aumentados associados à alterações da radiografia simples de tórax (VIETTI e STEUBER 2001). LAKE e OSKI (1978) estudando 75 crianças, entre 8 meses e 17 anos de idade, com adenopatia que haviam sido submetidas à biópsia para investigação diagnóstica, observaram que em 50% dos casos o diagnóstico foi de hiperplasia reacional inespecífica. Em 20% foi de linfadenopatia granulomatosa e em 15% de neoplasia, com predomínio da doença de Hodgkin. Diante destes dados sugerimos a importância do acompanhamento das crianças com adenomegalias até o esclarecimento de sua etiologia ou sua involução total.

Tumor e dor abdominal foram os sintomas mais freqüentes entre os portadores do tumor de Wilms e neuroblastoma. Entre os portadores do tumor de

Wilms, os sintomas tumor e distensão abdominal foram fatores preditivos do atraso diagnóstico, aumentando o tempo médio de queixa em 5 meses. Classicamente, as crianças portadoras de tumor de Wilms têm seu diagnóstico estabelecido após a palpação casual de uma massa abdominal durante o banho ou troca de roupas da criança. A presença de hematúria macroscópica, que faz o tumor perceptível, denota comprometimento do sistema pielocalicial, e como foi demonstrado num estudo anterior em nosso meio, os pacientes portadores deste sintoma tiveram uma redução do tempo de duração da queixa em 1,3 meses em relação às outras queixas (RODRIGUES et al. 2000).

Entre os portadores de tumor do SNC o sintoma mais freqüente foi cefaléia, com um tempo médio de duração de 6 meses na primeira fase do estudo e 5 meses na segunda fase. Cefaléia é uma queixa comum na prática pediátrica e, embora apenas um pequeno percentual seja causado por tumores intra-cranianos, é importante que o pediatra tenha em mente esta possibilidade diagnóstica. EDGEWORTH et al. (1996), investigando as causas do atraso diagnóstico entre as crianças portadoras de tumor do SNC, observaram que 50% dos pacientes cujo principal sintoma era cefaléia tiveram enxaqueca como diagnóstico inicial. A Sociedade Internacional de Cefaléia estabeleceu critérios para o diagnóstico de enxaqueca, recomendando que crianças com cefaléia severa e recorrente, que não preenchem os critérios para o diagnóstico de enxaqueca, devem ser prontamente investigadas (ABU-AREFEH et al. 1994). Outros sintomas, associados ao diagnóstico de tumor do SNC na infância, são mudanças de personalidade e comportamento. Embora não tenham sido queixas freqüentes em nossa casuística, são descritos como sintomas associados ao atraso do diagnóstico (EDGEWORTH

et al. 1996). Isto pode ser justificado pelo fato de variações de comportamento e do humor da criança serem freqüentes tanto em crianças menores, como sonolência ou irritabilidade, quanto em crianças maiores, como labilidade emocional ou dificuldade de aprendizado, sem que necessariamente haja uma causa patológica. Não é raro, nas crianças com tumor do SNC, que estes sintomas só venham ser percebidos como anormais quando a criança já apresenta sintomas físicos. Diante destes dados, sugerimos que sintomas inespecíficos como sonolência, irritabilidade, agressividade, desinteresse pelas atividades usuais, introspecção, etc, tão comuns entre os pacientes pediátricos e adolescentes, sejam cuidadosamente observados e investigados antes de serem rotulados como de “fundo emocional” ou “normal para a idade”.

No estudo retrospectivo, setenta e três por cento dos pacientes não haviam realizado qualquer tratamento oncológico prévio a sua admissão no Hospital do Câncer. Estes pacientes apresentaram menor tempo de queixa (4,1 meses) em relação aqueles pacientes que realizaram biópsia e/ ou cirurgia prévia (6,1 meses). Porém, quando ajustado pela idade, este fator permaneceu significativo apenas entre os portadores de LNH, onde houve um aumento do tempo de queixa em 1 mês e entre os portadores de tumor da família Ewing, onde houve um aumento de 3,2 meses. Como não foi possível avaliar o dia exato em que se iniciaram os sintomas e em que foi estabelecido o diagnóstico, pela própria dificuldade dos familiares em lembrar as datas exatas, o maior tempo médio de duração da queixa observado entre os pacientes que realizaram biópsia e/ ou cirurgia prévia nos faz pensar que este dado seja, na verdade, um reflexo de que estes pacientes ao procurarem o atendimento médico, já apresentavam sintomas evidentes de

neoplasia e, provavelmente, doença avançada com sintomas sistêmicos. Podemos especular, ainda, que estes pacientes possam ter demorado em procurar o médico devido à negação dos sintomas, por medo do diagnóstico de câncer.

Na regressão logística, os sintomas dor óssea ou adenopatia foram fator de risco para o atraso do diagnóstico entre os portadores de LLA. Entre os portadores de LNH, os pacientes que apresentavam o sintoma febre ou doença avançada tiveram menor chance de atraso. Provavelmente, estes pacientes apresentaram-se ao médico com deterioração do estado geral e com massas abdominais volumosas ou obstrução intestinal, tornando imperativa a pronta investigação diagnóstica. Estes dados nos sugerem a importância da biologia do tumor, determinando os sintomas sistêmicos e a agressividade da doença. Entre os pacientes com LNH, doença de Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma e tumor da família Ewing a realização de biópsia/ cirurgia prévia foi fator de risco para o atraso. Provavelmente, estes pacientes tiveram seus sintomas negligenciados ou houve resistência por parte de sua família em procurar um “hospital de câncer”. A idade também foi o fator de risco para o atraso entre os escolares e adolescentes. Entre os portadores de tumor do SNC, ser procedente da região Nordeste foi fator de risco para o atraso. Será que a predominância das doenças infectocontagiosas neste meio dificultou a suspeita de neoplasia do SNC numa criança com sintomas como cefaléia, vômitos, sonolência e irritabilidade ?

Quanto é o tempo aceitável de evolução dos sintomas e que não resulta em prejuízo para o paciente? No México, FAJARDO-GUTIERREZ et al. (2002), estabeleceram como atraso diagnóstico todo tempo de queixa maior que 1 mês. Por acreditarmos que este tempo deva variar de acordo com os tipo histológicos, e

com a finalidade de determinar o que seria atraso em nosso meio, traçamos as curvas ROC com a casuística do estudo retrospectivo. Entre as leucemias agudas e LNH ficou estabelecido que um tempo de queixa maior que 1 mês seria atraso. Entre os portadores da doença de Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma, tumor do SNC, osteossarcoma, tumor da família Ewing e sarcoma de partes moles foi considerado atraso o tempo de queixa maior que 3 meses e entre os pacientes com retinoblastoma, o tempo de queixa maior que 6 meses. Em concordância com a literatura, SAHA et al. (1993), quando avaliamos o atraso do diagnóstico como fator prognóstico, apenas os pacientes com retinoblastoma que apresentaram atraso tiveram pior sobrevida, ou seja, a sobrevida em 5 anos foi 78% quando o tempo de queixa era maior que 6 meses e 91% quando o tempo era menor que 6 meses. Mas, embora não tenha havido correlação entre o tempo médio de duração da queixa e a extensão da doença, esta foi fator prognóstico entre todos os diagnósticos.

Na segunda fase do estudo, entre 61,5% dos pacientes o primeiro sintoma foi observado pelo pai e/ ou mãe. Quarenta por cento dos pacientes foram encaminhados ao Hospital do Câncer por um Pediatra. O tempo médio de queixa foi menor entre os pacientes cuja queixa foi observada pelo médico pediatra (1,8 meses). O número de consultas prévias ao diagnóstico variou de 1 a 20, com média de 3,75 consultas. Quando o número de consultas foi maior que 3, o tempo médio de duração da queixa passou de 3,2 meses para 6,7 meses (até 6 consultas) e 7,9 meses (> 6 consultas). Esta variável permaneceu significativa mesmo após ajuste pela idade da criança e renda familiar, entre os portadores de LMA, de modo que cada consulta a mais aumentou o tempo médio de queixa em 0,4 meses.

O número de médicos consultados variou de 1 a 12, com média de 2,93 médicos. O tempo médio de duração da queixa passou de 2,4 meses quando apenas um médico foi consultado, para 6,4 meses quando mais que 4 médicos foram consultados. Após o ajuste pela idade e renda familiar, esta variável permaneceu significativa entre os portadores de LLA e osteossarcoma. Estes dados mostram que o paciente inicia uma peregrinação aos médicos e serviços de saúde até que tenha seu diagnóstico estabelecido. Cada novo médico é uma nova consulta e uma nova investigação que se inicia, resultando em numa repetição de exames desnecessários e gerando insegurança na família do paciente diante da demora para estabelecer-se o diagnóstico. Cabe talvez a pergunta, não seria mais eficiente se esta criança tivesse sido vista sempre pelo mesmo médico? E este, não seria mais eficiente se, diante do desconhecido, encaminhasse esta criança prontamente a um centro de maior complexidade para investigação?

Quarenta por cento dos encaminhamentos ao Hospital do Câncer foram feitos por um médico pediatra, e estes pacientes apresentaram menor tempo médio de queixa (3,0 meses) em relação aqueles encaminhados pelos demais profissionais, sendo observado o maior tempo médio entre os pacientes encaminhados por clínicos gerais (9,0 meses) e neuropediatras (16,3 meses). Após ajustarmos pela idade e renda familiar, o encaminhamento pelo pediatra permaneceu fator significativo independente, reduzindo o tempo médio de queixa entre os portadores de LMA em 2,7 meses, e entre os portadores de LNH em 3,8 meses. A tendência atual da medicina tem sido a “subespecialização” e os médicos têm perdido a visão holística do paciente. Cada “subespecialista” que o paciente busca, na sua romaria pelo diagnóstico, volta-se para o seu

compartimento de interesse, ignorando pistas diagnósticas às vezes evidentes; e o indivíduo fragmentado por esta visão mecanicista, se vê envolvido numa teia de exames, receitas e opiniões que nunca o levam ao seu objetivo: o bem estar físico e espiritual. Cabe ao pediatra, na maioria das vezes, a função nobre de olhar para a criança como um ser inteiro, e juntar as peças do quebra-cabeça que o levarão ao diagnóstico.

Mais de 50% dos pais e mães tinham escolaridade até o 1º grau. A escolaridade da mãe foi fator preditivo do atraso entre os portadores de LLA onde, quanto maior a escolaridade da mãe, menor o tempo de queixa. A escolaridade do pai não mostrou influência no tempo médio de queixa em nenhum tipo histológico. Estes dados mostram a importância da capacidade de percepção dos sintomas e sua gravidade por parte dos cuidadores da criança, responsabilidade que no nosso meio cabe, predominantemente às mães, independentemente de esta trabalhar fora ou não.

Cinquenta e nove por cento dos pacientes não tinham seguro saúde do tipo convênios, tendo sido atendidos pelo SUS. Esta variável só demonstrou importância entre os portadores de neuroblastoma. Ter seguro saúde, independente da idade da criança e da renda familiar, aumentou o tempo médio de duração da queixa em 8,5 meses. Provavelmente, estes pacientes foram levados de um médico a outro sem que houvesse uma continuidade na investigação. Estes dados são discordantes do que mostraram FAJARDO-GUTIERREZ et al. (2002), no México, onde aqueles que não possuíam seguro saúde cursavam com maior tempo de queixa. O fato dos pacientes que não possuíam seguro saúde não terem

mostrado maior tempo de queixa é uma prova de que nesta amostra de pacientes o SUS não foi a causa do atraso do diagnóstico.

Sabemos que num país onde milhares de crianças ainda morrem antes de completar o primeiro ano de vida, por desnutrição, diarreia e pneumonia, falar de uma doença rara pode ser secundário. Mas sabemos que junto com a melhoria das condições de vida da população vêm necessidades básicas como educação, acesso aos serviços de saúde e a profissionais qualificados no tratamento de crianças.

Embora seja raro, a incidência do câncer infantil está aumentando em todo o mundo devido à redução da mortalidade infantil por doenças perinatais, cardíacas e infecciosas, com as melhorias das condições de vida, vacinas para prevenção e antibióticos modernos para tratamento das doenças infecciosas e o avanço tecnológico da medicina. Embora os sinais e sintomas precoces do câncer infantil sejam, na maioria das vezes, inespecíficos, infelizmente ainda observamos crianças chegarem aos centros de referência no tratamento do câncer com massas volumosas, ulceradas ou crianças que foram submetidas a biópsias ou cirurgias com técnicas inadequadas, que põem em risco seu prognóstico. O adequado tratamento das crianças com câncer pode resultar em menor mortalidade e a maior rapidez do diagnóstico pode resultar na menor morbidade do tratamento. Sabe-se que quando diagnosticados tardiamente, a maioria das neoplasias requer maiores doses de quimioterápicos, radioterapia e cirurgias mutiladoras. Em decorrência do tratamento agressivo observamos seqüelas como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, déficits motores e neurológicos, deformidades estéticas e até neoplasias secundárias. Se tratadas em tempo e adequadamente, estas crianças

poderão ser devolvidas à sociedade com o mínimo de seqüelas e capazes de adequar-se às exigências do mercado de trabalho e da sociedade.

Diante dos dados aqui demonstrados, sugere-se a necessidade de uma pronta intervenção por parte das sociedades médicas e instrumentos governamentais, a fim de alcançarmos o diagnóstico precoce do câncer infantil. Sugerimos a realização de campanhas de esclarecimento à população. Quanto aos sinais e sintomas mais freqüentes do câncer infantil sugerimos, ainda, a instalação de programas de educação continuada dos profissionais de saúde, com ênfase no diagnóstico diferencial dos sinais e sintomas do câncer infantil. Lembramos da necessidade da realização de exame de fundo de olho, após dilatação pupilar, quando da presença de sintomas como estrabismo e leucocoria. Sugerimos a necessidade de que o adolescente também siga programas de acompanhamento periódico, como já é estabelecido para as crianças menores, e que as campanhas na região Nordeste devem enfatizar o esclarecimento dos sinais e sintomas dos tumores do SNC.

Em 2000, o governo do Reino Unido, preocupado com os fatores envolvidos com o processo diagnóstico do câncer infantil, determinou a formação de um comitê para a investigação das causas do atraso do diagnóstico e o alerta da população sobre os sinais e sintomas iniciais do câncer. Estas medidas teriam como objetivo a detecção precoce do câncer infantil e sua rápida referência aos centros de tratamento (Department of Health 2000). Buscando as experiências vivenciadas pelos pais destas crianças antes do estabelecimento do diagnóstico, DIXON-WOODS et al. 2001, observaram que, entre várias famílias, o diagnóstico da criança só foi estabelecido quando os pais decidiram tomar a iniciativa ou

quando uma catástrofe clínica estabeleceu-se, como insuficiência renal por exemplo. Até então, o médico insistia em que não havia nada errado com a criança. Diante destes fatos, foram estabelecidos passos para intervenção, como esclarecimento da população sobre os sinais e sintomas do câncer infantil para encorajar os pais a reconhecer estes sintomas em seus filhos, orientação dos pediatras e clínicos gerais para que também reconheçam estes sinais e rapidamente encaminhem os casos suspeitos aos centros de referência, e melhoria das condições do sistema básico de saúde para receber estas crianças. Finalmente, a experiência de um médico cujo próprio filho havia morrido de câncer ficou estabelecida como um conselho aos seus colegas (HALLIDAY 1990):

1. Sempre esteja preparado para ver uma criança.
2. Se você não conseguiu identificar qualquer anormalidade na criança, diga aos pais que você não encontrou nada, mas que eles voltem caso o sintoma persista.
3. Sempre leve a sério quando a mãe diz que algo está errado com seu filho embora não saiba definir o que é.
4. Seja cuidadoso ao dizer aos pais que “não há nada errado com seu filho”.
5. Esteja atento a quantas vezes a criança já foi vista. Se após algumas consultas, você ainda não conseguiu estabelecer o diagnóstico, solicite ajuda a um colega, um novo par de olhos poderá perceber algo que você havia deixado passar.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Os principais sinais e sintomas relacionados com o câncer infantil identificados foram: tumor, leucocoria, dor óssea, dor abdominal , adenopatia, febre, cefaléia, anemia e estrabismo.
2. O tempo médio de duração da queixa variou de acordo com o tipo histológico. As menores médias foram observadas entre os portadores de leucemia aguda (1,7 meses), tumor de Wilms (1,9 meses) e LNH (2,1 meses). As maiores médias foram observadas entre os portadores da doença de Hodgkin (8,2 meses), tumor do SNC (6,2 meses), sarcoma de partes moles (5,4 meses) e retinoblastoma (5,0 meses).
3. De acordo com os dados sócio-demográficos, o tempo médio de duração da queixa teve as seguintes características: os adolescentes e escolares apresentaram o maior tempo de queixa em relação aos pré-escolares e lactentes, com 6,0 meses vs. 5,0 meses vs. 4,0 meses vs. 4,1 meses, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo. Os pacientes da raça branca apresentaram menor tempo de queixa em relação aos de raça não-branca. Com relação à região de procedência do paciente e ano em que foi admitido no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, também não houve diferença estatisticamente significativa. Em relação a extensão da doença

não houve diferença no tempo médio de duração da queixa, com exceção dos portadores de sarcoma de partes moles, onde os portadores de doença metastática apresentaram os maiores tempos médios de queixa. Entre os portadores de LLA, os grupos de risco não mostraram diferença estatisticamente significativa nos tempo médios de duração da queixa.

4. Os fatores que influenciaram o tempo médio de duração da queixa de acordo com o diagnóstico foram:
 - a. LLA = os sintomas anemia, adenopatia e dor óssea e o maior número de médicos consultados aumentaram o tempo de queixa e a maior escolaridade da mãe reduziu o tempo de queixa.
 - b. LMA = a maior idade da criança ao diagnóstico, o sintoma anemia e o maior número de consultas aumentaram o tempo de queixa e o encaminhamento por pediatra reduziu o tempo de queixa.
 - c. LNH = o sintoma dor abdominal e ter realizado biópsia e/ ou cirurgia prévias aumentaram o tempo de queixa e a presença do sintoma febre, ter doença avançada, ter sido encaminhado por pediatra e a maior renda familiar reduziram o tempo de queixa.
 - d. Doença de Hodgkin = o sintoma tumor e a realização de biópsia prévia aumentaram o tempo de queixa e a maior idade da criança ao diagnóstico reduziu o tempo de queixa.
 - e. Tumor de Wilms = os sintomas distensão abdominal e tumor e a realização de cirurgia prévia aumentaram o tempo de queixa.

- f.** Neuroblastoma = a maior idade da criança ao diagnóstico e possuir seguro saúde aumentaram o tempo de queixa e a maior renda familiar reduziu o tempo de queixa.
- g.** Tumor do SNC = a maior idade da criança ao diagnóstico, ser procedente da região Nordeste e a maior renda familiar aumentaram o tempo de queixa.
- h.** Osteossarcoma = a maior idade da criança ao diagnóstico e o número de médicos consultados aumentaram o tempo de queixa e o sintoma dor óssea reduziu o tempo de queixa.
- i.** Tumor da família Ewing = a maior idade da criança ao diagnóstico e a realização de biópsia e/ ou cirurgia prévias aumentaram o tempo de queixa.
- j.** Sarcoma de partes moles = a maior idade da criança ao diagnóstico, o sintoma dor local, ter doença metastática e ter realizado biópsia e/ ou cirurgia prévias aumentaram o tempo de queixa e não ser da raça branca reduziu o tempo de queixa.
- k.** Retinoblastoma = o sintoma estrabismo, ter doença avançada ou doença metastática e ter realizado tratamento oftalmológico sintomático aumentaram o tempo de queixa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. **J Pediatr** 1998; 132:505-8.

Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. **BMJ** 1994; 309:765-9.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, editors. **Molecular biology of the cell**. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994. Cancer; p.1255-91.

Antoneli CBG. **Retinoblastoma: análise da evolução clínica de pacientes portadores de retinoblastoma submetidos a tratamento multidisciplinar**. São Paulo; 1999. 183p. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. **CA Cancer J Clin** 1990; 40:355-67.

Borim LNB. **Aspectos clínicos e laboratoriais das crianças portadoras de leucemia linfóide aguda atendidas no Hospital de Base de São José do Rio Preto**. São Paulo; 1999. 120p. [Dissertação de Mestrado-Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto].

Braga PEB. **Câncer na infância: tendências e análise de sobrevida em Goiânia (1989-1996)**. São Paulo; 2000. [Dissertação de Mestrado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Braga PE, Latorre MMR, Curado MP. Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiânia (Brazil) and other countries. **Cad Saúde Pública** 2002; 18:33-44.

Bunin GR, Feuer EJ, Witman PA, Meadows AT. Increasing incidence of childhood cancer: report of 20 years experience from the greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry. **Paediatr Perinat Epidemiol** 1996; 10:319-38.

Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. **J Pediatr** 1999; 134:53-7.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res** 1971; 31:1860-1.

Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schvartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. **Arch Dis Child** 1999; 80:171-4.

Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. **IARC Sci Publ** 1993; (121):1-806.

Craft AW, Parker L, Stiller C, Cole M. Screening for Wilms' tumour in patients with aniridia, Beckwith syndrome, or hemihypertrophy. **Med Pediatr Oncol** 1995; 24:231-4.

D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor: results of the Third National Wilms' Tumor Study. **Cancer** 1989; 64:349-60.

Davidoff AM, Soutter AD, Shochat SJ. Wilms tumor presenting with abdominal pain: a special subgroup of patients. **Ann Surg Oncol** 1998; 5:213-5.

Dawson-Sanders B, Trapp RG. **Basic e clinical biostatistics**. 2nd ed. Norwalk: Appleton e Lange; 1994.

de Camargo B, de Andrea ML, Franco EL. Catching up with history: treatment of Wilms' tumor in a developing country. **Med Pediatr Oncol** 1987; 15:270-6.

de Nully Brown P, Hertz H, Olsen JH, et al. Incidence of childhood cancer in Denmark 1943-1984. **Int J Epidemiol** 1989; 18:546-55.

Department of Health. Referral guidelines for suspected cancer. Available from: <URL: <http://www.doh.gov.uk/cancer/referral.htm>> [2002 Oct 20].

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Sistema de informações sobre mortalidade; 1979 – 1997: dados de declaração de óbito, 1998**. [monografia em CD-ROM]. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.

Desmeules M, Mikkelsen T, Mao Y. Increasing incidence of primary malignant brain tumors: influence of diagnostic methods. **J Natl Cancer Inst** 1992; 84:442-5.

Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. **Lancet** 2001; 357:670-4.

Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumours still being missed? **Arch Dis Child** 1996; 74:148-51.

Erttmann R, Tafese T, Berthold F, et al. 10 years' neuroblastoma screening in Europe: preliminary results of a clinical and biological review from the Study Group for Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe (SENSE). **Eur J Cancer** 1998; 34:1391-7.

Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. **Ophthalmic Paediatr Genet** 1989; 10:179-84.

Evans AE, D'Angio GJ, Sather HN, et al. A comparison of four staging systems for localized and regional neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. **J Clin Oncol** 1990; 8:678-88.

Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure JM, Rendon-Macias ME, Martinez-Garcia Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. **Med Pediatr Oncol** 2002; 39:25-31.

Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. **Am J Dis Child** 1986; 140:684-6.

Franco EL, de Camargo B, Saba L, Marques LA. Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms' tumor: results of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. **Int J Cancer** 1991; 48:641-6.

Franco EL. Cancer epidemiology: substance and methods. **Ciência e Cultura** 1994; 46:46-62.

Franco EL. Epidemiology in the study of cancer. In: Bertino J, editor. **Encyclopedia of cancer**. New York: Academic Press; 1997. p.621-41.

Gibbons L, Mao Y, Levy IG, Miller AB. The Canadian Childhood Cancer Control Program. **CMAJ** 1994; 151:1704-9.

Giles G, Waters K, Thursfield V, Farrugia H. Childhood cancer in Victoria, Australia, 1970-1989. **Int J Cancer** 1995; 63:794-7.

Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral

primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.973-1016.

Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. **Br J Ophthalmol** 1999; 83:1320-3.

Goodman L, Kruskal WH. Measures of association for cross classifications. **J Am Statist Assoc** 1954; 49:732-54.

Green DM. The diagnosis and management of Wilms' tumor. **Pediatr Clin North Am** 1985; 32:735-54.

Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Norkool P. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. **Med Pediatr Oncol** 1993; 21:188-92.

Greenberg RS, Shuster JL Jr. Epidemiology of cancer in children. **Epidemiol Rev** 1985; 7:22-48.

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. **CA Cancer J Clin** 2001; 51:15-36.

Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. **J Pediatr Hematol Oncol** 1997; 19:428-32.

Halliday J. Malignant disease in children: the view of a general practitioner and parent. In: Baum J, Dominica F, Woodward R, editors. **Listen, my child has a lot of living to do**. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.19-27.

Hampton JW. The disproportionately lower cancer survival rate with increased incidence and mortality in minorities and underserved Americans. **Cancer** 1998; 83:1687-90.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.

Holland J, Lewis S. **The human side of cancer: living with hope, coping with uncertainty**. New York; HarperCollins; 2000. p.39-49: The diagnosis: “I could die of this”.

Honig PJ, Charney EB. Children with brain tumor headaches: distinguishing features. **Am J Dis Child** 1982; 136:121-4.

Hosmer DW, Lemeshow S. **Applied logistic regression**. New York: John Wiley and Sons; 1989.

Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. **J Pediatr** 1990; 117:233-7.

Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J. Childhood malignancies in Germany-methods and results of a nationwide registry. **Eur J Cancer** 1995; 31A:993-9.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Kobinger MEBA, Moyses MAA, Briks LF. Adenomegalia. In: Marcondes E, editors. **Pediatria básica**. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1992. p.157-62.

Kobinger MEBA, Briks LF, Coccozza AM. Adenomegalia. In: Marcondes E, editors. *Pediatria em consultório*. São Paulo: Sarvier; 1992. p.115-21.

Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. **Int J Cancer** 1996; 68:759-65.

Kramarova E, Parkin DM, Draper GJ, et al. International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. **IARC Sci Publ** 1998; (144):1-391.

Krishnamurthy S, Dhar M. Cancer and other causes of childhood mortality in Bombay, India. **Cancer** 1991; 68:1848-53.

Kunze U, Waldhoer T, Haidinger G. Childhood cancer mortality in Austria, 1980-1992. **Eur J Epidemiol** 1997; 13:41-4.

Kutner B, Makover H, Oppenheim A. Delay in the diagnosis and treatment of cancer: a critical analysis of the literature. **J Chronic Dis** 1958 February: 95-120.

Lake AM, Oski FA. Peripheral lymphadenopathy in childhood: ten-year experience with excisional biopsy. **Am J Dis Child** 1978; 132:357-9.

Latorre MRDO, Franco EL. Epidemiologia dos tumores na infância. **Acta Oncol Bras** 1996; 16:201-19.

la Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. **Cancer** 1998; 83:2223-7.

Levi F, la Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Patterns of childhood cancer incidence and mortality in Europe. **Eur J Cancer** 1992; 28A:2028-49.

Levi F, la Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Patterns of childhood cancer mortality: America, Asia and Oceania. **Eur J Cancer** 1995; 31A:771-82.

Levine MD, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain in school children: the loneliness of the long-distance physician. **Pediatr Clin North Am** 1984; 31:969-91.

Linnet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91:1051-8.

Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.1051-89.

Little J. **Epidemiology of childhood cancer**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. (IARC Scientific Publications n°149).

Magnani C, Pastore G. Survival of childhood cancer patients in Italy, 1978-1989. ITACARE Working Group. **Tumori** 1997; 83:426-89.

Martos MC, Olsen JH. Childhood cancer mortality in the European Community, 1950-1989. **Eur J Cancer** 1993; 29A:1783-9.

Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. **Cancer** 1995; 75 (1Suppl):395-405.

Mohr RR, Murphy GP. Wilm's tumor: thirty-year review of cases in Buffalo. **N Y State J Med** 1974; 74:660-5.

Murphy SB. Classification, staging and results of treatment in childhood lymphoma dissimilarities from lymphoma in adults. **Semin Oncol** 1980; 7:332-9.

Myrianthopoulos NC, Chung CS. Congenital malformations in singletons: epidemiologic survey. Report from the Collaborative Perinatal Project. **Birth Defects Orig Artic Ser** 1974; 10:1-58.

Nandakumar A, Anantha N, Appaji L, et al. Descriptive epidemiology of childhood cancers in Bangalore, India. **Cancer Causes Control** 1996; 7:405-10.

Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Effects of the mass screening of neuroblastoma in Sapporo City. **Cancer** 1987; 60:433-6.

Novakovic B. U.S. childhood cancer survival, 1973-1987. **Med Pediatr Oncol** 1994; 23:480-6.

O'Donohoe NV. Headache and tumours in children [Editorial]. **Br Med J (Clin Res Ed)** 1982; 285:4-5.

Palmer N, Evans AE. The association of aniridia and Wilms' tumor: methods of surveillance and diagnosis. **Med Pediatr Oncol** 1983; 11:73-5.

Pollan M, Lopez-Abente G, Ardanaz E, et al. Childhood cancer incidence in Zaragoza and Navarre (Spain): 1973-1987. **Eur J Cancer** 1997; 33:616-23.

Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. **J Pediatr** 1991; 119:725-32.

Pratt CB, Smith JW, Woerner S, et al. Factors leading to delay in the diagnosis and affecting survival of children with head and neck rhabdomyosarcoma. **Pediatrics** 1978; 61:30-4.

Pui CH, Boyett JM, Hancock ML, Pratt CB, Meyer WH, Crist WM. Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with White children: The St Jude Children's Research Hospital experience, 1962 through 1992. **JAMA** 1995; 273:633-7.

Reese AB. **Tumors of the eye**. 3rd ed. Maryland: Harper e Row; 1976. p.90-124: Retinoblastoma and other neuroectodermal tumor of the retina.

Ribeiro KCB, de Camargo B, Torloni H. **Registro Hospitalar de Câncer Pediátrico. 1988 e 1994**. [Monografia do registro hospitalar de câncer - Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, nº 2, 1999].

Ries LA, Percy CL, Bunin GR. Introduction - SEER Pediatric monograph. In: Ries LA, Smith M, Gurney JG, et al. editors. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, SEER program; 1999. p.1-15. (NIH (Pub nº 99-4649).

Robertson CM, Hawkins MM, Kingston JE. Late deaths and survival after childhood cancer: implications for cure. **BMJ** 1994; 309:162-6.

Rodrigues KESR, de Camargo B, Ribeiro KCB, Latorre MRDO. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric malignant disease: analysis of 2975 cases [abstract]. **Med Pediatr Oncol** 2000; 35:281. [Presented at XXXII Meeting-International Society of Paediatric Oncology; 2000 Octo 4-7; Amsterdam.]

Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. **Arch Dis Child** 1993; 68:771-4.

Sawada T, Sugimoto T, Kawakatsu H, Matsumura T, Matsuda Y. Mass screening for neuroblastoma in Japan. **Pediatr Hematol Oncol** 1991; 8:93-109.

Sriamporn S, Vatanasapt V, Martin N, et al. Incidence of childhood cancer in Thailand 1988-1991. **Paediatr Perinat Epidemiol** 1996; 10:73-85.

Sharp L, Cotton A, Little J. Descriptive epidemiology. In: Little J, editor. **Epidemiology of childhood cancer**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. p.10-66. (IARC Scientific Publications n° 149).

Shaw MW, Falls HF, Neel JV. Congenital aniridia. **Am J Hum Genet** 1960; 12:389-415.

Simmons CC, Daland EM. Cancer: factors entering into the delay in its surgical treatment. **Boston Med Surg J** 1920; 183:298-303.

Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: incidence, survival and mortality. In In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002. p.1-12.

Sobin LH, Wittekind Ch. **TNM Classificação dos tumores malignos**. Trad de Instituto Nacional do Câncer-Ministério da Saúde. 5^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 1998. p.108-116: Tumores de ossos e partes moles.

Sotelo-Avila C, Gooch WM 3rd. Neoplasms associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome. **Perspect Pediatr Pathol** 1976; 3:255-72.

Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Starling KA. Wilms' tumor in a patient with an incomplete form of Beckwith-Wiedemann syndrome. **Pediatrics** 1980; 66:121-3.

Starling KA, Shepherd DA. Symptoms and signs of cancer in the school-age child. **J Sch Health** 1977; 47:144-6.

Troussier B, Davoine P, de Gaudemaris R, Fauconnier J, Phelip X. Back pain in school children: a study among 1178 pupils. **Scand J Rehabil Med** 1994; 26:143-6.

Vietti TJ, Steuber CP. Clinical assessment and differential diagnosis of the childhood with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.149-59.

Weinblatt ME, Ortega JA, Miller JH, Fishman LS. The reliability of noninvasive diagnostic procedures in children with brain tumors. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1982; 4:367-73.

Wessels G, Hesselink PB. Outcome of children treated for cancer in the Republic of Namibia. **Med Pediatr Oncol** 1996; 27:160-4.

WHO. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. **World Health Organ Tech Rep Ser** 1968; 405:5-37.

Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. **J Bone Joint Surg Am** 2000; 82:667-74.

Wolff JA, Boesel C, Ellsworth R, et al. Extraocular retinoblastoma. New York: 1978. (Children's Cancer Study Group - Protocol CCSG-962).

Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al. Screening for neuroblastoma is ineffective in reducing the incidence of unfavourable advanced stage disease in older children. **Eur J Cancer** 1997; 33:2106-12.

Worden JW, Weisman AD. Psychosocial components of lagtime in cancer diagnosis. **J Psychosom Res** 1975; 19:69-79.

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Pós-Informado

Eu, _____

responsável pelo menor _____

RGH _____, concordo com o presente estudo após ter sido informado(a) que:

- 1) O diagnóstico precoce do câncer infantil pode trazer benefício ao tratamento do paciente
- 2) Vários são os fatores que influenciam o tempo que decorre entre o primeiro sintoma da doença e o diagnóstico
- 3) A presente pesquisa visa identificar os fatores que influenciaram no tempo levado entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, através de uma entrevista (anexo) afim, de gerar medidas que possam reduzir o atraso diagnóstico
- 4) A participação no presente estudo é voluntária e independente do tratamento que será dispensado ao paciente
- 5) Não haverá qualquer risco decorrente da pesquisa ao paciente
- 6) Será mantido total sigilo à identidade do paciente
- 7) Qualquer dúvida ou desejo de saber sobre o andamento da pesquisa será respondido pelos médicos pesquisadores através dos seguintes telefones:

Dra Karla Emília de Sá Rodrigues Fone: 3272 5168

Dra Beatriz de Camargo Fone: 3272 5168

São Paulo, _____

Nome do Paciente

Assinatura do Responsável

Anexo 2 - Estadiamento de Murphy para os Linfomas Não-Hodgkin:

- I. Tumor único (extranodal) ou área anatômica única (nodal), excluindo mediastino e abdome.
- II. Tumor único (extranodal) com envolvimento nodal regional do mesmo lado do diafragma
- III. Envolvimento dos dois lados do diafragma (todos os tumores primários do mediastino, abdome irressecável e paraespinais ou epidurais).
- IV. Qualquer tumor com envolvimento do SNC ou medula óssea (< 25%).

Anexo 3 - Estadiamento de Ann Harbor para os Linfomas De Hodgkin:

- I. Envolvimento de único linfonodo regional ou envolvimento de um único órgão ou sítio extra-linfático.
- II. Envolvimento de 2 ou mais linfonodos regionais do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de 1 órgão ou sítio extra-linfático e 1 ou mais linfonodos regionais no mesmo lado do diafragma.
- III. Envolvimento de linfonodos regionais em ambos os lados do diafragma, acompanhado por envolvimento do baço e/ou de 1 órgão ou sítio extra-linfático localizado.
- IV. Envolvimento difuso ou disseminado de 1 ou mais órgãos ou tecidos extra-linfáticos, com ou sem envolvimento linfonodal associado.

Anexo 4 - Estadiamento do Tumor de Wilms Segundo o National Wilms' Tumor Study Group:

- I. Tumor limitado ao rim, completamente ressecado sem envolvimento do seio renal e com margens livres à ressecção.
- II. Tumor que se estende além do rim, mas completamente ressecado.
- III. Tumor residual presente (não-hematogênico), confinado ao abdome.
- IV. Metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, cérebro, etc) ou linfonodos metastáticos além da região abdomino-pélvica.
- V. Envolvimento renal bilateral.

Anexo 5 - Estadiamento de Neuroblastoma Segundo Evans:

- I. Tumor confinado ao órgão ou estrutura de origem
- II. Tumor que se estende por continuidade além do órgão ou estrutura de origem, mas não ultrapassa a linha média e/ou envolvimento de linfonodos regionais do mesmo lado do tumor.
- III. Tumor que se estende além da linha média e/ou envolvimento de linfonodos regionais bilaterais.
- IV. Metástase em osso, tecidos moles, linfonodos à distância ou medula óssea.
- IV-S. Tumor de ESTÁDIO I ou II, em menor de 1 ano de idade, com metástase em fígado, pele ou medula óssea < 10%.

Anexo 6 - Estadiamento de Osteossarcoma Segundo TNM:

T – Tumor primário

Tx – Tumor primário desconhecido

T0 – Sem evidência de tumor primário

T1 – Tumor confinado à córtex

T2 – Tumor que invade além da córtex

N – Linfonodos regionais

Nx – Linfonodos regionais desconhecidos

N0 – Linfonodos regionais não acometidos

N1 – Linfonodos regionais acometidos

M – Metástases à distância

Mx – Metástase à distância desconhecida

M0 – Ausência de metástase à distância

M1 – Presença de metástase à distância

Anexo 7 - Estadiamento do Tumor de Ewing Segundo TNM:

T – Tumor primário

Tx – Tumor primário desconhecido

T0 – Sem evidência de tumor primário

T1 – Tumor confinado à córtex

T2 – Tumor que invade além da córtex

N – Linfonodos regionais

Nx – Linfonodos regionais desconhecidos

N0 – Linfonodos regionais não acometidos

N1 – Linfonodos regionais acometidos

M – Metástases à distância

Mx – Metástase à distância desconhecida

M0 – Ausência de metástase à distância

M1 – Presença de metástase à distância

Anexo 8 - Estadiamento dos sarcomas de partes moles segundo TNM:

- I. Tumor de órbita, cabeça e pescoço (exceto os parameningeos), trato geniturinário (exceto bexiga e próstata), T1(confinado ao sítio de origem) ou T2 (invasão de tecidos adjacentes), a (≥ 5 cm) ou b (> 5 cm), Nx (linfonodos regionais desconhecidos), N0 (linfonodos regionais não-comprometidos) ou N1 (linfonodos regionais comprometidos), M0 (ausência de metástase à distância).
- II. Tumor de bexiga ou próstata, extremidades, parameningeo e outros (tronco, retroperitônio, etc), T1 ou T2, a, N0 e M0.
- III. Tumor de bexiga ou próstata, extremidades, parameningeo e outros, T1 ou T2, a, N1, M0 ou b, qualquer N, M0.
- IV. Qualquer T, qualquer N, M1 (metástase à distância).

Anexo 9 - Estadiamento do Retinoblastoma Intra-Ocular Segundo REESE -

ELLSWORTH:

Grupo I	▪ Tumor solitário menor que 4 diâmetros papilares (DP), junto ou atrás do equador do globo ocular. ▪ Tumores múltiplos, nenhum maior que 4 DP, todos junto ou atrás do equador.
Grupo II	▪ Tumor solitário com 4 a 10 DP, junto ou atrás do equador. ▪ Tumores múltiplos, com tamanho de 4 a 10 DP atrás do equador.
Grupo III	▪ Qualquer tumor anterior ao equador. ▪ Tumor solitário maior que 10 DP atrás do equador.
Grupo IV	▪ Tumores múltiplos, alguns maiores que 10 DP. ▪ Qualquer tumor estendendo-se anteriormente à “ora serrata”.
Grupo V	▪ Tumor maciço, envolvendo mais da metade da retina. ▪ Sementes vítreas com qualquer tamanho de tumor.

DP = 1,6 mm

Anexo 10 - Estadiamento do Retinoblastoma Extra - Ocular Segundo a Classificação

Proposta pelo CCSG - 962.

Classe I	Evidência ao exame anatomopatológico de células tumorais nos canais emissários esclerais ou células tumorais espalhadas nos tecidos episclerais por ocasião da enucleação.
Classe II	Evidência microscópica de tumor na margem de ressecção de nervo óptico.
Classe III	Tumor orbitário comprovado por biópsia
Classe IV	Massa tumoral no SNC ou células tumorais no líquido.
Classe V	Metástases hematogênicas para a medula óssea, osso ou outros locais, ou disseminação linfática para linfonodos cervicais ou de outras regiões.