



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE
MALU DE AQUINO ALMEIDA

**AVALIANDO O INTERVALO PRÉ-DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFÓIDE
AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DO ESTADO DO PARÁ**

**BELÉM - PA
2021**

ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE
MALU DE AQUINO ALMEIDA

**AVALIANDO O INTERVALO PRÉ-DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFÓIDE
AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DO ESTADO DO PARÁ**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em Medicina.

Orientadora: Prof^a Sweny de Sousa Marinho Fernandes

Coorientadora: Prof^a Eliza Lemos Barbosa Neves

BELÉM - PA

2021

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata, primeiramente à Deus, Nossa Senhora de Nazaré e St. Simão por sempre ter me dado forças de estudar, por abençoar e iluminar o meu caminho, por colocar pessoas tão companheiras, amigas e prontas para me auxiliar, e por me ter feito forte, nunca desistindo dos meus maiores e mais loucos sonhos.

Em seguida agradeço à minha família, minha mãe Vera e meu pai Ricardo, que tornam meus sonhos possíveis, apoiando-me e me incentivando em cada momento do meu percurso, desde os meus primeiros passos até o presente momento. Sem vocês nada disso seria possível. Ao meu irmão Ricardo, por sempre ser meu porto seguro e por tirar um sorriso meu com o humor que é só dele.

À minha maravilhosa orientadora Dra Sweny Marinho, pela orientação exemplar, disposição em ensinar e oportunidades proporcionadas. Ela que me guiou e me ajudou por vezes mais do que eu esperava, dividindo o fardo e apontando o caminho correto. Se na minha carreira futura eu for metade da médica e pesquisadora que ela é, sentirei-me muito honrada. Agradeço também a ela por me deixar ainda mais deslumbrada pelo mundo da Oncologia Clínica e, mais do que isso, por despertar em mim o interesse também pela Oncologia Pediátrica. Gostaria de agradecer também a professora Eliza Lemos, pediatra excelente que nos co orientou na elaboração deste trabalho, obrigada por todo o auxílio e incentivo durante toda a pesquisa.

Agradeço também à minha melhor amiga, Malu Almeida, companheira de todos os momentos durante a faculdade, de noites mal dormidas estudando a comemorações; dupla do internato, da vida e deste trabalho.

Aos meus queridos amigos e companheiros de vida, que estiveram compartilhando diversos momentos ao meu lado, em especial ao Carlos Henrique Novelino pelo auxílio metodológico e de amigo para a realização dessa pesquisa.

Agradeço também a minha cachorrinha, Mel, que talvez não entenda nada disso, mas sempre esteve ao meu lado, sendo a minha maior companheira durante o desenvolvimento de cada linha desse trabalho e de todas as noites de estudo que eu estive na minha vida, com um olhar que acalmava todas as minhas angústias e me fazia não desistir.

Demonstro também gratidão eterna ao Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo e todos os funcionários do serviço, em especial a Enfermeira Melyane Gaia,

que foi uma grande parceira do Hospital, sendo incansável em nos ajudar e fazer do nosso trabalho o melhor possível.

Sou grata a todos responsáveis dos pacientes de LLA do Hospital, que tiveram paciência por contribuir com a minha pesquisa e, mais do que nunca, agradeço aos próprios pacientes, que muitos viam em mim um sorriso fraterno e cheio de esperança. Obrigada obrigada obrigada, jamais esquecerei de vocês!

Isabella Maria Figueiredo Tuma da Ponte

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus por todas as bênçãos concedidas a mim. Agradecer aos meus pais, Antônio e Cássia, por desde início me incentivarem sempre a estudar, por terem apoiado minhas escolhas e me dado a oportunidade de cursar a medicina sempre proporcionando todo o conforto para enfrentar essa jornada de forma mais leve, o meu muito obrigada.

À minha irmã, Laís, que me apresentou a medicina e se tornou minha inspiração diária pela médica que é e está se tornando a cada dia. Ao meu irmão, Tony, por todo companheirismo e cuidado. E ao Barney, pelo amor e companheirismo indescritível desde início dessa caminhada.

À minha melhor amiga, Isabella Tuma, por toda amizade, parceria e incentivos, por ser um porto seguro no dia-a-dia, por todos os momentos que já compartilhamos e por ser minha eterna dupla, inclusive nesse trabalho. Obrigada por tudo!!!

À nossa orientadora, Dra Sweny Marinho, por ter aceitado a nos orientar, e assim o fez, com muita disposição em nos ajudar a executar esse trabalho, muito obrigada!! Saiba que admiro muito a profissional que você é, um verdadeiro exemplo. À nossa co-orientadora, Dra. Eliza Lemos, que será eternamente lembrada por ter nos ensinado os primeiros passos do exame físico pediátrico, muito obrigada por ter aceitado nosso convite e contribuído para realização dessa pesquisa.

Aos meus amigos da faculdade por toda parceria durante o curso e momentos inesquecíveis que deixaram esse caminho mais leve. Às minhas amigas de longas datas por sempre estarem presentes em cada momento dessa formação.

À toda equipe do HOIOL, principalmente a Enf. Melyane, por terem nos recebidos de forma tão acolhedora.

Ao CESUPA, corpo docente e todos os funcionários, que a cada dia contribuíram para minha formação médica, com excelência, humanização e ética.

Malu de Aquino Almeida

. RESUMO

DA PONTE, Isabella Maria Figueiredo Tuma; **ALMEIDA**, Malu de Aquino. **Avaliando o intervalo pré-diagnóstico de leucemia linfóide aguda em pacientes pediátricos do Estado do Pará**. Trabalho de Conclusão do Curso. Bacharelado em Medicina. Centro Universitário do Estado do Pará. Belém, 2021.

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo de câncer mais comum na população infantil. Atualmente, cerca de 75% das crianças e adolescentes alcançam a cura quando diagnosticadas precocemente. Entretanto, sinais e sintomas inespecíficos encontrados na LLA geram fator de confusão com outras doenças comuns retardando o diagnóstico. **Objetivos:** o presente trabalho buscou reconhecer o tempo pré-diagnóstico de LLA, buscando variáveis que possam ter gerado um retardo no diagnóstico dos pacientes atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo (HOIOL). **Métodos:** a pesquisa ocorreu por meio de uma entrevista, com os responsáveis das crianças em acompanhamento ambulatorial e em tratamento, guiada por um questionário previamente elaborado pelas pesquisadoras. **Resultados:** foram entrevistados 86 responsáveis, sendo que 46 deles (53%) foram diagnosticados com a doença em até um mês. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%), com idade predominante entre zero e quatro anos (51,2%), pardos (70%), procedentes da região metropolitana de Belém (35%) ou do nordeste paraense (31%), com renda familiar de até 1 salário mínimo (55%), e com responsáveis legais possuindo ensino médio completo ou incompleto (53,5%). **Conclusão:** Houve associação de forma significativa estatisticamente entre a renda familiar de três salários mínimos ou mais e o atraso no diagnóstico, com *odds ratio* de 8,33. Além disso, o uso de antibiótico e corticóide prévio se associou de forma significativa com o atraso, tendo *odds ratio* de 3 e 2,65 respectivamente. As relações das demais variáveis não foram estatisticamente significativas.

Palavras chaves: 1. Leucemia Linfóide Aguda 2. População infantil 3. Intervalo pré-diagnóstico

ABSTRACT

DA PONTE, Isabella Maria Figueiredo Tuma; **ALMEIDA**, Malu de Aquino. **Evaluating the pre-diagnosis interval of acute lymphoid leukemia in pediatric patients in the state of Pará.** Trabalho de Conclusão do Curso. Bacharelado em Medicina. Centro Universitário do Estado do Pará. Belém, 2021.

Introduction: acute Lymphoid Leukemia (ALL) is the most common type of cancer in the child population. Nowadays, about 75% of children and adolescents reach a cure when diagnosed early. However, nonspecific signs and symptoms found in ALL are a confounding factor with other common diseases, delaying diagnosis. **Objectives:** the present study pursue to recognize the ALL pre-diagnosis time, looking for variables that may have caused a delay in the diagnosis of patients treated at the Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo (HOIOL). **Methods:** the research took place through an interview, with those responsible for the children being followed up on an outpatient basis and undergoing treatment, guided by a questionnaire previously prepared by the researchers. **Results:** 86 answerable were interviewed, 46 of whom (53%) were diagnosed with the disease within one month. Most patients were male (59%), predominantly aged between zero and four years old (51.2%), brown (70%), coming from the metropolitan region of Belém (35%) or from the northeast of Pará (31 %), with family income of up to 1 minimum salary (55%), and with legal responsible having completed or incomplete high school (53.5%). **Conclusion:** There was a statistically association between family income of three minimum salaries or more and delay in diagnosis, with an odds ratio of 8.33. In addition, the use of previous antibiotics and corticosteroids was associated with delay, with odds ratios of 3 and 2.65 respectively. The relationships of the other variables were not statistically relevant.

Keywords: 1. Acute Lymphoid Leukemia 2. Child population 3. Pre-diagnostic interval

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	GERAIS.....	12
2.2	ESPECÍFICOS.....	12
3	METODOLOGIA.....	13
4	RESULTADOS.....	16
5	DISCUSSÃO.....	25
6	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
	APÊNDICES.....	35
	ANEXOS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é o tipo de câncer mais comum na população infantil, constituindo cerca de um terço de todas as neoplasias malignas na criança. Esta doença é caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de células que exibem marcadores celulares associados aos estágios precoces de maturação linfóide, e que são comumente chamados de blastos leucêmicos, os quais podem ser encontrados em grande número na medula óssea, timo e gânglios linfáticos^{1,2}.

Sua etiologia ainda é desconhecida, no entanto, existem fatores de risco que possuem associação com esta patologia. Estes podem ser divididos em fatores de risco ambientais e genéticos os quais possuem percentuais contributivos bem mais significativos para o aparecimento da LLA. O primeiro está associado com a exposição à radiação ionizante, seja na vida intra-útero ou durante a primeira infância, e o contato com produtos químicos; já os fatores de risco genéticos com as anomalias cromossômicas: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi. Polimorfismos genéticos também estão envolvidos na susceptibilidade da LLA^{3,4}.

As taxas de incidência das LLA variam ao redor do mundo. Entre os países da América Latina e Caribe, as menores taxas são encontradas em Cuba. As taxas brasileiras acompanham a média mundial. Onde, no Brasil, de 10 – 15 novos casos de câncer abaixo de 15 anos, 4 são LLA (27% à 40%)⁵. As taxas da América do Norte superam a média mundial. Dos países europeus, a maior taxa encontra-se na Itália, tanto para o sexo masculino quanto para o sexo feminino. A LLA é mais prevalente em crianças brancas do que em negras (1,8:1) e em meninos do que em meninas (1,2:1), com baixo nível socioeconômico, naqueles que tiveram exposição viral³ e que tem entre 2 a 5 anos^{1,2}, embora possa ocorrer em qualquer idade.

Os principais sinais e sintomas da LLA baseiam-se fisiopatologicamente na substituição das células hematopoiéticas normais pelas células leucêmicas, como também, pelo crescimento descontrolado dessas células no tecido linfóide e possivelmente em sítios extramedulares. A maioria das crianças apresenta certa cronologia dos sintomas, normalmente iniciando por sintomas inespecíficos, o que muitas vezes dificulta uma hipótese diagnóstica precoce da doença, fato este enfrentado principalmente por médicos generalistas.

Os sintomas inespecíficos e, normalmente mais frequentes, se dão por: astenia, fadiga, letargia, dor óssea e palidez muco-cutânea. Por esses sintomas serem pouco específicos, muitos diagnósticos diferenciais estão associados a LLA, como a doenças reumatológicas, osteomielite, mononucleose infecciosa, coqueluche, doenças virais, processos inflamatórios, variados graus de anemia, entre outros. Diante disso, o diagnóstico tardio de LLA é frequente, Barbosa et al., no ano de 2002, em estudo realizado com 61 crianças portadoras de leucemia aguda, mostraram que 62% apresentavam manifestações músculo-esqueléticas. Dessas, sete tiveram diagnóstico inicial de dor benigna, calazar, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide juvenil ou púrpura trombocitopênica imune e três pacientes receberam corticoterapia antes do diagnóstico definitivo. Quanto aos sinais mais sugestivos de LLA, encontram-se presença de trombocitopenia: petéquias, equimoses, epistaxe e sangramento nas fezes ou urina; febre, neutropenia, adenomegalias e hepatoesplenomegalia.

A investigação inicial da LLA se dá por meio do hemograma, onde pode-se notar anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia^{6,7}. A contagem de leucócitos é variável, podendo esta apresentar-se alta, frequentemente normal ou diminuída^{6,7}. Em casos de pacientes leucopênicos, os blastos normalmente são raros ou ausentes, já em casos de leucocitose são numerosos^{6,7}.

O diagnóstico da LLA é confirmado por meio do mielograma, onde revela mais de 25% de linfoblastos na medula óssea. Além disso, a análise cromossômica das doenças hematológicas malignas é relevante, pois auxilia no diagnóstico detalhado, mecanismos envolvidos neste processo, na busca por genes de importância biológicas e também ampara a orientação terapêutica e o prognóstico para esta neoplasia.

O tratamento de grande parte das LLA acontece por meio da quimioterapia, onde em até 75% é capaz de curar o paciente⁸. O transplante de células tronco é aconselhado quando ocorre segunda remissão da doença, caso haja doença residual no primeiro tratamento realizado, quando existe irmão doador compatível para paciente com LLA positiva para o cromossomo Philadelphia e, por fim, em primeira remissão^{8,9}.

A chance de cura na LLA tem aumentado, chegando próximo dos 80%. Este resultado é encontrado devido o diagnóstico precoce, a definição de fatores prognósticos e a utilização de tratamentos adaptados ao grupo de risco de cada

paciente¹⁰, tendo em vista a vulnerabilidade da população acometida e a evolução rápida da doença.

Vários fatores clínicos e laboratoriais presentes ao diagnóstico apresentam valor prognóstico. Esses fatores incluem o sexo, a idade, leucometria, padrões citogenéticos anômalos, imunofenótipo e também a resposta ao tratamento, podendo separar os pacientes em grupos de risco: baixo, intermediário e alto risco, garantindo assim, diferentes estratégias terapêuticas de acordo com o grau da doença¹¹.

Além disso, o diagnóstico precoce é de grande valor quando se discute a LLA, pois torna-se condição necessária para a oportunidade de acesso aos serviços de saúde, sendo imprescindível para garantir o tratamento adequado e a busca pelo melhor prognóstico e taxa de sobrevida para cada caso. O *lag time* ou também chamado de intervalo sintomático pré-diagnóstico é definido como o período entre o surgimento do primeiro sintoma até a confirmação diagnóstica. Sinais e sintomas imprecisos encontrados na LLA gera fator de confusão com outras doenças comuns, o que retarda o diagnóstico, gerando consequências diretas na sobrevida dos pacientes. Crianças que recebem corticoterapia durante investigação do caso costumam apresentar alívio dos sintomas, podendo mascarar a doença, pois o corticoide é capaz de alterar a citologia e histologia medular retardando o diagnóstico e fazendo com que o paciente chegue ao centro de referência com uma doença avançada e resistente.

Portanto, o reconhecimento de medidas que possam diminuir esse período e o entendimento dos motivos que aumentam esse intervalo, são primordiais para o amparo do diagnóstico mais precoce possível, que está relacionado com uma melhor estratificação de risco da LLA e definição do melhor protocolo terapêutico para cada caso, contribuindo para o aperfeiçoamento destes e a qualificação dos serviços especializados na atenção aos pacientes oncológicos pediátricos.

Sendo assim, o presente trabalho tem por finalidade determinar o tempo entre os primeiros sintomas relatados pelos pacientes, e seus responsáveis, e o diagnóstico definitivo dos pacientes que estão em tratamento de LLA no Hospital Oncológico Infantil Octavio Lobo, visto que tal tempo é de grande importância para o prognóstico dessas crianças. Além disso, relacionar fatos que possam estar interferindo em um atraso no diagnóstico desta patologia por meio da aplicação de um formulário aos responsáveis legais dos pacientes deste hospital.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Determinar o tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de LLA nos pacientes pediátricos em tratamento no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar quais foram os primeiros sinais e sintomas referidos pelos pacientes pediátricos ou familiares;
- Relacionar a efetividade – tempo para diagnóstico – com as condições sociais do paciente: escolaridade, renda per capita, procedência e o grau de influência na sobrevida do paciente oncológico;
- Buscar variáveis nas condutas médicas que possam ter gerado um retardo no diagnóstico dos pacientes com LLA;
- Determinar a presença do conhecimento prévio da doença pelos familiares;
- Avaliar o tempo entre a suspeita do diagnóstico e a chegada do paciente no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo.

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi previamente submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do CESUPA com o objetivo de ser analisado e autorizado a realização deste estudo. A pesquisa iniciou após a aprovação do CEP e obedeceu à resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com princípios regidos pelo Código de Nuremberg e de Helsinque, sendo aprovado pelo parecer 4.433.461 em 02 de dezembro de 2020. A pesquisa foi iniciada após a aprovação do referido CEP (ANEXO 1).

Este trabalho respeitou os aspectos éticos e legais que envolvam seres humanos, onde foi utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por haver contato direto com as pessoas. Os participantes foram orientados sobre os objetivos do estudo e assinaram o TCLE. O Hospital Oncológico Infantil Octavio Lobo esteve de acordo por meio de uma declaração de aceite para realização da coleta de dados no referido local.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo e exploratório, qualitativo com recorte transversal com base em coleta de dados.

3.3 LOCAL

A pesquisa foi realizada em um centro de tratamento oncológico infantil estadual, Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, situado em Belém, Pará.

3.4 INSTRUMENTO DE COLETA E FONTE DE DADOS

Foi realizada uma entrevista por meio de um questionário (APÊNDICE B) aplicado verbalmente pelo avaliador (pesquisadores) aos responsáveis pelos pacientes pediátricos, os quais estavam na sala de espera para consulta ambulatorial e no setor de quimioterapia do Hospital. Não houve a participação de qualquer outra pessoa, mantendo-se total sigilo sobre as informações colhidas. Ocorreu em um local reservado com duração de aproximadamente 5 minutos.

3.5 NÚMERO DE PARTICIPANTES

Foi feita a coleta de dados com 86 responsáveis de seus respectivos pacientes. Sendo em média 10 participantes entrevistados por dia, no período da manhã e tarde, de segunda a sexta, por 2 semanas.

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por todos os responsáveis pelos pacientes pediátricos que estavam presentes no Hospital para consulta de acompanhamento ambulatorial e em tratamento quimioterápico da LLA no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo e que atendam os critérios de exclusão e inclusão.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no presente estudo o responsável legal entre 18 e 60 anos, de cada criança (de 0 a 19 anos) em acompanhamento ambulatorial e em tratamento quimioterápico da LLA no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, os quais acompanham o paciente desde os primeiros sintomas, diagnóstico da patologia em questão, incluindo o período de tratamento, até o presente momento, não necessitando ter vínculo familiar.

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo todos os acompanhantes de pacientes que não foram diagnosticados no Pará, os que não tinham conhecimento completo da história do paciente, além dos que apresentarem dificuldade para entendimento e expressão que possam prejudicar a veracidade da pesquisa, e responsáveis por pacientes com demais doenças oncológicas que não sejam LLA.

3.9 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados dos prontuários foram organizados em planilhas no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos softwares Microsoft Word e Excel. A análise de regressão logística binária foi executada com o auxílio do software IBM SPSS versão 20. A associação entre os fatores de exposição individuais dos pacientes com LLA (características sociodemográficas e clínicas) e o atraso no diagnóstico com base no tempo de até um mês ou mais de um mês foi testada por meio da

regressão logística, com cálculo dos *odds ratios* brutos (individuais) e respectivos intervalos de confiança. Os intervalos de confiança que não incluíram o valor unitário (1) foram considerados estatisticamente significativos. Em seguida, as características sociodemográficas foram utilizadas para ajustar, em conjunto, os *odds ratios* de cada fator de exposição, considerando possíveis interações entre eles.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos no estudo 86 pacientes pediátricos com LLA, sendo que 46 deles (53%) foram diagnosticados com a doença em até um mês. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%), com idade predominante entre zero e quatro anos (51,2%), pardos (70%), procedentes da região metropolitana de Belém (35%) ou do nordeste paraense (31%), com renda familiar de até 1 salário mínimo (55%), e com responsáveis legais possuindo ensino médio completo ou incompleto (53,5%), **Tabela 1, Gráfico 1, 2, 3, 4, 5 e 6.**

Tabela 1– Características sociodemográficas dos pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará. no ano de 2021.

Variável	Geral	Tempo ao diagnóstico	
		≤ 1 mês (n=46)	> 1 mês (n=40)
Sexo			
Feminino	35 (40,7)	15 (32,6)	20 (50,0)
Masculino	51 (59,3)	31 (67,4)	20 (50,0)
Idade¹			
0 a 4 anos	44 (51,2)	25 (54,3)	19 (47,5)
5 a 9 anos	25 (29,1)	13 (28,3)	12 (30,0)
10 a 15 anos	17 (19,8)	8 (17,4)	9 (22,5)
Cor da pele			
Branco	16 (18,6)	9 (19,6)	7 (17,5)
Negro	10 (11,6)	4 (8,7)	6 (15,0)
Pardo	60 (69,8)	33 (71,7)	27 (67,5)
Procedência			
Metropolitana	30 (34,9)	17 (37,0)	13 (32,5)
Nordeste	27 (31,4)	14 (30,4)	13 (32,5)
Sudeste	9 (10,5)	3 (6,5)	6 (15,0)
Amapá	7 (8,1)	5 (10,9)	2 (5,0)
Marajó	6 (7,0)	5 (10,9)	1 (2,5)
Sudoeste	6 (7,0)	2 (4,3)	4 (10,0)
Baixo Amazonas	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,5)
Renda familiar			
Até 1 salário mínimo	47 (54,7)	29 (63,0)	18 (45,0)
1 a 2 salários mínimos	32 (37,2)	15 (32,6)	17 (42,5)
3 salários ou mais	7 (8,1)	2 (4,3)	5 (12,5)
Escolaridade			
Ensino fundamental ²	28 (32,6)	17 (37,0)	11 (27,5)
Ensino médio ²	46 (53,5)	22 (47,8)	24 (60,0)
Ensino superior ²	12 (14,0)	7 (15,2)	5 (12,5)

As variáveis categóricas são representadas como n (%). As percentagens são relativas ao total da coluna. ¹: Não houve pacientes com mais de 15 anos. ²: Completo ou incompleto.

Gráfico 1 - Tempo para diagnóstico relacionado ao sexo dos pacientes

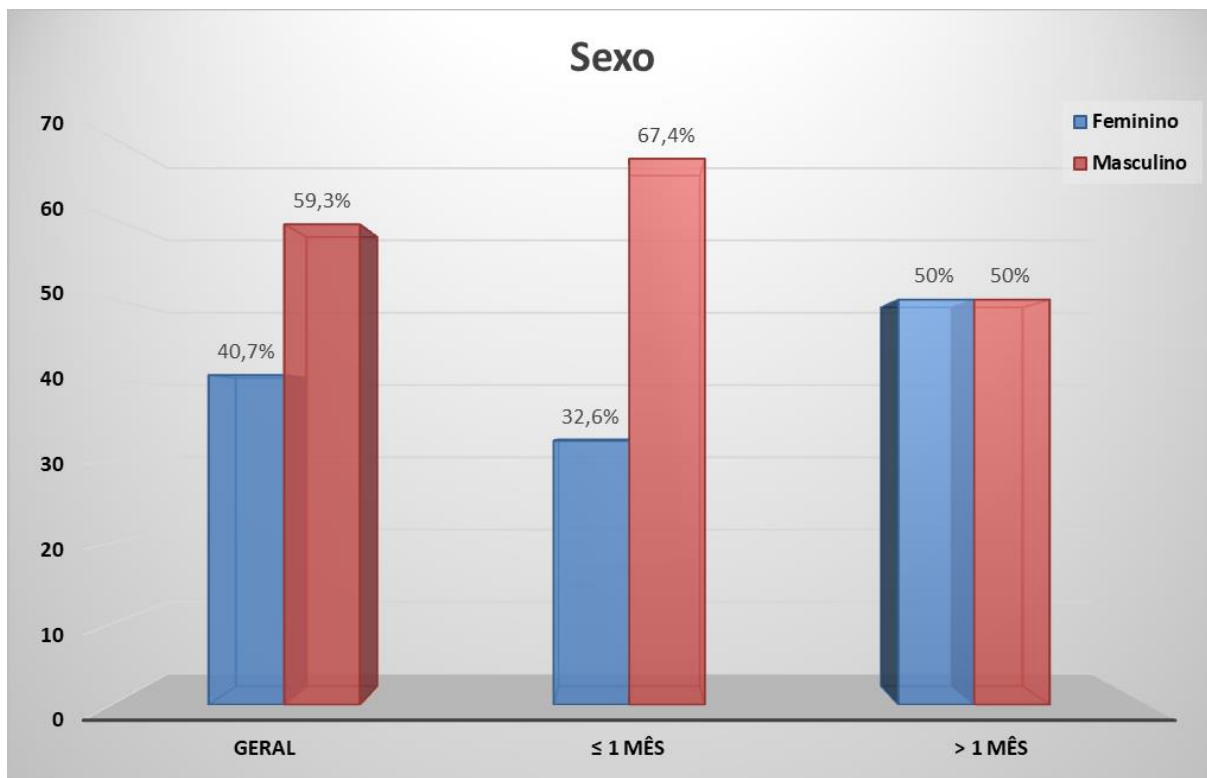


Gráfico 2 - Tempo para diagnóstico relacionado a idade de diagnóstico dos pacientes

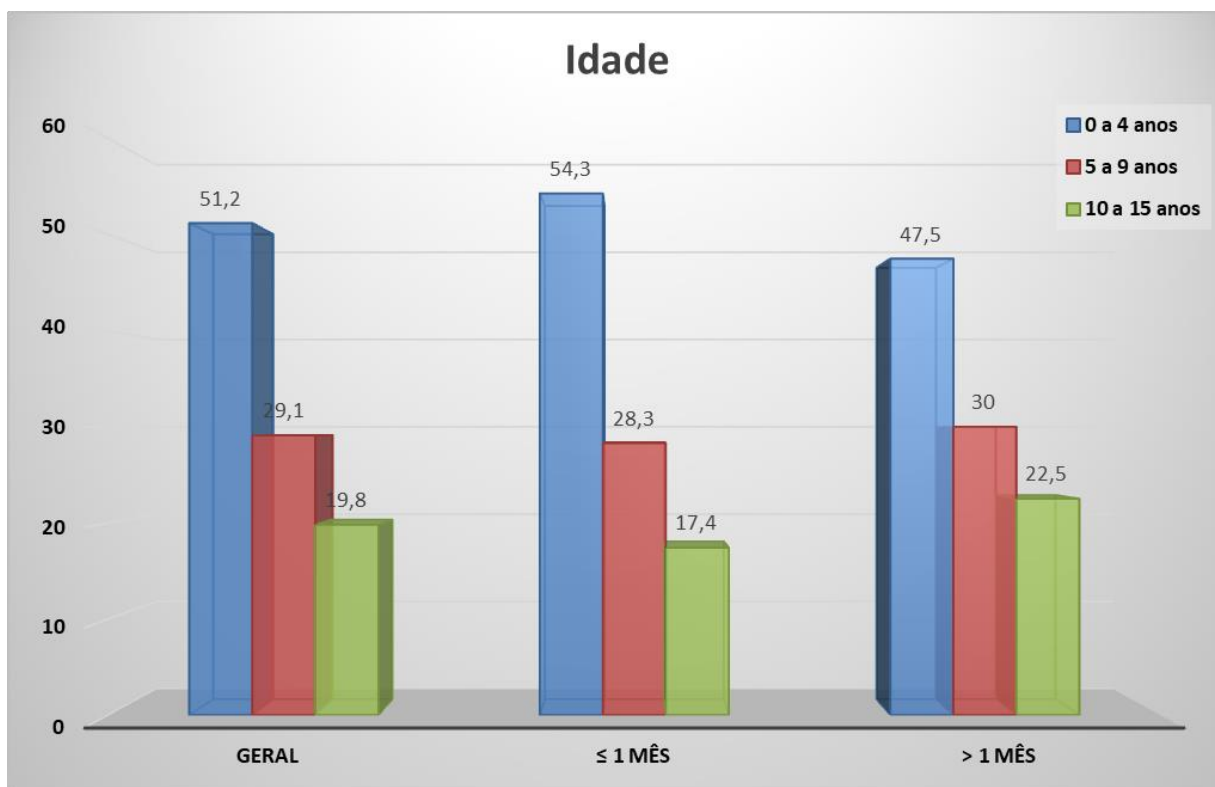


Gráfico 3 - Tempo para diagnóstico relacionado a cor da pele do paciente

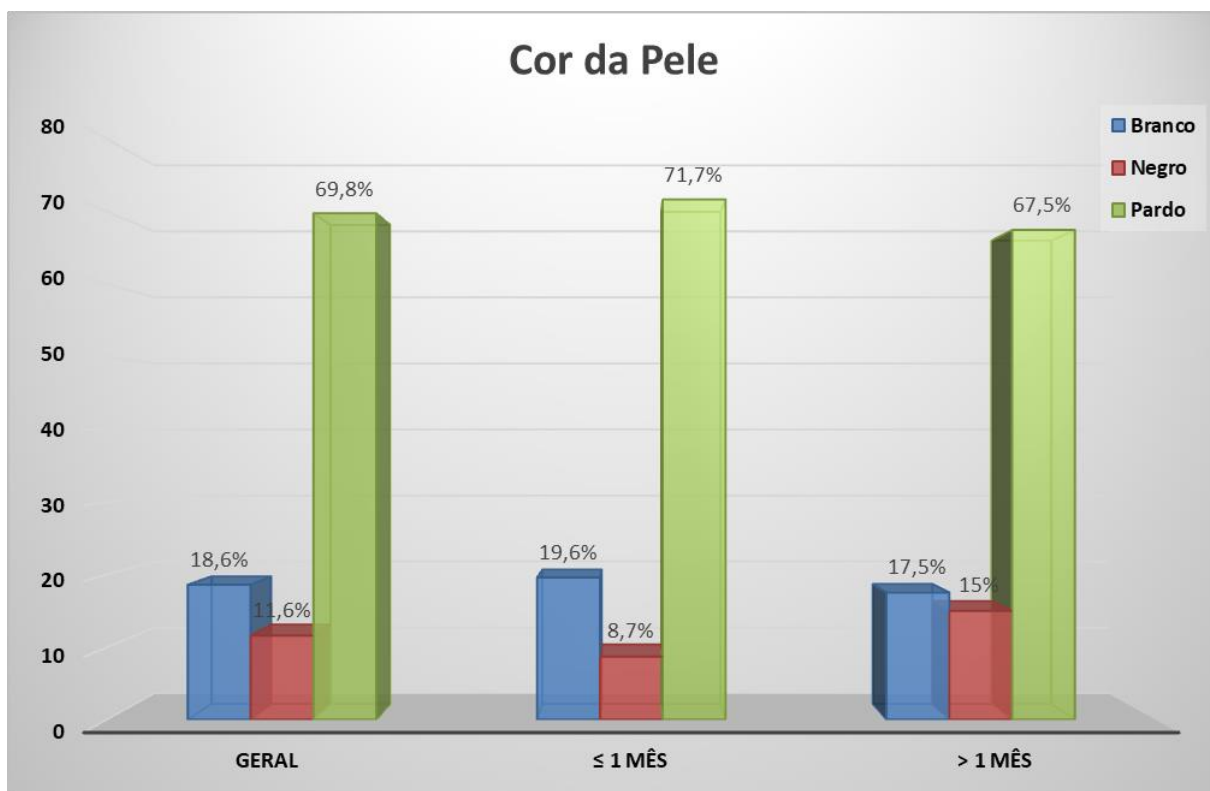


Gráfico 4 - Tempo para diagnóstico relacionado a procedência dos pacientes

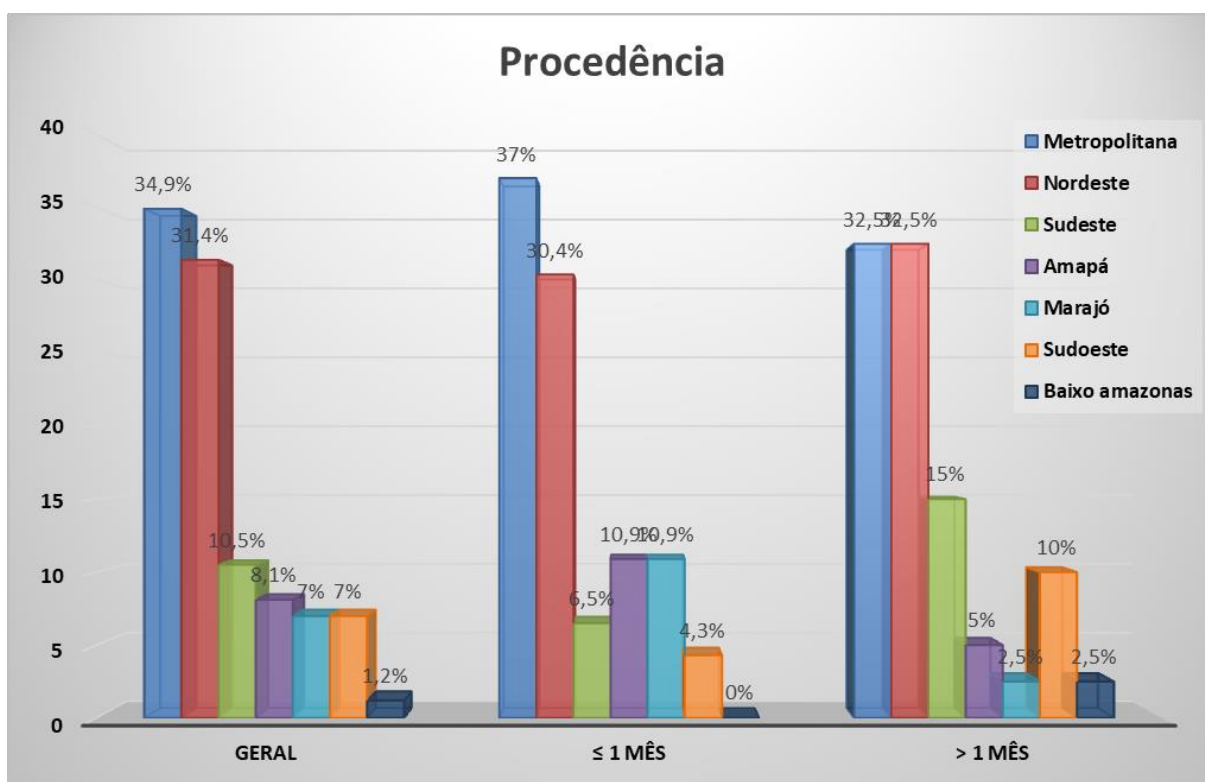


Gráfico 5 - Tempo para diagnóstico relacionado a renda dos pacientes

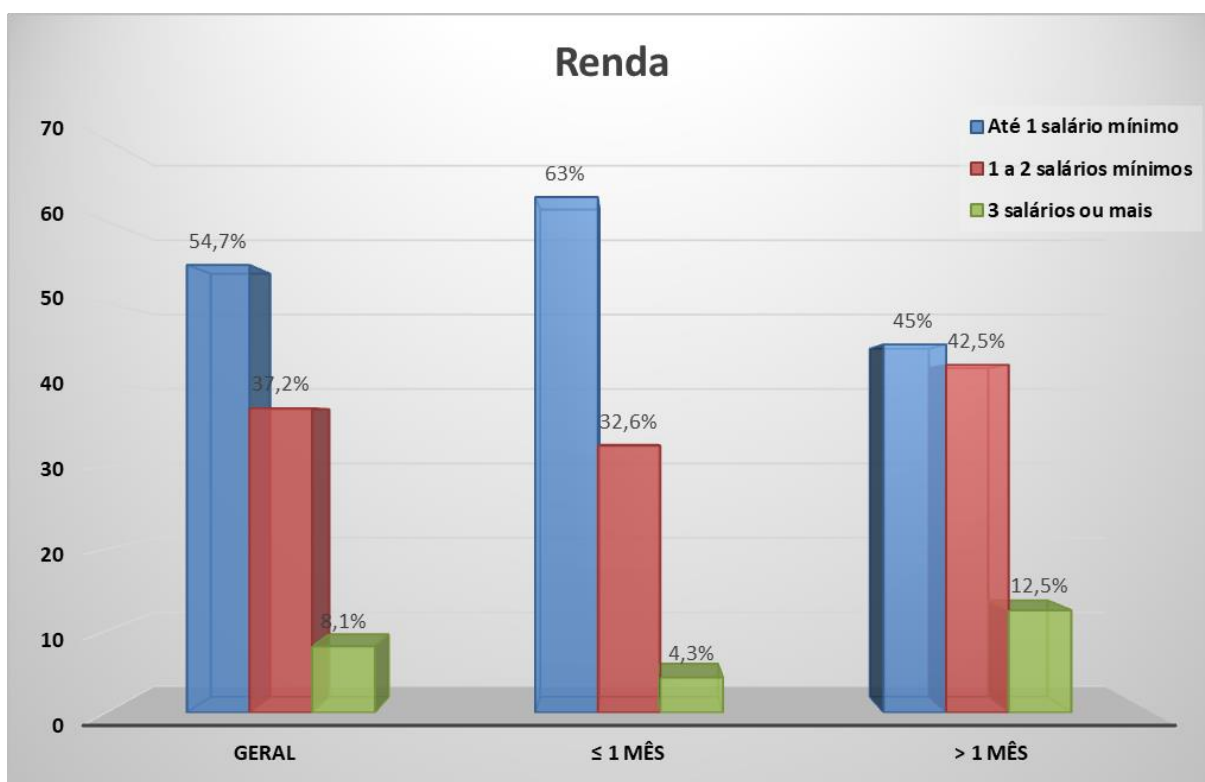
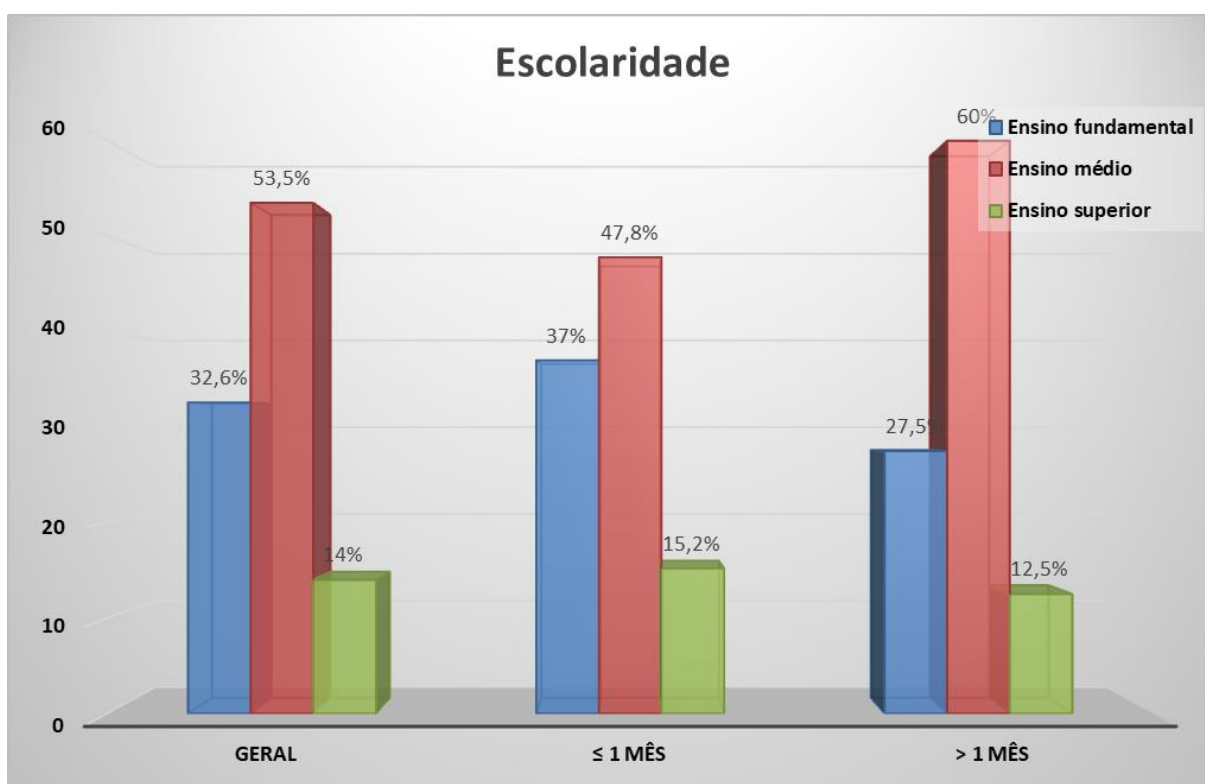


Gráfico 6 - Tempo para diagnóstico relacionado a escolaridade dos responsáveis



O tempo até o diagnóstico variou de zero meses até dois anos após o aparecimento do primeiro sintoma, com mediana de 1 mês entre os que receberam diagnóstico até um mês, e mediana de três meses entre quem recebeu diagnóstico acima de um mês. Houve apenas dois pacientes que receberam o diagnóstico antes do aparecimento de sintomas. O principal local de diagnóstico foi o próprio hospital Octávio Lobo (61% dos casos), **Tabela 2**.

Tabela 2 – Caracterização do local e tempo até o diagnóstico de LLA em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Variável	Geral	Tempo ao diagnóstico	
		≤ 1 mês (n=46)	> 1 mês (n=40)
Tempo até o diagnóstico			
Mínimo	0 meses	0 meses	Dois meses
Máximo	4 anos	1 mês	4 anos
Mediana	1 mês	1 mês	3 meses
Local do diagnóstico			
Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo	52 (60,5)	28 (60,9)	24 (60,0)
HEMOPA	6 (7,0)	3 (6,5)	3 (7,5)
Hospital Universitário João de Barros Barreto	6 (7,0)	4 (8,7)	2 (5,0)
Hospital Riomar (HAPVIDA)	4 (4,7)	2 (4,3)	2 (5,0)
Santa Casa de Misericórdia de Belém	8 (9,3)	4 (8,7)	4 (10,0)
Outros	10 (11,6)	5 (10,9)	5 (12,5)

O local do diagnóstico é representado como n (%). As porcentagens são relativas ao total da coluna.

A principal hipótese diagnóstica antes do diagnóstico de LLA propriamente dito foi Anemia (33%) entre quem recebeu diagnóstico após 1 mês. O uso de antibióticos foi mais frequente entre quem recebeu diagnóstico acima de um mês (77,5%), enquanto que o uso de corticoide, menos frequente, ocorreu em 35% dos pacientes com diagnóstico tardio (**Tabela 3**).

Tabela 3– Hipóteses diagnósticas e uso de medicamentos por pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Variável	Geral	Tempo ao diagnóstico	
		≤ 1 mês (n=46)	> 1 mês (n=40)
Hipótese Diagnóstica			
Anemia	22 (25,6)	9 (19,6)	13 (32,5)
Leucemia	16 (18,6)	11 (23,9)	5 (12,5)
Nenhum	9 (10,5)	5 (10,9)	4 (10,0)
Faringoamigdalite	8 (9,3)	5 (10,9)	3 (7,5)
Rinossinusite viral	7 (8,1)	3 (6,5)	4 (10,0)
Calazar	5 (5,8)	5 (10,9)	0 (0,0)
Outros ¹	19 (22,1)	8 (17,4)	11 (27,5)
Uso de Antibiótico			
Não	23 (26,7)	17 (37,0)	6 (15,0)
Não sabe	6 (7,0)	3 (6,5)	3 (7,5)
Sim	57 (66,3)	26 (56,5)	31 (77,5)
Uso de Corticoide			
Não	52 (60,5)	32 (69,6)	20 (50,0)
Não sabe	13 (15,1)	7 (15,2)	6 (15,0)
Sim	21 (24,4)	7 (15,2)	14 (35,0)

As variáveis categóricas são representadas como n (%). As percentagens são relativas ao total da coluna. ¹: Itens citados duas vezes ou menos foram agrupados em “outros”: Chikungunya, Acúmulo de fezes, Anemia Falciforme, Artrite Reumatóide, Câncer Inespecífico, Caxumba, Cisto Sebáceo, Dengue Hemorrágica, Dor Benigna, Epigastralgia, Hepatite, Infecção Corrente Sanguínea, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Malformação Adenoide, Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Rubéola.

A **Tabela 4**, **Tabela 5** e **Tabela 6** descrevem outras características dos pacientes. Os sintomas mais relatados foram febre (73%), palidez (34%) e dor óssea (30%). O exame mais frequente foi o hemograma (71%).

Tabela 4– Sintomas relatados em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Sintoma	Frequência	Porcentagem
Febre	63	73,3
Palidez	29	33,7
Dor óssea	26	30,2
Equimose	16	18,6
Linfonomegalia	14	16,3
Distensão abdominal	12	14,0
Náuseas/vômitos	11	12,8
Astenia	10	11,6
Outros	46	53,5

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=86). Os sintomas relatados por oito pacientes ou menos foram agrupados em “outros” (petéquias, dor abdominal, perda de peso, falta de apetite, sangramento em mucosas, artralgia, tosse, diarreia, edema, sialorréia, manchas brancas, aftas, dispneia, odinofagia, cefaléia).

Tabela 5– Exames solicitados a pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Exame	Frequência	Porcentagem
Hemograma	61	70,9
Nenhum	20	23,3
USG abdome	17	19,8
Função hepática	16	18,6
Função renal	13	15,1
Raio x	13	15,1
Coagulograma	2	2,3

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=86).

Tabela 6– Conhecimento prévio sobre o estado de pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Conhecimento Prévio	Frequência	Porcentagem
Sinais/sintomas	13	15,1
Existência	11	12,8
Tratamento	8	9,3
Gravidade	1	1,2

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=86).

4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE EXPOSIÇÃO E O TEMPO ATÉ O DIAGNÓSTICO

Para verificar os fatores de exposição mais associados ao desfecho atraso no diagnóstico, foi utilizada a regressão logística, para um total de 86 registros com dados suficientes. A **Tabela 7** exibe os *odds ratios* brutos e ajustados para as características sociodemográficas. O *odds ratio* ajustado considerou todas as

variáveis sociodemográficas na análise de regressão. Observa-se que apenas a renda familiar de três salários mínimos ou mais se associou de forma significativa ao atraso no diagnóstico, com *odds ratio* de 9,58, o que significa dizer que a probabilidade de atraso no diagnóstico é cerca de oito vezes maior em quem recebe três salários ou mais, em relação à probabilidade de atraso em quem recebe até um salário (categoria de referência, IC95% = 1,04-66,53). No caso das demais variáveis, a associação não foi significativa nem na análise individual (bruta) nem na ajustada para as características sociodemográficas.

Tabela 7– Associação entre características sociodemográficas e o atraso no diagnóstico de LLA em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Variável	OR Bruto		OR Ajustado	
	Estimativa	IC95%	Estimativa	IC95%
Sexo				
Feminino	Ref.			
Masculino	0,48	0,20-1,16	0,46	0,18-1,18
Idade				
1 a 4 anos	Ref.			
5 a 9 anos	1,21	0,45-3,25	2,68	0,37-19,26
10 a 15 anos	1,48	0,48-4,55	3,85	0,35-42,78
Cor da Pele				
Negro/Pardo	Ref.			
Branco	0,87	0,29-2,60	0,74	0,23-2,36
Renda familiar				
Até 1 salário mínimo	Ref.			
1 a 2 salários mínimos	1,83	0,74-4,54	2,18	0,79-6,04
3 salários ou mais	4,03	0,71-23,00	9,58	1,14-80,63*
Procedência				
Região metropolitana	Ref.			
Nordeste	1,21	0,43-3,45	1,94	0,61-6,14
Outros	1,22	0,44-3,40	1,52	0,50-4,60
Escolaridade				
Ensino fundamental ¹	Ref.			
Ensino médio ¹	1,69	0,65-4,38	1,62	0,57-4,65
Ensino superior ¹	1,1	0,28-4,37	0,55	0,11-2,84

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de Confiança. *: Associação significativa. ¹: Completo ou incompleto. O odds ratio ajustado foi ajustado para as variáveis sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, renda, procedência e escolaridade.

Quanto às demais características (local do diagnóstico, conhecimento prévio e uso de antibióticos ou corticoides), o uso de antibiótico e de corticoide se associou

de forma significativa na análise individual, e não ajustada, ao atraso no diagnóstico. O atraso no diagnóstico (maior que um mês) foi 2,65 vezes mais provável de ocorrer quando houve uso de antibióticos, e foi 3 vezes mais provável de ocorrer quando houve uso de corticoides.

Tabela 8– Associação entre histórico de atenção, uso de medicamentos e atraso no diagnóstico de LLA em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Variável	OR Bruto		OR Ajustado	
	Estimativa	IC95%	Estimativa	IC95%
Local do diagnóstico				
Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo	Ref.			
Outros	1,04	0,44-2,47	1,09	0,39-3,05
Conhecimento Prévio				
Não	Ref.			
Sim	1,53	0,61-3,85	1,12	0,38-3,33
Uso de Antibiótico				
Não/Não sabe	Ref.			
Sim	2,65	1,03-6,81*	2,51	0,88-7,20
Uso de Corticoide				
Não/Não sabe	Ref.			
Sim	3	1,07-8,44*	2,39	0,80-7,10

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de Confiança. *: Associação significativa. O odds ratio ajustado foi ajustado para as variáveis sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, renda, procedência e escolaridade.

Não se percebeu associação significativa das variáveis analisadas, quando o tempo de diagnóstico foi categorizado em ≤ 2 meses, > 2 meses ou ≤ 3 meses, > 3 meses.

4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCOLARIDADE E CONHECIMENTO PRÉVIO

Na **Tabela 9** observa-se, que entre os que tinham conhecimento prévio, 27% possuíam ensino superior (completo ou incompleto), enquanto essa proporção no grupo sem conhecimento era de 8,7%. Essas diferenças nas proporções de pessoas com conhecimento em relação à escolaridade não foram, no entanto, estatisticamente significativas.

Tabela 9– Associação entre escolaridade e conhecimento prévio em atendimentos de LLA no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém – Pará, no ano de 2021.

Variável	Geral	Conhecimento Prévio		p-valor
		Não (n=60)	Sim (n=26)	
Escolaridade				0,073
Ensino fundamental ¹	28 (32,6)	21 (35,0)	7 (26,9)	
Ensino médio ¹	46 (53,5)	34 (56,7)	12 (46,2)	
Ensino superior ¹	12 (14,0)	5 (8,3)	7 (26,9)	

Foi utilizado o teste do qui-quadrado. As variáveis categóricas são representadas como n (%). As porcentagens são relativas ao total da coluna. ¹: Completo ou incompleto.

5 DISCUSSÃO

O HOIOL é um Hospital localizado na capital do Estado do Pará, sendo considerado um serviço de referência para o tratamento de doenças oncológicas na população infantil do Pará e do Amapá, sendo assim, os resultados deste estudo demonstram um perfil similar às limitações encontradas para o diagnóstico precoce da LLA no Estado do Pará durante o período estudado.

5.1 SEXO

Estudos epidemiológicos sobre a oncologia pediátrica brasileira são carentes. Desse modo, dentre os dados disponíveis, as pesquisas indicam que a LLA é mais comum no sexo masculino^{19,20,21}, resultado este também encontrado no presente trabalho. É citado na literatura que uma factível causa dessa prevalência seja o reservatório de células leucêmicas testiculares¹⁹. Além disso, grandes síndromes genéticas associadas a LLA são mais comuns no sexo masculino como a Síndrome de Down e Bloom.

5.2 RAÇA

Quando se discute a raça, a maioria dos pacientes da pesquisa em questão eram pardos (70%), provavelmente devido a grande miscigenação da população do Pará, o que difere de estudos brasileiros^{19,22}, entretanto coincide com dados encontrados na América Norte (EUA), onde somente 35,6% eram brancos³. O resultado encontrado na presente pesquisa é condizente com a maioria da população paraense de acordo com os dados encontrados no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com a última atualização em 2019, onde comprova-

se que aproximadamente 70% da deste público considera-se pardo²³. Alguns autores consideram a cor do paciente como fator prognóstico^{24,25}, porém nos últimos anos não foram observadas diferenças significativas entre crianças de raças diferentes quando tratadas com protocolos adequados²⁶.

5.3 IDADE

Nessa pesquisa, a idade de diagnóstico dos pacientes com LLA foi categorizada em quatro grupos: o primeiro considerado pacientes entre 0 e 4 anos (51,2%), 5 a 9 anos (29,1%) e 10 a 15 anos (19,8%), o que está em concordância com estudos brasileiros e internacionais^{19,20, 30}.

Quando comparado a idade com tempo de diagnóstico, foi encontrado que dos pacientes que receberam o diagnóstico de 0 a 4 anos, mais da metade (54,3%) ocorreu com menos de um mês, enquanto que os pacientes entre 5 e 9 anos e 10 a 15 anos apenas 28,3% e 17,4% obtiveram respectivamente, o diagnóstico com menos de 1 mês.

Uma explicação para tais dados é que crianças entre 0 e 4 anos são vistas com maior frequência pelos pais, seja para banho, troca de fraldas, alimentação, e também pelo pediatra com um maior número de consultas tanto ambulatoriais quanto emergenciais. Com o avanço da idade, os pacientes apresentam mais independência em relação ao auto-cuidado, além de terem uma menor frequência de consultas de rotina com o pediatra³¹.

5.4 PROCEDÊNCIA

Quanto a procedência a maioria dos pacientes veio da própria região Metropolitana, 34,9%, e do Nordeste Paraense, 31,4%, sendo as demais cinco mesorregiões paraenses e o Estado do Amapá a minoria dos pacientes em atendimento no Hospital. Acredita-se que a baixa prevalência nessas regiões, possa ser justificado pela presença do Hospital Regional do Baixo Amazonas, localizado na cidade de Santarém-PA, o qual recebe pacientes oncológicos pediátricos, visto que o Hospital possui médico hematologista. Estudos relatam que pacientes que vivem próximos aos centros de referência tem diagnóstico confirmado mais rapidamente²⁷. Entende-se, portanto, que as altas taxas percentuais de pacientes procedentes da região metropolitana de Belém, deve-se ao fato da facilidade de acesso ao serviço

especializado. Apesar disso, não se encontrou significância estatística ao correlacionar a procedência com o intervalo pré-diagnóstico neste estudo.

5.5 SINTOMAS E HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

Os sintomas mais descritos foram a febre (73,3%), a palidez (33,7%), dor óssea (30,2%), equimose (18,6%), linfonodomegalia (16,3%), distensão abdominal (14%), entre outros, os quais condizem com os descritos na literatura brasileira e coincidem com estudos sobre o tema na América Latina³². Esses achados justificam as alterações que a doença causa no paciente, como a anemia, neutropenia, trombocitopenia, adenomegalias e hepatoesplenomegalias²⁸. Tais sintomas inespecíficos justificam as primeiras hipóteses diagnósticas, descritas pelos responsáveis, encontradas na pesquisa sendo anemia (25,6%), faringoamigdalite (9,3%), rinosinusite viral (8,5%) e calazar (5,8%), os quais são patologias benignas e comuns na população infantil, o que por vezes limitou a hipótese diagnóstica de LLA. Entretanto, mesmo com a apresentação clínica inespecífica e inúmeros diagnósticos prévios, não houve influência, significativa estatisticamente, no tempo pré-diagnóstico da LLA, apesar de apenas 18,6% dos pacientes terem como hipótese diagnóstica a Leucemia.

5.6 RENDA

Em relação a renda familiar, 54,7% das famílias possuem renda inferior a um salário mínimo, enquanto 37,2% possuem entre um e dois salários mínimos e apenas 8,1% 3 salários ou mais. Segundo a análise estatística deste estudo, obteve-se um *odds ratio* de 8,33, concluindo-se que o atraso diagnóstico pode ser oito vezes mais frequente nos pacientes em que as famílias recebem três salários ou mais. O acesso aos serviços de saúde no Brasil é desigual. Ricardo Politi, no ano de 2012, em seu estudo sobre a desigualdade na utilização de serviços de saúde no Brasil, demonstrou que esse acesso é a favor das classes socioeconômicas com maior renda no Brasil. Tendo em vista esse fato, entende-se com os resultados da presente pesquisa que, devido a facilidade de acesso aos especialistas, os responsáveis procuram diretamente tais médicos, os quais, por vezes assistem a criança de acordo com o sistema específico da queixa, não se atentando para os sinais e sintomas dos demais aparelhos que também podem estar comprometidos e podem corroborar com o diagnóstico da LLA.

5.7 ESCOLARIDADE E CONHECIMENTO PRÉVIO

Quando comparado a relação entre o grau de escolaridade dos responsáveis dos pacientes com LLA do HOIOL com o conhecimento prévio da doença, foi visto que entre os pacientes que referiram ter conhecimento prévio da LLA (principais sintomas e tratamento), 46,2% possuíam ensino médio completo ou incompleto e 26,9% possuíam ensino superior. Esses dados mostram que, mesmo com o p-valor não significativo, a maioria dos responsáveis dos pacientes com LLA entrevistados têm acesso à informação não dependendo necessariamente do grau de escolaridade para ter acesso ao conhecimento da LLA, sendo este conhecimento normalmente adquirido por meio da internet ou por familiares e amigos dos seus meios de convívio. Segundo o IBGE, o percentual de brasileiros com acesso à internet aumentou no país de 2017 para 2018, passando de 69,4% para 74,7%, o que auxilia o entendimento dos resultados encontrados nesta pesquisa.

5.8 ANTIBIÓTICO E CORTICÓIDE

O uso de corticóides e antibióticos após o início dos sintomas e antes da confirmação diagnóstica de LLA esteve presente em 24,4% e 66,3% respectivamente. A prescrição destas medicações foi correlacionada com as primeiras hipóteses diagnósticas dadas pelos médicos que atenderam os pacientes deste trabalho no primeiro momento durante o início da busca por assistência médica. Em um estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), devido a grande frequência de sinais e sintomas ortopédicos como dor óssea e artralgia, muitos profissionais da saúde prescreveram corticóide para tratamento do quadro, o que alivia os sintomas porém altera as características das células blásticas¹³. Além disso, também é comum o uso de antibióticos buscando melhorar o quadro clínico infeccioso ocasionado pela neutropenia. Tais medidas mascaram a LLA, levando um atraso na continuidade da investigação diagnóstica, o que foi confirmado pela presente pesquisa, onde concluiu-se que é 2,65 vezes mais provável de ocorrer atraso no diagnóstico quando há uso de antibióticos e 3 vezes quando há uso de corticóides.

5.9 LOCAL DE DIAGNÓSTICO

No presente estudo, foi visto que a maioria, 60,5%, dos pacientes obtiveram a confirmação do diagnóstico, o qual foi considerado por meio da realização do mielograma, apenas no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo. Isso demonstra que o acesso a métodos diagnósticos especializados, como o mielograma, é desproporcional no Estado do Pará, sendo concentrado principalmente na capital paraense, visto que parte dos pacientes obtiveram a confirmação do diagnóstico somente no Hospital de referência de tratamento para tal patologia, mas apesar disso, não houve significância estatística quando relacionado o local de diagnóstico e o atraso diagnóstico.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo obteve resultados a partir de uma amostra de 86 participantes, os quais são os responsáveis de pacientes que realizam acompanhamento no Hospital, seja ambulatorial ou para tratamento quimioterápico, no período entre 2015-2021. Foi constatado que a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (59%), pardos (70%), de zero a quatro anos (47,5%), procedentes da região metropolitana de Belém (35%) ou do nordestes paraense (31%), com renda familiar de até 1 salário mínimo (55%), com seus responsáveis legais possuindo ensino médio completo ou incompleto (53,5%) com diagnóstico em até um mês (53%).

Além disso, os principais sinais e sintomas encontrados no público estudado foram febre (73%), palidez (34%) e dor óssea (30%) e o exame mais frequente solicitado pelos médicos que tiveram o primeiro contato com o paciente doente foi o hemograma, representando 71%, revelando, na maioria dos casos, anemia. O tempo até o diagnóstico variou de zero meses até dois anos após o aparecimento do primeiro sintomas, com mediana de 1 mês entre os que receberam o diagnóstico até 1 mês e mediana de três meses entre quem recebeu o diagnóstico acima de 1 mês.

O uso de corticóides e antibióticos entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica de LLA esteve presente na maioria significativa dos pacientes do estudo, o que comprovou o atraso no diagnóstico dos pacientes que tiveram o uso de tais medicações.

Pesquisas sobre a relevância do atraso diagnóstico de LLA não tem recebido muita atenção, por isso estudos nesse ramo são escassos, principalmente realizados por estudantes de medicina. Uma explicação para isso seria devido a dificuldades associada a subjetividade da coleta de dados enfrentadas com responsáveis dos pacientes com LLA. Além disso, é notório que uma minoria dos estudantes de medicina possui interesse pela oncologia clínica e menos ainda pela oncologia pediátrica, provavelmente devido ao pouco contato com essa sub especialidade durante a jornada acadêmica, o que pode gerar insegurança em pesquisar e abordar esse tema frente aos diversos cenários, sejam eles profissionais e não profissionais.

Por isso, torna-se necessário estimular cenários de ensino-aprendizagem que incentivem a pesquisa dentro da oncologia pediátrica por parte das escolas

médicas visando qualificar os futuros médicos que muitas vezes serão o primeiro contato da criança, podendo apresentar hipóteses diagnósticas mais coerentes, contribuindo para um diagnóstico precoce. Além disso, a realização de workshops, em unidades básicas de saúde, também serão importantes para auxiliar na disseminação da informação para a população sobre o câncer pediátrico abordado nesse estudo: a Leucemia Linfóide Aguda, para que fiquem atentos aos sinais e sintomas.

Sendo assim, com os resultados obtidos por meio deste trabalho, foi possível contribuir com o aumento de informações fidedignas disponíveis sobre a avaliação temporal entre o surgimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda em pacientes pediátricos diagnosticados no Estado do Pará em um centro de referência para o tratamento de doenças oncológicas infantis que é o HOIOL, onde foi possível avaliar as principais dificuldades enfrentadas pelos pacientes e suas famílias para garantir o acesso ao diagnóstico e tratamento adequado para tal patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lorenzi, T. Manual de Hematologia. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999.
- 2- Uckun, F. M. et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 3, n. 91, p. 735-46, Fevereiro, 1998.
- 3- Silva, F. A. et al. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_pa.pdf. Acesso em: 17 mar. 2020.
- 4- Kebriaei, P.; Anastasi, J.; Larson, R.A. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol*, 15: 597-21, 2003;
- 5- Ferreira, J.D.; Couto, A.C.; Alves, L.C.; Koifman, S. Exposições ambientais e leucemias na infância no Brasil : uma análise exploratória de sua associação, 477–92, 2012.
- 6- Rizzatti, E. G.; Zago, M. A. Aplicações da biologia molecular às leucemias agudas. *Ser Monog Esc Bras Hemat*, n. 9, p. 1-14, 2002.
- 7- Heisterkamp, N. et al. Reduced oncogenicity of p 190 Bcr/Abl F-actin-binding domain mutants. *Blood*, v. 6, n. 96, p. 2226-32, Set / 2000.
- 8- Pollock, R.E., Doroshow, J.H., Khayat, D., Nakao, A., O'sullivan, B. UICC Manual de Oncologia Clínica. 8 ed: John Wiley; Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006.
- 9- Brandalise, S., Odone, V., Pereira, W., Andrea, M., Zanichelli, M., Aranega, V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and-85. ALL Brazilian Group. *Leukemia*, 7:S142-5, 1993.
- 10- Vila, P.B., Garcia, C.P., Riera, M.S., Aramburu, J.J., Cordina, J.S. Leucemia mínima residual: nuevo concepto de remisión completa. *An Pediatr. (Barc., Spain)* , 63: 390-5, 2005.
- 11- Siebel, R.S.; Marchioro, M.K.; Bueno, D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica Study of antineoplastic and antimicrobial prescriptions in a pediatric oncology unit, 32(3):303–10, 2012;
- 12- Gurney, J.G., Severson, R.K., Davis, S., Robison, L.L. Incidence of cancer in children in the United States. Sex- race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 75: 2186-95, 1995;

- 13- Barbosa CMP, Nakamura C, Terreri MT, Lee MLM, Petrilli AS, Hilário MOE. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr. (Rio J)*. 2002; 78: 481-4.
- 14- Leite, E. P., Muniz, M. T. C., Azevedo, A. C. A. C., et al. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 7 (4): 413-421, out. / dez., 2007.
- 15- Sather, H. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1986; 14: 166-72.
- 16- Crist, W., Shuster, J., Look, T., Borowitz, M., Behm, F., Bowman, P., Frankel, L., Pullen, J., Krance, R., Steuber, P. Current results of studies of immunophenotype. Age and leukocyte-based therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 6: 162-6, 1992;
- 17- Ries, L.A.G, Smith, M.A., Gurney, J., Linet, M., Tamra, T., Young, J., et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, USA: National Cancer Institute (NCI); 1999
- 18 – Fineberg, R. et al. Population-based analysis of demographic and socioeconomic disparities in pediatric CNS cancer survival in the United States. *Scientific Reports. Sci Rep*. 2020; 10: 4588. Publicado online 12/03/2020.
- 19- Silva, D. B. D; Povaluk, Patrícia. Epidemiologia das leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual / Epidemiologia of the in children of a center of state reference. *Arquivos Catarinenses de Medicina, Santa Catarina*, v. 29, n. 14, p. 3-9, jan./2000.
- 20- SANTANA, L. R.; *et al.* Perfil Epidemiológico das Leucemias em Crianças e Adolescentes no Estado da Bahia. *Gazeta Médica da Bahia, Bahia*, v. 77, n.1, p. 51-56, jan./2007.
- 21- Lins, Mecneide Mendes MD, et al. Delayed Diagnosis of Leukemia and Association With Morbid-Mortality in Children in Pernambuco, Brazil, *Journal of Pediatric Hematology / Oncology. Pernambuco*, v. 34, n. 7, p. 271- 276, out./2012.
- 22- Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer APFF, Costa TEJB, Dacoregio JS, et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. *Jornal de Pediatria, Porto Alegre*, v. 89, n. 1, p. 64-69, Jan/2013.
- 23- Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA. População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>. Acesso em: 9 fev. 2021.
- 24- Wessels G, Hesselning PB, Buurman M, Oud C, Nel ED. Analysis of prognostic variables in acute lymphocytic leukemia in a heterogeneous South African population. *J Trop Pediatr, África*, v. 43, n. 3, p.61-156, jan./1997.

- 25- MacDougall LG. Acute childhood leukemia in Johannesburg. *Leukemia Research Journal*, v.9, n.6, p.7-765, 1985.
- 26- Pui CH, Boyett J, Hancock M, Pratt C, Meyer W, Crist W, et al. Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with white children. *JAMA*, v. 273, n.9, p. 9-633, 1995.
- 27- Fajardo-Gutiérrez A, Saldivar MLP, Bernáldez-Ríos R, et al. Childhood acute leucemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, v.11, n.1, p. 66-355, 2012.
- 28- Dantas, G.K.S.; Silva L.T.A; et al. Diagnóstico diferencial da Leucemia Linfóide Aguda em pacientes infanto-juvenis. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.
- 29- Politi, R. Desigualdade na utilização de serviços de saúde entre adultos: uma análise dos fatores de concentração da demanda. *Econ. Apl.*, Ribeirão Preto, v.18, n.1, p.117-137 Jan./Mar. 2014.
- 30- Fajado-Gutierrez, A., Mejia-Arangure J. M., et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Revista Panamericana de Salud Publica*, v. 6, n.1, p. 75-88, 1999.
- 31- Rodrigues, K.E., Camargo, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.10, n.1, p.29-34, 2003.
- 32- JAIME-PÉREZ, José Carlos; ARELLANO, Gisela García; GARZA, José Luis Herrera; RIVERA, Luis Javier Marfil; ALMAGUER, David Gómez. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, [S. l.], p. 1-5, 27 jul. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

QUESTIONÁRIO:

1. Qual a data de nascimento?

____/____/____

1. Sexo:

- Feminino
- Masculino

1. Cor da pele?

- Branco
- Pardo
- Negro

1. Qual a procedência?

- Baixo Amazonas
- Marajó
- Metropolitana de Belém
- Nordeste Paraense
- Sudeste Paraense
- Sudoeste Paraense
- Amapá

Município: _____

1. Qual a escolaridade do responsável?

- Sem escolaridade
- Ensino fundamental incompleto
- Ensino Fundamental Completo
- Ensino Médio Incompleto
- Ensino Médio Completo
- Ensino Superior Incompleto
- Ensino Superior Completo

1. Qual a renda per capita da família?

- Menos de 1 salário mínimo
- Entre 1 e 2 salários mínimos
- Entre 3 e 4 salários mínimos
- Mais de 4 salários mínimos

1. Qual o sinal e/ou sintoma que o fez procurar a consulta médica?

- Febre
- Dor abdominal
- Dor óssea
- Artralgia
- Perda de peso

- Linfonodomegalia
 - Palidez
 - Equimose
 - Petéquias
 - Outros:
-

1. **Quando foi que o sinal e/ou sintoma anterior apareceu?**

Mês:_____ Ano:_____

1. **Qual foi a primeira hipótese diagnóstica?**

1. **Quais exames complementares esse primeiro médico solicitou?**

- Hemograma
- Função Hepática
- Função Renal
- Raio X
- Ultrassonografia de abdome

1. **Fez uso de corticóide antes do diagnóstico de LLA?**

- SIM, qual? _____
- NÃO

1. **Fez uso de antibiótico antes do diagnóstico de LLA?**

- SIM, qual? _____
- NÃO

1. **Quando ocorreu o diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda?**

Mês:_____ Ano:_____

1. **Onde ocorreu o diagnóstico de LLA?**

1. **Quanto tempo levou para a primeira consulta no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo?**

1. **Você tinha conhecimento prévio da doença?**

- NÃO
 - SIM
- Se sim, qual?
-
-

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIANDO O INTERVALO PRÉ-DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DO ESTADO DO PARÁ

Pesquisador: SWENY MARINHO FERNANDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39559920.6.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.433.461

Apresentação do Projeto:

O projeto ora apresentado a este CEP pretende determinar o tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de LLA nos pacientes pediátricos em tratamento no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo através da aplicação de questionário diretamente aos pais e/ou responsáveis legais e avaliar se houve atraso no diagnóstico o que impacta em sobrevida e resposta ao tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de LLA nos pacientes pediátricos em tratamento no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do estudo foram bem delimitados nos documentos enviados a este CEP e se materializam no que diz respeito aos riscos, na possível quebra de privacidade e desconforto nas respostas às perguntas do estudo. Estes riscos foram minimizados pelos pesquisadores ao explicar em seu TCLE que estes poderão deixar de responder caso se sintam desconfortáveis e explicam quais as medidas tomadas para a preservação da privacidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa levada a cabo pelas pesquisadoras tem considerável relevância científica e se apresenta de forma apta a chegar aos resultados pretendidos.

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.433.461

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão disponíveis e dentro das expectativas regulamentares:

- 1 - TCLE --> apresenta de forma satisfatória os riscos e benefícios da pesquisa bem como a forma como os riscos serão minimizados. Apenas para chamar a atenção, a redação inicial (primeiro ou segundo parágrafo) diz que o participante ao decidir não participar não sofrerá nenhuma sanção de natureza profissional ou acadêmica (o que me parece fora de contexto);
- 2 - Aceite da instituição - ok
- 3 - Declaração de aceite do Orientador - ok
- 4 - Declaração de aceite do coorientador - ok

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Salvo a consideração realizada sobre o TCLE, não há restrições de vulto a serem analisadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

A consideração realizada sobre o parágrafo inicial do TCLE, ao meu ver, não o torna inapto para aceitação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1615975.pdf	23/10/2020 17:39:20		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/10/2020 17:36:41	MALU DE AQUINO ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PREPROJETOCOMPLETO.pdf	23/10/2020 17:36:27	MALU DE AQUINO ALMEIDA	Aceito
Outros	COORIENTADOR.pdf	23/09/2020 10:45:02	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito
Declaração de concordância	ORIENTADOR.pdf	23/09/2020 10:43:21	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	14/09/2020 20:37:07	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	14/09/2020 11:41:42	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA	Aceito

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.433.461

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/09/2020 11:41:42	DA PONTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADORES.pdf	14/09/2020 11:38:10	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HOIOL.pdf	14/09/2020 11:37:03	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CENTRO.pdf	14/09/2020 11:36:25	ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 02 de Dezembro de 2020

Assinado por:
PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
Bairro: São Brás **CEP:** 66.060-232
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br