

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SOLANGE DELAZERI

LEUCEMIAS AGUDAS E ANEMIA APLÁSTICA SEVERA: FATORES QUE  
INFLUENCIAM NA DURAÇÃO DOS INTERVALOS DE TEMPO, ENTRE O INÍCIO  
DOS SINTOMAS E O INGRESSO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO  
BRASIL

CURITIBA

2018

SOLANGE DELAZERI

LEUCEMIAS AGUDAS E ANEMIA APLÁSTICA SEVERA: FATORES QUE  
INFLUENCIAM NA DURAÇÃO DOS INTERVALOS DE TEMPO, ENTRE O INICIO  
DOS SINTOMAS E O INGRESSO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO  
BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini

Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Eliane Mara Pereira Cesário Maluf

CURITIBA

2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

D343 Delazeri, Solange

Leucemias agudas e anemia aplástica severa: fatores que influenciam na duração dos intervalos de tempo, entre o início dos sintomas e o ingresso em um centro de referência no sul do Brasil / Solange Delazeri. – Curitiba, 2018.  
108 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Mara Pereira Cesário Maluf  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em

Medicina

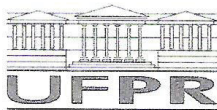
Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Leucemia mieloide. 2. Leucemia linfóide. 3. Anemia Aplástica.

4. Diagnóstico precoce. I. Pasquini, Ricardo. II. Maluf, Eliane Mara Pereira Cesário. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.  
IV. Título.

NLMC: WH 175

# TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de SOLANGE DELAZERI intitulada: **LEUCEMIAS AGUDAS E ANEMIA APLÁSTICA SEVERA: FATORES QUE INFLUENCIAM NA DURAÇÃO DOS INTERVALOS DE TEMPO, ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O INGRESSO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 20 de Agosto de 2018.

RICARDO PASQUINI

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

ANA PAULA KUCZYNSKI

Avaliador Externo (HPP/PR.)

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Avaliador Externo (UFPR)

## AGRADECIMENTOS

A elaboração deste estudo não teria sido possível sem a colaboração e estímulo de diversas pessoas. Gostaria de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que de algum modo contribuíram para que este estudo se tornasse realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos. Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Pasquini, por sua generosidade em compartilhar do seu conhecimento, por seus questionamentos, incentivo e cordialidade com que sempre me recebeu, a sua forma exigente, crítica e criativa de questionar as ideias apresentadas facilitaram o alcance dos objetivos propostos nesta dissertação. À minha coorientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eliane Pereira C. Maluf, pelo apoio, amizade, disponibilidade e valiosa contribuição no desenvolvimento deste estudo, cujos conhecimentos transmitidos e total disponibilidade foram notáveis. Ao Dr. Luciano Sousa pela valiosa contribuição, no início do estudo, ensinando-me a pensar e escrever cientificamente. Aos colegas do ambulatório do TMO pela compreensão e apoio durante a execução deste projeto. Aos professores e à secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna pela logística e apoio durante este mestrado. Aos pacientes, por compartilharem suas trajetórias no processo de adoecimento. Ao meu querido pai José Romildo, minha irmã Silvana e amada e saudosa mãe Nair “*in memoriam*”, pois sem eles este estudo e muitos dos meus sonhos não se realizariam. Aos meus amigos pessoais, ao Anderson Castro, que participou com sugestões e questionamentos durante todo o processo deste trabalho, pela ajuda na revisão dos textos e principalmente na elaboração do artigo. Ao Prof. Dr. Wolnei Caumo, da UFRGS, pela colaboração neste estudo. Deixo também uma palavra de agradecimento para Iolanda Alves Correa e Shirley Schneider, pela amizade e apoio durante esse período, foram valorosos. Agradeço especialmente a Ingrid Gomes e a Daniela Hespanha Marinho, pela participação na elaboração do artigo.

*Quando a mente se abre a uma nova ideia, ela jamais volta ao seu tamanho original.*

Albert Einstein



## RESUMO

O diagnóstico precoce em hematologia é fundamental para o sucesso no tratamento e na redução das taxas de mortalidade da maioria das doenças. Os estudos sobre a trajetória são instrumentos importantes para entender as necessidades dos indivíduos durante seu processo de busca por atendimento. **Objetivo:** conhecer a trajetória percorrida pelos pacientes portadores de leucemias agudas (LAs) e anemia aplástica severa (AAS), previamente ao atendimento num centro de referência em onco-hematologia. **Métodos:** estudo transversal e prospectivo, com 50 pacientes, sendo 21 com leucemia mieloide aguda (LMA), 10 com Leucemia linfóide aguda (LLA) e 19 com anemia aplástica severa. **Resultados:** a mediana de tempo do intervalo de busca por ajuda foi de 7(0-158) dias; o intervalo de diagnóstico foi de 14(0-390) dias; e o intervalo de pré-tratamento, 2(-71-783) dias. O atraso no diagnóstico tem relação com o tipo da doença e o local de residência dos pacientes; já idade, sexo, renda e sintomatologia não influenciaram na trajetória terapêutica. **Conclusão:** o atraso no diagnóstico pode ser reduzido pelo conhecimento dos fatores que o influenciam, oportunizando formular políticas públicas com estratégias eficazes para melhorar o acesso ao serviço especializado.

Palavras-chave: Leucemia mieloide. Leucemia linfóide. Anemia aplástica. Diagnóstico precoce. Atraso no diagnóstico.

## ABSTRACT

**Background:** Hematology early diagnosis is fundamental for the treatment success and reduction of most disease mortality rate. Patient therapeutic itinerary studies are important instruments to understand the patients' needs when they are looking for assistance. **Objective:** understanding the therapeutic itinerary of the acute leukemia (AL) and severe aplastic anemia (SAA) patients before admission to onco-hematology specialized centers. **Methods:** transversal and prospective study of 50 patients, among them 21 with acute myeloid leukemia (AML), 10 with acute lymphoblast leukemia (ALL) and 19 with severe aplastic anemia. **Results:** the time median interval of help searching was 7 (0-158) days; the diagnosis interval was 14 (0-390) days; the pre-treatment interval was 2 (-71-783) days. Diagnosis delay was related to disease type and to patient dwelling, whereas age, sex, income and symptoms had no influence on the therapeutic itinerary. **Conclusion:** understanding the factors that influence diagnosis delay may reduce it and help formulating effective public policy strategies to improve the specialized hematology service access.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Acute lymphoid leukemia. Severe aplastic anemia. Early diagnosis. Therapeutic itinerary. Treatment time. Delay.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS ATENDIMENTOS, NA PRIMEIRA CONSULTA DE PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS E AAS, ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	45
FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS, DE ACORDO COM AS CATEGORIAS, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR, SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO.....	46

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS - ENTRE O INICIO DOS SINTOMAS E A PRIMEIRA CONSULTA .....	50
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS - ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO .....	53
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O INICIO DOS SINTOMAS E O DIAGN[ÓSTICO.....	56
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O INICIO DOS SINTOMAS E A CHEGADA NO CHC .....	59
GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O HC.....	62
GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O DIAGNÓSTICO E O CHC.....	65

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA, HC-UFPR.....	43
TABELA 2 – DIAGNÓSTICOS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	43
TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIAIS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS AGUDAS E AAS, ATENDIDOS NO HC-UFPR.....	44
TABELA 4 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE OS PRIMEIROS SINTOMAS E A PRIMEIRA CONSULTA, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	48
TABELA 4.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE OS PRIMEIROS SINTOMAS E PRIMEIRA CONSULTA DE PACIENTES ATENDIDOS NO ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	49
TABELA 5 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	51
TABELA 5.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	52
TABELA 6 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO, ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	54
TABELA 6.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	55
TABELA 7 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	57
TABELA 7.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	58

TABELA 8 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	60
TABELA 8.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE PRIMEIRA CONSULTA E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	61
TABELA 9 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR .....	63
TABELA 9.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO DE (MEDIANA) ENTRE O DIAGNÓSTICO E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR.....	64
TABELA 10 – VARIÁVEIS RELATIVAS À TRAJETÓRIA PERCORRIDA ATÉ O ATENDIMENTO NO CHC-UFPR.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	– Anemia aplástica severa
CP	– Clínicas particulares
CHC	– Complexo Hospital de Clínicas
LA	– leucemias agudas
LLA	– Leucemia linfóide aguda
LMA	– Leucemia mieloide aguda
PS	– Pronto Socorro
QT	– Quimioterapia de Alto Risco
SE	– Serviços de emergência
SIH	– Sistema de Informação Hospitalar
STMO	– Serviço de Transplante de Medula Óssea
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	– Transplante de células-tronco hematopoéticas
UBS	– Unidades Básicas de Saúde
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
UPA	– Unidade de Pronto Atendimento
UTOH	– Unidade de Transplante Oncologia e Hematologia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	16
1.1	OBJETIVOS	20
1.1.1	Objetivo geral	20
1.1.2	Objetivos específicos	20
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	22
2.1	CAMINHOS PARA O DIAGNÓSTICO	22
2.1.1	Model of Total Patient Delay	27
2.2	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA (AAS)	29
2.2.1	Características clínicas	30
2.2.2	Diagnóstico	30
2.2.3	Tratamento	31
2.3	LEUCEMIAS AGUDAS	31
2.3.1	Leucemia mieloide aguda (LMA)	32
2.3.1.1	Características clínicas	32
2.3.1.2	Diagnóstico	32
2.3.1.3	Tratamento	33
2.3.2	Leucemia linfoide aguda (LLA)	33
2.3.2.1	Características clínicas	33
2.3.2.2	Diagnóstico	34
2.3.2.3	Tratamento	34
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	35
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
3.2	LOCAL	35
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	35
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
3.6	PARA COLETA DOS DADOS	36
3.7	METODOLOGIA DA ANÁLISE DOS INTERVALOS DE TEMPO	38
3.7.1	Intervalo de busca de atendimento	38
3.7.2	Intervalo de diagnóstico	38
3.7.3	Intervalo de pré-tratamento	39

3.8	PERFIL CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO POR CATEGORIAS DE SINTOMAS .....	39
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	40
3.10	ASPECTOS ÉTICOS .....	40
3.11	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	40
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES .....	42
4.2	PRIMEIROS SINAIS E SINTOMAS QUE MOTIVARAM A BUSCA DE ATENDIMENTO .....	43
4.3	CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES POR CATEGORIAS DE ACORDO COM A SINTOMATOLOGIA INICIAL .....	44
<b>5</b>	<b>ANÁLISES DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AOS INTERVALOS DE TEMPO</b> .....	<b>47</b>
5.1	INTERVALO DE BUSCA DE ATENDIMENTO .....	47
5.1.1	Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta. ....	47
5.2	INTERVALO DE DIAGNÓSTICO .....	50
5.2.1	Intervalo entre a primeira consulta e o diagnóstico .....	50
5.2.2	Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico .....	53
5.3	INTERVALO PRÉ-TRATAMENTO .....	56
5.3.1	Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e encaminhamento ao centro de referência (CHC-UFPR).....	56
5.3.2	Intervalo de tempo entre a primeira consulta e o encaminhamento ao serviço de referência (CHC-UFPR) .....	59
5.3.3	Intervalo de tempo entre o diagnóstico e a chegada ao serviço de referência (CHC-UFPR) .....	62
5.4	TRAJETÓRIA PERCORRIDA PELO PACIENTE ATÉ O ESPECIALISTA.	65
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	<b>79</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>80</b>
	<b>APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DA PESQUISA</b> .....	<b>86</b>
	<b>APÊNDICE 2</b> .....	<b>88</b>
	<b>APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>89</b>



<b>ANEXO 1 – LEI Nº 12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO ARTIGO PARA REVISTA.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO 3 – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA.....</b>	<b>95</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de adoecimento inicia-se com a alteração do equilíbrio saúde-doença. O estado de saúde pode ser definido como o completo bem-estar físico, mental e social (WHO, 2018). Por outro lado, a doença é identificada como aparecimento de sintomas gerando preocupações ao perceber que há algo diferente com a dinâmica do corpo. Os sintomas são subjetivos, isto é, sujeitos à interpretação do paciente e sua valorização. Logo, estes são dependentes das interpretações que podem variar de acordo com as possibilidades socioculturais dos indivíduos e também conforme a valorização que cada pessoa dá às próprias percepções (CABRAL et al., 2009 apud MARTINEZ, 2006).

Após a percepção e compreensão dos sintomas, inicia-se o processo da busca por atendimento médico. O tempo decorrido entre o aparecimento das alterações de saúde percebidas e a consulta médica varia de acordo com o grau de preocupação do paciente em esclarecê-las e o grau de facilidade de agendar uma consulta médica no local mais apropriado. De acordo com Kleinman (1978) e Martins e Iriart (2014), a busca de ajuda profissional adequada só ocorre a partir do momento em que a pessoa interpreta aquilo a que os autores denominam “estados socialmente desvalorizados” como um problema de saúde que necessita de ajuda terapêutica, não se detendo particularmente à doença. O tempo decorrido para a realização da consulta médica pode ser vital para iniciar o tratamento adequado (STEFAN; SIEMONSMA, 2011; DE ANGELIS et al., 2012; DANG-TAN; FRANCO, 2007; PAUL et al., 2012).

A aproximação aos serviços médicos é fator determinante quando analisamos a quantidade de consultas de rotina e a presença de sinais e sintomas que despertam a preocupação do indivíduo em procurar esclarecê-los. Contudo, a primeira consulta, não necessariamente, propicia a identificação do problema ou o melhor tratamento possível. Nem sempre o diagnóstico ocorre na primeira consulta, porque a sintomatologia pode não ser específica, levando o médico a tratar os sinais e sintomas. Se não houver melhora dos sintomas ou a piora deles, será necessário o encaminhamento para outros locais com capacidade resolutiva, com estrutura e possibilidade de tratamento adequado. Ou o próprio paciente busca outro profissional, conforme suas possibilidades. Ocasionalmente, o paciente está ainda

assintomático e a procura por atendimento médico ocorre por consultas de rotina sendo a doença identificada por meio de um exame de sangue, iniciando assim, sua busca pelo diagnóstico e tratamento.

Todo esse processo de busca por atendimento médico, juntamente com as estratégias dos pacientes para resolver seus problemas em relação à saúde e procura por cuidados médicos, pode ser chamado de itinerário terapêutico. Assim, o termo itinerário terapêutico pode ser definido como um conjunto de estratégias de busca por tratamento de problemas de saúde ou o curso das ações tomadas para tratar o sofrimento. Porém, o itinerário terapêutico não segue um plano previamente estabelecido. Portanto, ao longo do caminho, cada indivíduo percorre uma trajetória de acordo com o resultado esperado para resolver seu problema, mas que só pode ser descrita posteriormente (RABELO; ALVES; SOUZA, 1999). A construção do itinerário terapêutico é feita com a participação do indivíduo doente, sua rede familiar e amigos. Dessa forma, os caminhos percorridos pelos pacientes na busca por atendimento, não passam necessariamente pelos fluxos estabelecidos por gestores da saúde, e a escolha dos percursos define os movimentos e tomadas de decisões, tendo como objetivo o tratamento da doença construindo assim, sua trajetória (CABRAL et al.,2009).

Trabalhos na literatura especializada mostram que os estudos sobre itinerários terapêuticos são instrumentos importantes para entender as necessidades dos indivíduos durante seu processo de adoecimento. Compreender o percurso dos pacientes com determinadas doenças possibilita aos profissionais envolvidos uma visão e uma reflexão importante sobre as principais dificuldades enfrentadas para o acesso, sinalizando os aspectos que facilitam e dificultam o percurso. O conhecimento sobre o percurso realizado por pacientes portadores de doenças com sintomatologia súbita e com sintomas de graves consequências podem nos fornecer informações importantes para diminuir o tempo de diagnóstico, encaminhamento correto e início do tratamento. Nesse momento, o paciente se depara com uma complexa rede de opções de escolhas e ele desenvolve uma série de ações com o objetivo de achar uma solução terapêutica. Nessa perspectiva, o itinerário refere-se à sequência dos acontecimentos e decisões que o paciente toma para identificar seu problema de saúde. Os fatores que podem influenciar esses acessos surgirão das características do sistema e dos serviços de saúde, distribuição geográfica,

disponibilidade, percepção da doença, qualidade dos recursos humanos e tecnológicos e o modelo assistencial. (TRAVASSOS; OLIVEIRA; VIACAVA, 2006).

Estudos realizados buscaram encontrar os fatores que podem ser determinantes para reduzir o tempo de encaminhamento aos serviços especializados, que pode ser considerado como vantagem de sobrevivência (HOWELL, SMITH & ROMAN, 2006 apud OBTEL et al., 2017). Esses estudos objetivaram reduzir o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e consequente início do tratamento específico. Pesquisaram fatores associados ao retardo na busca por atendimento, como fatores demográficos, socioeconômicos, culturais, nível de escolaridade, facilidade de acesso aos serviços de saúde, busca por atendimento, diagnóstico e tratamento. As barreiras que retardam o acesso devem ser identificadas e avaliadas, conforme o guia para o diagnóstico precoce do câncer, que podem ter origem no paciente ou no sistema (WHO, 2018). Programas adequados que podem ser estendidos à população em geral podem melhorar o tempo para o diagnóstico, encaminhamento e tratamento adequado.

É importante compreender as ações dos pacientes na procura por atendimento médico. Uma grande variedade de fatores pode contribuir direta ou indiretamente no tempo para procurar ajuda, que podem estar relacionados ao paciente ou ao sistema. Walter et al. (2012), em seu estudo de revisão sobre modelos aplicados aos atrasos de diagnósticos de câncer, sugere uma metodologia adequada de pesquisa, isto é, a utilização de intervalos de tempo para avaliar os processos de atendimento, baseado na adaptação do Modelo Andersen. Em primeiro lugar, sugere *intervalo de avaliação*, período em que o paciente percebe ou tem a conscientização da alteração da saúde. Em segundo lugar, propõe o *intervalo de busca de ajuda*, que seria o período em que o paciente percebe a necessidade de procurar por uma consulta médica. Em terceiro lugar, o *intervalo de diagnóstico*, descreve o tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico definitivo. Em quarto lugar, o *intervalo de pré-tratamento*, descreve o tempo entre o diagnóstico correto e o tratamento. Em quinto lugar está o *intervalo entre o início do tratamento e a remissão da doença*. Em nosso estudo optamos por fazer apenas três dessas etapas, apenas a partir da segunda etapa.

No caso particular das doenças hematológicas, como por exemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA) e anemia aplástica (AA), são

doenças em que a escolha do tratamento com a maior precocidade possível determina os melhores resultados e o maior índice de cura. “É importante que os cânceres hematológicos sejam diagnosticados o mais rápido possível, tanto para melhorar a experiência do paciente, quanto para diminuir a possibilidade de complicações crescentes no diagnóstico” (KARIYAWASAN et al., 2007). Segundo o guia para o diagnóstico precoce do câncer, “resolver os atrasos no diagnóstico do câncer e no tratamento acessível é, portanto, essencial em todos os cenários para o controle do câncer” (WHO, 2017).

O diagnóstico precoce em hematologia é fundamental para o sucesso no tratamento e na redução das taxas de morbimortalidade da maioria das doenças (STEFAN; SIEMONSMA, 2011; DE ANGELIS et al., 2012; DANG-TAN; FRANCO, 2007; PAUL et al., 2012; DANG-TAN et al., 2010). Este estudo optou por abordar apenas as leucemias agudas e anemia aplástica. Elas se destacam pelas características e complicações, como o risco potencial para infecções, doenças associadas e hemorragias que podem culminar com a morte.

Observações preliminares mostram que os pacientes portadores de LMA, LLA e AAS peregrinam por vários serviços médicos até chegarem a um centro de referência. Inúmeras vezes, entretanto, as causas da demora ou do atraso na chegada ao centro de referência são atribuídas ao próprio paciente, que por ignorância e pela não valorização dos sintomas, procura por avaliação médica tardiamente. Os serviços médicos que igualmente não valorizam ou confundem os sintomas apresentados, tentam, por vezes, tratá-los no próprio serviço de origem não habilitado e, conseqüentemente, realizam o encaminhamento somente muito tempo depois do período ideal de início do tratamento específico. Por outro lado, há a dificuldade em conseguir atendimento em um hospital de referência, por meio de agendamento de consultas (FUNDATO et al., 2012).

Dang-Tan e Franco (2007) dizem que, uma vez que o paciente com câncer procura o primeiro atendimento profissional, inicia uma complexa cadeia de ações. A combinação de vários fatores relacionados ao sistema de saúde e à complexidade da doença podem levar ao atraso no diagnóstico. O autor ainda diz que os estudos sobre o atraso nos diagnósticos requerem desenvolvimento de novas estratégias e conhecimento de seus efeitos no prognóstico do câncer. De Angelis et al. (2012), no artigo sobre leucemia infantil em países de baixa renda, diz que encontrou apenas

um estudo sobre trajetória dos pacientes com leucemia infantil, realizado na África. A trajetória dos pacientes entre os primeiros sintomas e o início do tratamento eficaz, especialmente aqueles demonstrados no estudo de Paul et al. (2012), nos fornece um exemplo metodológico sobre esse percurso e seus possíveis impactos no tratamento de pacientes com câncer. No referido estudo, os autores trabalham com indicadores sociodemográficos, tempo de espera e nível de preocupação dos pacientes portadores de câncer em relação ao longo itinerário percorrido pelos mesmos até o diagnóstico e o tratamento no centro de referência. Apesar da contribuição de Paul et al. (2012), pode-se afirmar que os estudos e investigações sobre itinerários terapêuticos são relativamente recentes e, apesar de sua importância para compreender o comportamento em relação ao cuidado em saúde e ao uso dos serviços ofertados, esses têm pouca expressão no Brasil.

Diante da relevância do assunto e pela escassez de bibliografia específica sobre itinerário terapêutico, das doenças hematológicas, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA) e anemia aplásica severa (AAS), fez-se relevante questionar: qual seria o percurso desses pacientes desde o início dos sintomas até chegar ao Hospital de Clínicas (CHC-UFPR)?

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Conhecer a trajetória percorrida pelos pacientes portadores de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA) e anemia aplásica severa (AAS), previamente ao atendimento na Unidade de Transplante e Oncologia e Hematologia (UTOH) do Complexo Hospital de Clínicas – UFPR.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Relatar os primeiros sinais e sintomas que levaram os pacientes com leucemias agudas e AAS a procurar atendimento.
- b) Descrever o percurso de atendimento, desde o início dos sintomas até o atendimento no CHC.

- c) Verificar o intervalo de tempo entre a sintomatologia inicial e o primeiro atendimento no CHC-UFPR.
- d) Identificar sinais e sintomas que influenciaram no tempo entre o início dos sintomas e o encaminhamento.
- e) Identificar fatores sociodemográficos que possam interferir no período de tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento no CHC-UFPR.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CAMINHOS PARA O DIAGNÓSTICO

De acordo com Cabral et al. (2009), a literatura socioantropológica utiliza o termo itinerário terapêutico para definir "os caminhos percorridos por pessoas em busca de cuidados terapêuticos". Os autores afirmam que essa busca não coincide, necessariamente, com esquemas ou fluxos de tratamento pré-determinados. Ou seja, o caminho percorrido é produto das escolhas subjetivas que expressam as construções individuais e coletivas sobre o processo de adoecimento e das possíveis formas de tratamento constituídas sob a influência de diversos fatores e contextos (CABRAL et. al., 2009; RABELO; ALVES; SOUZA, 1999).

Autores defendem que, historicamente, os primeiros trabalhos sobre itinerário terapêutico são oriundos de uma proposição conhecida como comportamento do enfermo (*illness behavior*) criado por Mechanic e Volkart (1961). *Illness behavior* compreende uma noção de orientação racional da conduta dos indivíduos para com a satisfação de suas necessidades (RABELO; ALVES; SOUZA, 1999).

Em uma pioneira metanálise sobre o tema, Rabelo, Alves e Souza (1999) investigaram os estudos que analisavam os principais motivos do atraso do tratamento do câncer em crianças (n=12.826) em 12 países. Os estudos incluídos nesta revisão focaram no tempo entre o reconhecimento dos sintomas até o diagnóstico de câncer denominando como *atraso* por parte do paciente (tempo compreendido entre o início dos sinais e sintomas e a primeira visita do paciente ao sistema de saúde) e atraso por parte do médico (tempo compreendido entre a primeira consulta e o diagnóstico da doença). Este tempo foi denominado como simplesmente atraso, sem implicar se esse intervalo excedeu ou não o tempo ideal para o início do tratamento. A média de atraso no diagnóstico de câncer no sangue apresentada nos estudos que incluíram esta categoria foi de 4.22 semanas (DANG-TAN et al., 2007). As mesmas premissas foram utilizadas posteriormente por Fundato et al. (2012), quando estudadas as possíveis variáveis contidas na demora do paciente em chegar a um serviço especializado.

A maioria dos estudos acrescentados nesta metanálise, assim como o estudo de Elliss-Brookes et al. (2012), corrobora a hipótese de que os pacientes mais velhos apresentam maior risco de diagnóstico tardio do que pacientes mais jovens com disparidade entre os sexos (risco aumentado para indivíduos do sexo masculino). Além disso, a análise sociodemográfica demonstrou risco aumentado para atraso no diagnóstico em pacientes com níveis de instrução mais altos. Os autores também pontuaram que a dificuldade do diagnóstico oportuno de câncer em crianças se deve também à raridade da doença e à não especificidade dos sintomas. Logo, o tipo de câncer seria um fator relevante, assim como sua localização. No caso das leucemias, estas apresentaram escores inferiores quando comparadas com outros tipos de cânceres como nos ossos, no cérebro e nos rins (DANG-TAN et al., 2007).

Em última análise, os autores afirmam que os pacientes que entraram em contato primeiro com o médico emergencista tiveram riscos menores de atrasos, quando comparados aos pacientes cujo primeiro contato fora com o clínico geral. Esta assertiva é ratificada pelos estudos de (KLEIN-GELTINK et al., 2005; CABRAL et al., 2009; DANG-TAN et al., 2009; ELLISS-BROOKES et al., 2012; FOLETTTO et al., 2016).

Outro estudo realizado por Sekeres et al., (2008), que objetivou elencar os determinantes dos atrasos no início do tratamento em crianças e adolescentes com leucemia ou linfoma (n=1360) que utilizou um modelo de regressão logística para medir as associações entre fatores preditivos e atrasos, identificou que os atrasos foram menores para pacientes com LLA (média de 08 dias de atraso quando comparados aos pacientes com linfoma cuja média foi de 11 dias). A idade foi apontada como preditor de atraso em ambos os casos, contudo a renda familiar foi um fator relevante para o curso do diagnóstico. Para os portadores de leucemia, famílias com renda mais alta apresentaram maior risco de atraso por parte do paciente, por outro lado, pacientes com leucemia apresentaram menor risco de atraso médico (a premissa utilizada é a mesma contida em Dang-Tan et al., 2007) quando comparados às famílias com renda mais baixa (IC=95%). Supõe-se que os comportamentos de busca de ajuda dos pacientes diminuem com o passar da idade, na transição da infância para a adolescência e da adolescência para a fase adulta, em razão da autonomia social e biológica. Esta proposição conflui com os dados

obtidos com a mesma pesquisa que apontou que uma vez inseridos no sistema de saúde, o atraso por parte do paciente decresce. Os autores afirmam que tão logo o diagnóstico é feito pelo especialista, o tratamento é iniciado (DANG-TAN et al., 2008, 2010).

Outro estudo desenvolvido por médicos especialistas em Oncologia Pediátrica deteve-se em apontar a existência de falhas na estrutura do Sistema Único de Saúde (SUS) que, no Brasil, interferem consideravelmente no diagnóstico e tratamento do câncer em crianças, são eles: diagnóstico tardio, dificuldades na solicitação de exames, tratamento especializado, despreparo e desqualificação dos profissionais (MALTA, SCHALL e MODENA, 2009). O estudo realizado por Lins et al. (2012) sobre leucemias agudas infantis, avaliou vários intervalos de tempo, encontrando uma variação de dois a 330 dias, entre o surgimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico.

Como Malta, Schall e Modena (2009), o estudo comparativo de De Angelis et al. (2012) (n=81) analisou um hospital da Nicarágua e um da Itália e ao compararem os resultados, encontraram uma casuística de 16 dias de atraso por parte do médico e 7 por parte do paciente na Nicarágua, e 7 dias de atraso médico contra 5 por parte do paciente, na Itália. Além disso, os autores apontaram que, após um programa de treinamento específico sobre doenças oncológicas para médicos generalistas, realizado na Nicarágua, o tempo compreendido entre o início dos sintomas e o diagnóstico diminuiu em 50%.

Um estudo retrospectivo (n=103) sobre pacientes com mieloma múltiplo, realizado no Reino Unido, apontou que o atraso no tratamento de pacientes com este tipo de câncer era, em média, de seis meses considerando a entrada no centro de referência. O estudo de Fundato et al. (2012), corrobora também das informações e acrescenta a influência da família na tomada de decisão sobre a escolha do

itinerário terapêutico. Contudo, o estudo de Kariyawan et al. (2007) diz que este atraso não está relacionado com uma menor taxa de sobrevida, pactuando com os resultados do estudo de Friese et al. (2011) que encontrou associação positiva para o diagnóstico para a procedência, idade, sexo, comorbidades e local de atendimento, mas não achou relação entre o diagnóstico tardio e sobrevida.

Outro estudo retrospectivo realizado na Cidade do Cabo com pacientes diagnosticados com leucemia demonstrou que o atraso médio total do diagnóstico foi

de 34 dias, sendo que a mediana para atraso por parte do paciente foi igual a cinco dias e 20 dias por parte do médico. Em apenas 34% dos casos estudados (n=194, sendo 63 leucêmicos) o primeiro diagnóstico foi de doença maligna. Do restante dos casos, 112 (58%) foram mal diagnosticados. As informações sobre os diagnósticos equivocados estavam presentes nos registros eletrônicos de 98 dos 194 casos que os autores classificaram em seis grandes grupos, a saber, infecções, prisão de ventre, gripe, artrite juvenil e anemia (STEFAN; SIEMONSMA, 2011).

O tempo de espera e a preocupação dos pacientes em relação ao acesso ao tratamento de câncer foram analisados em outro estudo, dessa vez, sob a perspectiva do paciente (n=146). De acordo com os autores, aproximadamente metade da amostra total (52%) relatou preocupação em todas as fases do tratamento, enquanto 8,9% da amostra total relatou preocupação com pelo menos uma fase, a saber, decidir sobre fazer ou não radioterapia (31%), a primeira consulta com o especialista a fim de estabelecer o diagnóstico (28%) e/ou decidir começar ou não a quimioterapia. Os autores ressaltam que a maioria dos pacientes que relatam preocupação tinham menor status socioeconômico. Os autores sugerem com o estudo que os grupos vulneráveis deveriam ser alvo de intervenções com o objetivo de reduzir o tempo de espera e, com isto, a preocupação dos pacientes (PAUL et al., 2012).

Autores ponderam a questão da importância da perspectiva do paciente a respeito do tratamento reiterando que, apesar de existirem grandes avanços científicos aplicados ao tratamento oncológico, é lícito considerar que o diagnóstico precoce e o tratamento envolvem a percepção e interpretação de cada pessoa e de seu complexo familiar acerca dos sinais e sintomas do processo saúde-doença (FUNDATO et al., 2012).

Um estudo realizado no Reino Unido com 3.339 participantes resumiu as informações sobre o tempo de busca, diagnóstico e sintomas de pacientes com leucemia entre 2004 e 2011. Este estudo, além de analisar descritivamente o quadro sintomático das leucemias e estimar o atraso no diagnóstico em cada uma (mieloide aguda = 41 dias; linfóide = 98 dias; mieloma = 163 dias; neoplasias = 215 dias), atesta que, pela natureza agressiva da LMA, o tempo de diagnóstico desta foi menor. Os mesmos dados foram encontrados por Dang-Tan et al. (2008; 2010). Dessa forma, haveria a ressignificação da importância do diagnóstico rápido e

preciso das leucemias que, de acordo com os mesmos, são inaceitavelmente prolongados (HOWELL et al., 2013).

O modelo de significação individual do processo de saúde-doença também foi alvo de análise em outro estudo transversal que delimitou as estratégias de enfrentamento para regular as emoções advindas do itinerário terapêutico de pacientes com câncer, dessa vez na Escócia (n=2.173). O modelo de caracterização adotado pelos autores considera as representações emocionais a partir das respostas comportamentais emitidas pelos indivíduos. Os resultados apontaram que as barreiras à procura de assistência esbarram em respostas ansiosas (71% dos participantes relataram ansiedade nas etapas de busca de tratamento) e baseadas no senso comum sobre o conhecimento do câncer por parte dos participantes (HUBBARD et al., 2014). Os dados encontrados por este estudo pactuam das informações colhidas por Buckle et al. (2013), em estudo realizado em Uganda (n=82), em que o conhecimento sobre câncer, os sinais e sintomas e o grau de instrução da população são considerados preditivos para a busca por atendimento médico precocemente. Ambos os estudos (HUBBARD et al., 2014; BUCKLE et al., 2013) concluem que o conhecimento sobre o câncer é fator de preocupação e risco como observado também em investigações anteriores como de Kyle, Forbat e Hubbard (2012) e Ertmann, Reventlow e Söderström (2011) e mais atuais como Luz, Silva e DeMontigny (2015).

Em estudo recente (n=32), autores buscaram estabelecer um modelo de acesso aos tratamentos caracterizados pelos principais comportamentos expressos e eventos privados ocorridos no período anterior ao tratamento. Desse modo, os autores consideram construir um quadro útil para identificar as possíveis variáveis contidas no atraso do diagnóstico de doenças malignas. Neste modelo, os principais eventos encontrados foram: detecção de mudanças corporais, percepção da razão pela busca do auxílio profissional, primeira consulta com o profissional de saúde, diagnóstico e início do tratamento. Os resultados do estudo apontam que os participantes procuram informações para compartilhar a responsabilidade global pela tomada de decisão e obter conselhos e se tranquilizar dos procedimentos futuros. Ademais, os autores ressaltam a necessidade dos pacientes e familiares buscarem informação a respeito da doença e perceber a informação advinda do médico como confiável ou não. O mesmo enfoque foi dado em estudos de (DANG-TAN et al.,

2007; PAUL et al., 2012; LINS et al., 2012; LUZ, SILVA e DEMONTIGNY, 2015). Logo, supõe-se que intervenções educacionais dirigidas a cuidados de saúde aliada a profissionais capacitados, podem favorecer o processo (SIMONS et al., 2017).

O guia para o diagnóstico precoce do câncer publicado em 2017 diz que as estratégias para o diagnóstico precoce são importantes porque determinam melhores resultados do câncer. Ressalta que antes de implantar novos programas, é necessário entender a situação atual, objetivando identificar as lacunas para possíveis ações econômicas. Os autores ainda afirmam que o diagnóstico precoce geralmente aumenta as possibilidades de sucesso no tratamento e que o diagnóstico tardio diminui a probabilidade de sobrevivência e aumenta a morbidade, levando assim a um aumento de custos. Melhorar a capacidade diagnóstica com aprimoramento dos profissionais e o acesso aos exames apropriados e aperfeiçoar o processo de encaminhamento, podem afastar as barreiras existentes aos serviços especializados (WHO, 2018).

### 2.1.1 Model of Total Patient Delay

A investigação de atrasos de diagnósticos pode ser facilitada usando modelos teóricos que estudam atrasos em diagnósticos baseado em referencial teórico relevante. De acordo com Walter et al. (2012), o modelo teórico mais citado é o proposto por Safer et al. (1979) e posteriormente ampliado por Andersen, Cacioppo e Roberts (1995). Os autores sugerem um modelo composto por três estágios visando elucidar o tempo total percorrido pelo paciente desde a percepção de seus sintomas até a busca pelo tratamento. O primeiro momento descrito por Safer et al. (1979) é denominado *demora de avaliação* e descreve o tempo que uma pessoa leva para conscientizar-se de um sintoma como sinal de possível doença. O segundo momento é chamado de *atraso da doença* e descreve o tempo compreendido entre a tomada de consciência da doença e a decisão de buscar ajuda profissional. Por último, Safer et al. (1979) descreve o *atraso na utilização do serviço* entendido como o tempo que o indivíduo leva efetivamente para consultar o centro especializado depois de verificar a viabilidade desta hipótese.

Embasado no estudo de Safer et al. (1979), Andersen, Cacioppo e Roberts (1995) criou um modelo geral que compreende o atraso global por parte do paciente

(Modelo de Andersen) que, segundo o autor, poderia ser aplicado a uma diversidade de doenças. Os estágios descritos por Andersen conceituam os intervalos, denominados atrasos, ocorridos entre a percepção da necessidade de procurar atendimento médico e o início do tratamento. Andersen, Cacioppo e Roberts (1995) reformularam o modelo explicativo de Safer et al. (1979) incluindo suas próprias denominações. Para os autores, existe o *Atraso Comportamental*, denominado 'atraso na utilização serviço', que no modelo de Safer et al. (1979), corresponderia ao tempo entre a conscientização de que o corpo está doente e existe a necessidade de tomar uma atitude sobre essa conclusão. *Atraso no Agendamento* corresponde ao tempo em que o indivíduo decide tomar uma atitude frente à doença e, de fato, procurar ajuda competente – o fator que difere este do tempo anterior é a ação propriamente dita de buscar ajuda, não apenas a tomada de consciência. Por fim, Andersen, Cacioppo e Roberts (1995) conceituam *Atraso no Tratamento* como o tempo compreendido entre o primeiro encontro com o profissional ou serviço competente e o início do tratamento.

Compreendemos como *Atraso na Avaliação*, a atribuição de causas, explicações, conceitos, ditos populares ou análise leiga como causa para os sintomas. Brouha et al. (2005) afirmam que o desajustamento dos sintomas, seja para condições já conhecidas e invariavelmente benignas ou mesmo condições concomitantes podem contribuir marcadamente para o atraso na avaliação de pessoas posteriormente diagnosticadas com câncer.

O *Atraso Comportamental* foi avaliado devido à influência das respostas comportamentais expressas pelos indivíduos quando, decididos de que estão doentes, resolvem procurar ajuda médica. O tempo decorrido neste intervalo foi analisado como secundário em diversos estudos da área, tendo em vista o início súbito das leucemias e da anemia aplástica. Nooijer et al. (2012) relataram que, quando o atraso comportamental foi identificado, ele incidiu sobre eventos concorrentes (datas comemorativas, viagens, eventos atrasaram a ida ao médico) ou a racionalização dos sinais e sintomas como pertencentes à outra condição como o tempo, humor, estresse ou cansaço, neste caso, este seria o primeiro estágio. Ao atraso comportamental associa-se outro subitem, o *Atraso na Programação*. Este, de acordo com autores como Walter et al. (2012), Molassiotis et al. (2010), demonstra a influência da eficiência dos serviços de saúde no atraso da



programação e na busca por ajuda médica de pessoas com sintomas que indicam a presença de condições malignas.

Walter et al. (2012) dizem que existem evidências consistentes sobre a importância do estágio denominado por Andersen, Cacioppo e Roberts(1995) como *Atraso no Tratamento*. De acordo com Walter et al. (2012), estudos como o de Brouha et al. (2005) exemplificam diversos fatores descritos como atribuíveis, em parte, aos prestadores de serviços de saúde: (1) a não investigação de sintomas; (2) falta de tratamento adequado para condições não cancerígenas; (3) falta de acompanhamento visando garantir a resolução dos sintomas e; (4) atrasos de referências ou conhecimentos técnico-científico específicos (como o encaminhamento de pacientes para especialidades médicas incorretas ou o desconhecimento de urgências). O estudo de Brouha et al. (2005) constatou que os atrasos comumente atribuídos aos pacientes estão, por vezes, associados a faltas médicas ou ao sistema de saúde.

Outros estudos (BAIRATI; FILLION; MEYER, 2006; MOLASSIOTIS et al., 2010; WALTER et al., 2012) sugerem expandir a noção de atraso no tratamento como uma forma de compreender melhor os eventos que podem ocorrer após o primeiro atendimento médico, como a obtenção dos resultados dos exames, conseguir consulta com o especialista na área, acesso ao prontuário, início do tratamento e disponibilidade dos medicamentos. Walter et al. (2012) reforçam a importância dos prestadores de serviços de saúde, das organizações e instituições envolvidas no processo de facilitação ou atraso do tratamento. Por outro lado, os autores dizem que há evidências de que uma metodologia própria é necessária, com definições claras dos intervalos e dos processos que ocorrem em cada estágio. Esses estágios devem ser perceptíveis e facilmente identificados pelos pacientes, médicos e pesquisadores.

## 2.2 ANEMIA APLÁSTICA SEVERA (AAS)

A anemia aplástica é uma doença rara, de elevada letalidade se não tratada, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e acentuada hipocelularidade na medula óssea, sem evidência de infiltração neoplásica ou de síndrome mieloproliferativa. Ela pode ser classificada como primária (congenita ou

adquirida) e secundária a agentes químicos, no entanto, a maioria é de origem idiopática (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004). Ao que parece, a falha comum a todos os casos é a diminuição significativa do número de células-tronco hematopoéticas, podendo ocorrer devido a uma reação imunológica contra elas, tornando-as incapazes de se dividir, causando hipocelularidade na medula óssea. (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

Ademais, Hoffbrand, Pettit e Moss (2004) afirmam que o tipo mais comum de anemia aplástica é a idiopática adquirida. Apesar de seu mecanismo ser desconhecido, a resposta conhecida à imunoglobulina antilinfocítica e a ciclosporina indicam a existência de um mecanismo autoimune.

Em termos de anemia secundária, os achados clínicos indicam que esta quase sempre é causada por lesão direta da medula óssea por radiação ou drogas citotóxicas e infecções virais.

### 2.2.1 Características clínicas

Pode manifestar-se a qualquer idade, com prevalência na terceira década de vida com uma pequena predominância para o sexo masculino. Pode ser insidiosa ou aguda, com o quadro sintomático de anemia, neutropenia ou trombocitopenia (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004). Os sintomas são relacionados com a diminuição dos componentes sanguíneos, a neutropenia produz infecções bacterianas e fúngicas. A plaquetopenia gera sangramentos diversos como petéquias, gengivorragia e equimoses. A anemia leva à fraqueza, palidez, cefaleia e dispneia principalmente. São sintomas importantes, podendo ser considerados como emergência médica (SCHEINBERG, 2011).

### 2.2.2 Diagnóstico

Uma amostra de medula óssea é suficiente para diferenciar a anemia aplástica de outras causas de pancitopenia. Sinteticamente, o diagnóstico é feito por meio de hemograma seguido de punção de medula óssea, mielograma, citometria de fluxo e biópsia, de acordo com Hoffbrand, Pettit e Moss (2004). O diagnóstico é

de exclusão e diferencial, de acordo com outras doenças da medula óssea (SCHEINBERG, 2011).

Trata-se de uma doença de baixa incidência e com variação considerável em todo o mundo (MONTANÉ et al., 2008). Em um estudo realizado no sul do Brasil por Maluf et al. (2002), constatou que a incidência é de 2,4 casos/milhão de indivíduos. O estudo LATIN constatou que a incidência em 5 estados do Brasil é de 2,7/milhão de pessoas. No oriente, a incidência é maior, 4 a 5 casos/milhão de pessoas (HAMERSCHLAK et al., 2005).

### 2.2.3 Tratamento

O tratamento inicial compreende transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas e tratamento/prevenção de infecções. Em alguns casos, os agentes antifúngicos e antibióticos são utilizados via oral, com o intuito de diminuir a incidência de infecções. O diagnóstico precoce é fundamental em função da sintomatologia severa com risco potencial de morte, na maioria dos casos. O tratamento curativo é o transplante de medula óssea, contudo hoje, a imunossupressão é aceitável.

## 2.3 LEUCEMIAS AGUDAS

Denominam-se leucemias o grupo de doenças que indicam o acúmulo de leucócitos clonais na medula óssea e no sangue. Essas células anômalas causam sintomas por insuficiência da medula óssea como anemia, neutropenia e trombocitopenia e infiltração dos órgãos como o fígado, o baço, os linfonodos, as meninges, o cérebro, a pele e os testículos (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

Esse grupo de doenças são classificadas em quatro tipos: agudas e crônicas que, por conseguinte, se subdividem em linfoides e mieloides. A leucemia aguda é definida pela presença de 20% de blastos na medula óssea na apresentação clínica. Neste caso, estas subdividem-se em leucemia mieloide aguda (LMA) e em leucemia linfóide aguda (LLA) à medida que os blastos sejam mieloblastos ou linfoblastos (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

### 2.3.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)

A leucemia mieloide aguda é resultado da proliferação clonal e maturação anômala de um precursor hematopoético da linhagem mieloide, com consequente substituição das células normais. Ocorre em todas as faixas etárias, cerca de 15 a 20% das leucemias agudas na infância e 80% em adultos e sua etiologia é desconhecida (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

#### 2.3.1.1 Características clínicas

Os sinais e sintomas que caracterizam o quadro clínico da leucemia mieloide aguda são resultados da infiltração de outros órgãos pelo clone leucêmico, com a posterior inibição da hematopoese normal. É comum os pacientes produzirem sinais e sintomas de anemia, sangramentos frequentes em razão da plaquetopenia e febre, ocasionalmente sem foco infeccioso aparente em virtude da neutropenia. A infiltração leucêmica de vários tecidos pode induzir à hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrofia de gengivas e dor óssea. Há indícios ocasionais de infiltração da pele e comprometimento do sistema nervoso central e, com isso, há a manifestação de sintomas respiratórios, oculares e sangramento excessivo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

#### 2.3.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico se faz pela caracterização do conjunto de sinais e sintomas associados à presença, no hemograma, de citopenias e mieloblastos circulantes. A descrição dos blastos é feita mediante o aspecto morfológico, de citoquímica e de técnicas de imunofenotipagem. São necessários 20% ou mais de mieloblastos na medula óssea para diagnosticar a LMA de acordo com os critérios descritos pela OMS. Para confirmar o diagnóstico é necessária biópsia de medula óssea, com mielograma, citometria de fluxo, cariótipo e biologia molecular.

### 2.3.1.3 Tratamento

O objetivo principal do tratamento deve ser a erradicação do clone leucêmico e do reestabelecimento da hematopoese normal. Contudo, é comum que o clone leucêmico persista mesmo com a hematopoese reestabelecida. A vista disso, o objetivo clínico deve ser a remissão completa, isto é, a presença na medula óssea de menos de 0,5% de blastos, níveis normais de leucócitos, neutrófilos, plaquetas e hemoglobina no sangue periférico, procurando posteriormente evitar a reincidência da doença. A capacidade do paciente de entrar em remissão completa é, indubitavelmente, um dos principais elementos prognósticos de LMA contido em todos os protocolos utilizados (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001). A LMA é considerada como emergência oncológica, sendo necessário o início imediato do tratamento para minimizar a morbidade e a mortalidade relacionados à doença. O transplante de medula óssea é opção para os pacientes de maior risco de recaída. A sobrevida livre da doença varia entre 40 e 60%.

### 2.3.2 Leucemia linfóide aguda(LLA)

A leucemia linfóide aguda é resultado do acúmulo de linfoblastos em um grande número de órgãos e tecidos de forma expressiva na medula óssea e no sangue periférico. Apesar de se tratar do tipo de leucemia mais comum na infância, ela é responsável por aproximadamente 20% das leucemias agudas no adulto. Toda avaliação prognóstica com o intuito de fundamentar qualquer decisão terapêutica deve ser respaldada por uma avaliação diagnóstica precisa, baseada em morfologia celular, citoquímica, imunofenotipagem, bem como nas anormalidades citogenéticas e na identificação da expressão de novos genes híbridos resultantes de translocações (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

#### 2.3.2.1 Características clínicas

A maior parte dos pacientes adultos portadores desse tipo de leucemia apresenta sintomas clínicos decorrentes da diminuição das células sanguíneas normais da medula óssea e da infiltração em alguns órgãos por células leucêmicas.

É costume que a anemia e suas respectivas decorrências estejam presentes no diagnóstico. No momento do diagnóstico, 50% dos pacientes exibem febre resultante do processo de liberação de citocinas pelas células leucêmicas. Entretanto, é importante considerar que em até um terço dos casos, a febre tem relação com alguma infecção (COPELAN; MCGUIRE, 1995; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

#### 2.3.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico deve incluir a análise do hemograma e do mielograma. Os números de leucócitos variam podendo chegar a  $200 \times 10^9$  L ou mais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

A punção lombar deve ser feita porque o líquido pode conter células leucêmicas. O diagnóstico diferencial inclui LMA, anemia aplástica (que algumas vezes ocorre na LLA), infiltrações na medula óssea como consequência de outras células malignas como rabdomiossarcoma, neuroblastoma e sarcoma de Ewing, ou por infecções virais.

#### 2.3.2.3 Tratamento

Autores afirmam que a abordagem terapêutica da LLA depende da avaliação diagnóstica associada a acompanhamento clínico e quimioterapia combinada agressiva. Por esse motivo, o mais indicado é que o paciente seja encaminhado a centros de referência e com disponibilidade tecnológica. No momento atual, são utilizadas as combinações de drogas para aumentar o efeito citotóxico, melhorar os índices de remissão e diminuir a frequência do aparecimento de resistência a drogas (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Os pacientes com alto risco de recaída têm sido transplantados frequentemente com doadores familiares ou não aparentados, em primeira remissão. O estudo de Bouzas et al. (2010) relatou o resultado da cooperação entre MR/ECOG 2993 com melhor sobrevida livre da doença para os pacientes adultos portadores de LLA que realizaram TCTH.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal descritivo, com coleta prospectiva de dados.

#### 3.2 LOCAL

O estudo foi realizado no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no ambulatório da Unidade de Transplante Oncologia e Hematologia (UTOH) e na Unidade de Internação de Quimioterapia de Alto Risco (QT).

O Complexo Hospital de Clínicas pertence à Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR), onde são desenvolvidos procedimentos didáticos para alunos da graduação e da pós-graduação. A instituição está credenciada pelos gestores locais e habilitada pelo Ministério da Saúde como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia e considerada como referência no tratamento de doenças hematológicas.

Também é reconhecida como referência mundial no transplante de células-troncohematopoéticas para diversas doenças, com destaque para anemia aplástica severa e anemia de Fanconi. É um hospital que atende nos níveis terciários e, quaternários, ou seja, relacionado a serviços de alta complexidade. Seus atendimentos são exclusivamente financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo assim, o maior prestador dessa modalidade no estado do Paraná e um dos maiores do país.

#### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Duzentos e trinta e sete pacientes adultos ( $\geq 18$ ), de ambos os sexos, foram atendidos no período de fevereiro de 2016 a agosto de 2017, sendo 182 com diagnóstico de AAS e 55 com leucemias agudas. Como a coleta foi prospectiva, 182

pacientes que faziam acompanhamento regular nos serviços (QT 10.º andar e ambulatório do TMO), não foram selecionados (doença de longa data). Após a eliminação desses, 55 pacientes foram selecionados, sendo excluídos cinco em função dos critérios de seleção. Com isso, a amostra final foi composta por 50 pacientes com diagnóstico de LMA (n=21), LLA (n=10) e AAS (n=19), dos quais 19 foram entrevistados no UTOH e 31 na QT.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Iniciar o primeiro tratamento específico para a doença de base no Hospital de Clínicas – UFPR;
- b) Ter 18 anos ou mais;
- c) Ter confirmação do diagnóstico por exames de sangue periférico e ou aspirado de medula óssea;
- d) Concordar em participar da pesquisa, tendo para isso, assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, documento esse de acordo com a Resolução n.º 466/12, que trata de Pesquisas em Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Restrições de comunicação oral ou incapacidade cognitiva do paciente;
- b) Não lembrar datas das consultas;
- c) Ter tratamento prévio específico para as doenças;

### 3.6 PARA COLETA DOS DADOS

Os casos incluídos neste estudo foram resultado de busca ativa da autora que, semanalmente, abordou pacientes atendidos nos serviços específicos para o atendimento a estas doenças. Para identificar os casos de leucemias agudas internados no QT, a pesquisadora realizou contato prévio com os funcionários do setor e pesquisou em prontuários, buscando com isso, identificar pacientes com os



critérios de inclusão. Concomitantemente, no ambulatório, a busca ativa por pacientes de anemia aplástica severa iniciou-se com uma consulta no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) da instituição, no ambulatório da falência medular e banco de dados, por pacientes com os diagnósticos pesquisados com consulta agendada. A confirmação do diagnóstico foi feita pelo especialista do serviço usando os recursos próprios para cada entidade.

Depois de identificado, o paciente foi informado sobre o objetivo da entrevista, sendo então apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) e uma cópia assinada foi entregue ao participante. Os pacientes receberam esclarecimentos relativos à pesquisa, seus objetivos e também do caráter voluntário da participação, ou seja, se quisessem deixar de participar, isto não teria qualquer relação com seu tratamento. Os dados obtidos foram codificados e a identidade dos participantes foi preservada e a confidencialidade mantida. As entrevistas foram conduzidas com um roteiro prévio, em local reservado, quando ocorridas no ambulatório do TMO. Na unidade de internação, foi realizada no quarto do paciente. A entrevista teve duração média de 30 minutos (Apêndice 1), sendo permitido o acompanhamento de familiares, possibilitando dados mais confiáveis. Para diminuir o viés de memória, nos casos em que houve, por parte do paciente e familiares, a dificuldade em recordar datas, a pesquisadora buscou associar datas comemorativas como aniversários, feriados, calendários e exames que os pacientes portavam consigo com fins de facilitar o processo. A veracidade dos dados foi confirmada após a entrevista quando foi rerepresentada aos pacientes para que comprovassem as informações.

O instrumento de coleta de dados continha questões referentes a informações sociodemográficas: sexo, idade, escolaridade(ensino fundamental, médio e superior), primeiros sinais e sintomas, sequência de consultas e dados sobre o diagnóstico, utilizando perguntas abertas e fechadas relacionadas ao acesso aos serviços de saúde e diagnóstico. Investigou-se também, a data do início dos primeiros sinais e sintomas, o local do serviço procurado para o primeiro atendimento médico, se a consulta foi realizada em clínicas particulares, por convênio ou por consulta paga, em serviços de emergência, Unidade de Pronto Atendimento (UPA) ou Pronto Socorro em hospitais ou ainda em Unidades Básicas de Saúde (UBS). Quanto aos atendimentos subsequentes, foram investigadas as

consultas médicas seguintes, como as datas, local da consulta e a especialidade médica, se foi solicitado retorno ou internamentos e se houve algum diagnóstico provável ou definitivo. A última parte versava sobre a coleta de dados do diagnóstico como: data do diagnóstico definitivo, data do hemograma do diagnóstico e exames de medula óssea, local em que o diagnóstico foi realizado e data da primeira consulta no CHC, serviço que realizou o encaminhamento e por último, internamentos anteriores ao diagnóstico. Os dados da entrevista foram digitados pela pesquisadora em uma planilha Excel.

### 3.7 MÉTODO DA ANÁLISE DOS INTERVALOS DE TEMPO

Os intervalos de tempo foram analisados de acordo com uma adaptação do modelo Andersen, Cacioppo e Roberts (1995). As análises dos tempos foram divididas em dois pontos de corte, intervalos ( $<10$  dias e  $\geq 10$  dias) e ( $<30$  dias e  $\geq 30$  dias). A palavra “atraso” deve ser entendida como um intervalo de tempo, medido em dias, sem implicar se este intervalo excedeu um determinado limiar de aceitabilidade clínica.

#### 3.7.1 Intervalo de busca de atendimento

- a) Descreve o intervalo de tempo em dias entre o início dos sintomas e a primeira consulta, determinada a partir de informações fornecidas pelos pacientes. Para análise, foi feita categorização em menor que 10 dias ou igual e superior a 10 dias, a fim de se obter um número equivalente de pacientes. A medida foi arbitrária pelo fato de não haver referência bibliográfica.

#### 3.7.2 Intervalo de diagnóstico

- a) Descreve o intervalo de tempo, em dias, entre a primeira consulta médica e a data em que recebeu a informação do diagnóstico. Para análise, foi feita categorização em menor que 30 dias ou igual ou maior que 30 dias, semelhante a estudos da literatura.
- b) Descreve o intervalo de tempo em dias, entre o início dos sintomas e o diagnóstico. A data do início dos sintomas foi aquela em que o paciente percebeu que havia alguma alteração de sua saúde. A data da consulta do diagnóstico considerada foi aquela em que o paciente recebeu a informação de ser portador da doença, mesmo ainda sem um diagnóstico definitivo, mas que foi confirmada posteriormente, por exames apropriados. Para análise, foi feita categorização em menor que 30 dias ou igual ou maior que 30 dias.

### 3.7.3 Intervalo de pré-tratamento

- a) Descreve o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o CHC. Para a análise foi feita categorização em menor que 30 dias ou igual ou maior que 30 dias.
- b) Descreve o intervalo de tempo em dias entre o diagnóstico e o encaminhamento ao CHC. Para análise, foi feita categorização em menor que 30 dias ou igual ou maior que 30 dias.

## 3.8 PERFIL CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO POR CATEGORIAS DE SINTOMAS

De acordo com a sintomatologia inicial, os pacientes foram divididos em três categorias distintas.

- a) Assintomáticos: pacientes identificados de maneira incidental e por comorbidades. Para a análise dos intervalos de tempo, esses pacientes foram incorporados na (categoria 2), sem sintomatologia sugestiva de doença hematológica, porque a partir do momento em que foi detectada alteração no exame de sangue, consideramos como manifestação clínica inicial da doença. As análises que continham sintomatologia inicial foram

realizadas com 43 pacientes, porque sete deles não apresentaram sintomatologia de doença hematológica na consulta inicial.

- b) Sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica: pacientes que apresentaram inicialmente sintomatologia inespecífica.
- c) Com sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica: pacientes que apresentaram inicialmente sintomatologia característica de sangramento espontâneo.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Resultados de variáveis quantitativas foram descritos por mediana, valor mínimo e valor máximo. Para variáveis categóricas foram apresentadas frequências e percentuais. A comparação entre grupos, em relação às variáveis quantitativas, foi feita usando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (2 grupos) ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (3 grupos). A análise da associação entre duas variáveis categóricas foi feita usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0.

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, no dia 16 de janeiro de 2016, sob o número (CAAE 52513116.4.0000.0096) (Anexo 1).

### 3.11 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: idade (em anos), sexo, estado civil, escolaridade (ensino fundamental, médio, superior), procedência (Curitiba, região metropolitana, outras regiões do Paraná, outros estados), ocupação e renda mensal foram categorizadas por grupos descritos na Classificação Brasileira de Ocupações (IBGE, 2002).

Para cada variável estudada, a análise foi feita conforme estratificação em dois grupos distintos de acordo com a idade ( $\leq$  ou  $>40$  anos) considerando 40 anos, em função de que as doenças hematológicas do estudo, quando ocorrem em pacientes acima de 40 anos tendem a ser de gravidade maior. Além disso, visamos obter um número equivalente de pacientes por grupo.

Quanto ao perfil clínico, pesquisaram-se os sintomas por perguntas abertas (primeiras manifestações clínicas e o que motivou a procura por atendimento), que posteriormente foram classificadas em assintomáticos, com sintomas não sugestivos de doença hematológica e sintomas sugestivos de doença hematológica. Os pacientes que foram incluídos na categoria de assintomáticos foram identificados de modo incidental e por comorbidades. Diagnosticados de maneira incidental são aqueles que foram ao médico por consultas de rotina por doenças crônicas pré-existentes e, por exames de sangue, a doença foi detectada. O diagnóstico por comorbidades foi feito após algum pequeno acidente e pela exacerbação dos sintomas foram realizados exames de sangue, sendo então, identificada a doença. Os pacientes incluídos na categoria sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica tinham sintomas não específicos, que poderiam ser das mais diversas doenças ou situações do dia a dia. Para a categoria com sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica eram portadores de sintomatologia que poderia indicar alguma doença hematológica.

Em relação aos locais do atendimento inicial, investigou-se: clínicas particulares (convênios/particulares), serviços de emergência (UPA e PS) e Unidades Básicas de Saúde (UBS).

A partir disso, iniciou-se a análise do acesso ao serviço de referência, a saber, o CHC-UFPR.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Os pacientes selecionados para este estudo eram adultos, portadores de leucemias agudas e anemia aplástica severa. Encontramos predominância das leucemias agudas LMA=21 (42%), LLA=10 (20%) e de AAS=19 (38%). Na Tabela 1, podem ser visualizadas as características sociodemográficas dos pacientes estudados.

A idade variou de 18 a 64 anos, com mediana de 34 anos sendo que 29 (58%) eram do sexo masculino. Quanto à procedência, a maioria dos pacientes residia em Curitiba (n=21; 42%), nove (18%) na região metropolitana, 13 (26%) em outras regiões do Paraná e 7 (14%) residiam em outros estados do Brasil.

Quanto à escolaridade, observou-se que 18 (36%) concluíram o ensino fundamental, 21 (42%) cursaram ou estavam cursando o ensino médio e 11 (22%) cursaram ou estavam cursando o ensino superior.

Quanto à atividade profissional declarada, não foi possível incluir na análise pormenorizada devido à diversidade de atividades e o pequeno número de pacientes, contudo, apresentamos logo a seguir uma descrição sintética dessas. Houve um predomínio de trabalhadores em serviços administrativos de nível técnico e médio, tais como técnico em informática, assessor jurídico, entre outros (n=11; 22%). Comércio, 10 (20%). Os trabalhadores da produção de bens e serviços industriais constituíram 20% da amostra, ou seja, n=10. Esta categoria de atividades laborais inclui: colador, pintor, auxiliar de produção, embaladora, operador de equipamento, entre outros. Cinco (10%) eram trabalhadores relacionados à agricultura ou jardinagem e dois (4%) pertenciam à segurança pública (como por exemplo, agente penitenciário, trabalhador em delegacia). Doze (24%) relataram atividades não remuneradas, como estudantes e atividades relacionadas aos cuidados com a residência.

Quanto à renda individual, esta era inferior a R\$ 1.500,00 mensais para 38 (76%), e desses, 12 não tinham renda própria e eram representados por estudantes e donas de casa. Doze participantes (24%) declararam renda superior a R\$

1.500,00. Os pacientes foram classificados conforme adaptação da tabela do IBGE (2002).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA, HC-UFPR

Características	N	%
<b>Idade*</b> (mediana - 34 anos)		
<b>Sexo</b>		
Masculino	29	58
Feminino	21	42
<b>Origem</b>		
Curitiba	21	42
Região Metropolitana	9	18
Outras regiões do Paraná	13	26
Outros estados	7	14
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental	18	36
Ensino médio	21	42
Ensino superior	11	22
<b>Renda</b>		
Sem renda	17	34
Até 1500	21	42
>1501	12	24

FONTE: A autora (2018).

NOTA: \*idade em anos - população adulta

TABELA 2 – DIAGNÓSTICOS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

Diagnósticos	N	%
LMA	21	42
LLA	10	20
AAS	19	38

FONTE: A autora (2018).

#### 4.2 PRIMEIROS SINAIS E SINTOMAS QUE MOTIVARAM A BUSCA DE ATENDIMENTO

Identificamos em nosso estudo sete pacientes inicialmente assintomáticos (Categoria 1), que procuraram auxílio médico por exames de rotina médica (4) e por comorbidades (3). Dentre os pacientes com sintomatologia não sugestiva de doença hematológica (Categoria 2), as apresentações clínicas mais comuns foram: fraqueza, cansaço e dor de garganta. Os pacientes que apresentavam sintomatologia sugestiva de doença hematológica (Categoria 3) apresentaram principalmente equimoses e gengivorragia. Estes dados estão apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIAIS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS AGUDAS E AAS, ATENDIDOS NO HC-UFPR

SINTOMATOLOGIA INICIAL	n	%
<b>Assintomáticos (categoria 1)</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
Diagnóstico por exames de rotina	4	57
Diagnóstico por comorbidades	3	43
<b>Sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica (categoria 2)</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
Fraqueza	8	25
Cansaço	5	15,6
Dor de garganta	4	12,4
Náusea e vômitos	3	9,2
Cefaléia	3	9,2
Desmaios	2	6,2
Palidez	1	3,2
Tontura	1	3,2
Dor lombar	1	3,2
Nódulo cervical	1	3,2
Lesão em cavidade oral	1	3,2
Trombose em MI	1	3,2
Diplopia	1	3,2
<b>Sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica (categoria 3)</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
Equimoses	6	54,5
Gengivorragia	3	27,3
Petéquias	1	9,1
Epistaxe	1	9,1

FONTE: A autora (2018).

NOTA: As manifestações clínicas podem ocorrer simultaneamente nos pacientes estudados.

#### 4.3 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES POR CATEGORIAS DE ACORDO COM A SINTOMATOLOGIA INICIAL

Na Figura 1 descrevemos a distribuição dos atendimentos iniciais utilizados pelos pacientes, de acordo com as categorias.

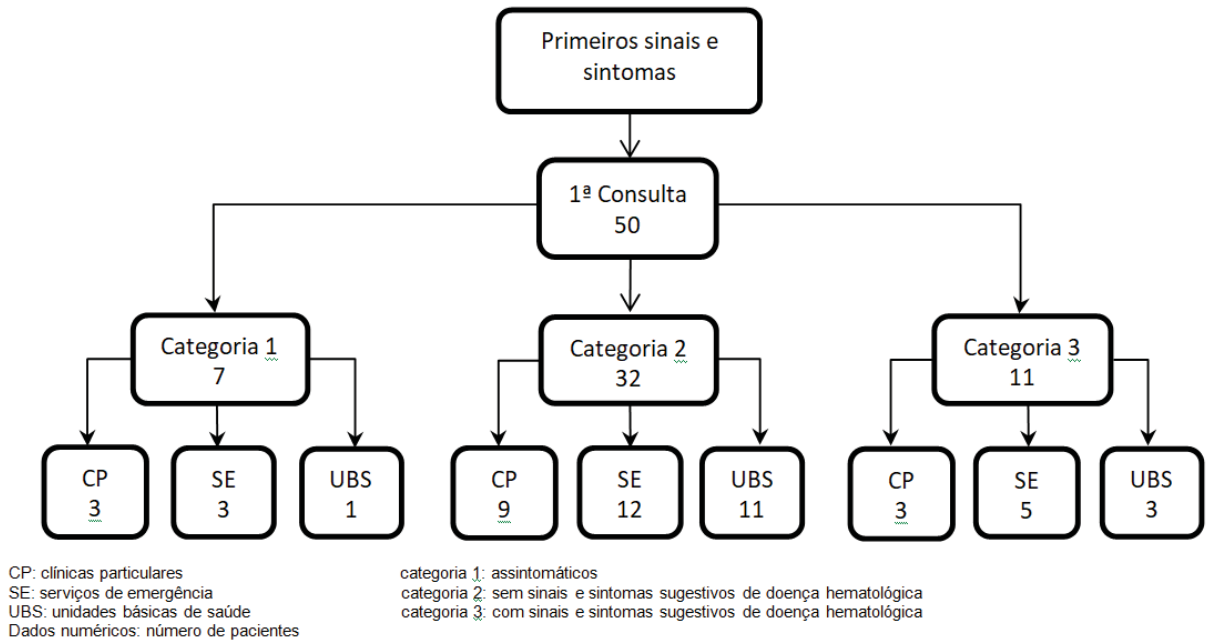
Na Categoria 1, os pacientes assintomáticos iniciaram o percurso médico por exames de rotina, como ação preventiva para controle de doenças crônicas estáveis ou por comorbidades. Os principais serviços procurados foram em clínicas particulares e em serviços de emergência.

Na Categoria 2, os pacientes sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica iniciaram o percurso de atendimento por apresentarem sintomas vagos, geralmente associados a mal-estar físico. Os sinais e sintomas estão distribuídos na Tabela 3. A procura por atendimento inicial predominou nos serviços de emergência.



Na Categoria 3, encontram-se os pacientes com sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica, que iniciaram seu percurso de atendimento por apresentarem sintomatologia associada a sangramentos, que estão descritos na tabela 3. Houve também uma procura maior pelos serviços de emergência.

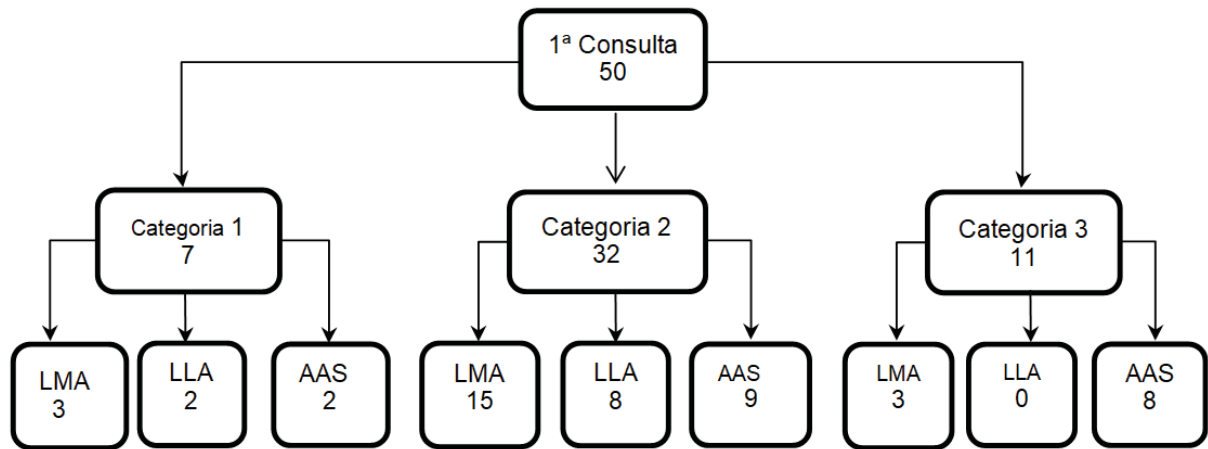
FIGURA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS ATENDIMENTOS, NA PRIMEIRA CONSULTA DE PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS E AAS, ATENDIDOS NO CHC-UFPR



FONTE: A autora (2018).

Na Figura 2 apresentamos a distribuição das doenças estudadas de acordo com as categorias de sinais e sintomas acima mencionadas e as doenças estudadas nesta dissertação. Nos pacientes da Categoria 1, as doenças (LMA, LLA e AAS) distribuíram-se de maneira homogênea. Na Categoria 2, há predomínio de LMA 15 (47%) e na Categoria 3, há predomínio de AAS8 (73%).

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS, DE ACORDO COM AS CATEGORIAS, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR, SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO



FONTE: A autora (2018).

## 5 ANÁLISES DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AOS INTERVALOS DE TEMPO

### 5.1 INTERVALO DE BUSCA DE ATENDIMENTO

#### 5.1.1 Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta

Analisando o tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento médico, no intervalo de tempo categorizado em  $<10$  ou  $\geq 10$  dias, assim como sua associação com fatores sociodemográficos e clínicos, não se observou associação estatisticamente significativa com idade, sexo, procedência, escolaridade, renda e doença. Em relação às doenças, dos pacientes com leucemias agudas (LA), mais de 61% procuraram atendimento nos primeiros 10 dias, enquanto que com AAS, mais de 58% demoraram mais de 10 dias. As medianas por categorias foram iguais nas duas análises, cinco dias e com variação também semelhante, entre zero e 119 dias ( $p=1$ ). Nas Tabelas 4 e 4.1 encontram-se os dados obtidos do estudo. Destacamos que a busca inicial por atendimento ocorreu mais cedo para mulheres com mais de 40 anos, com menor nível de escolaridade e sem renda própria. Essa diferença não apresentou significância estatística ( $p=0,528$ ). No Gráfico 1 podem ser visualizadas as distribuições das consultas. Nota-se uma maior densidade de pontos para o intervalo de tempo até 25 dias para ambos os grupos, sendo que os pacientes com LA tiveram maior densidade que os com a doença AAS para esse período. Após esse período nota-se uma maior densidade de pontos para AAS entre o intervalo de tempo 125 e 100 dias, além de 125 e 150, sendo que entre 100 e 125 teve um pico para LA por conta de dois pacientes que consultaram com esse período de tempo. Os riscos verticais coloridos colocados embaixo do gráfico representam as observações dos pacientes em si.

TABELA 4 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE OS PRIMEIROS SINTOMAS E A PRIMEIRA CONSULTA, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre início dos sintomas e a 1ª consulta				Valor de p*
		<10 dias		≥ 10 dias		
		n	%	n	%	
Idade	≤ 40	13	48,1	14	51,9	0,528
	> 40	10	62,5	6	37,5	
Sexo	Masculino	11	47,8	12	52,2	0,544
	Feminino	12	60,0	8	40,0	
Escolaridade	Ensino Fundamental	10	62,5	6	37,5	0,528
	Ensino Médio/Superior	13	48,1	14	51,9	
Origem	Curitiba	9	52,9	8	47,1	0,900
	Região Metropolitana	5	62,5	3	37,5	
	Outras regiões do PR	6	54,5	5	45,5	
	Outros Estados	3	42,9	4	57,1	
Renda	Sem renda	9	64,3	5	35,7	0,342
	Até 1500	11	55,0	9	45,0	
	Mais de 1500	3	33,3	6	66,7	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	16	53,3	14	46,7	1
	Categoria 3	7	53,8	6	46,2	
Doenças	LMA/LLA	16	61,5	10	38,5	0,225
	AAS	7	41,2	10	58,8	

NOTAS: \* Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$

\* Categoria 1: assintomáticos; Categoria 2: sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica e Categoria 3: com sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica

\* n: referente ao número de pacientes

\* Dados não disponíveis para 7 pacientes: assintomáticos

FONTE: A autora (2018).

TABELA 4.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE OS PRIMEIROS SINTOMAS E PRIMEIRA CONSULTA DE PACIENTES ATENDIDOS NO ATENDIDOS NO CHC-UFPR.

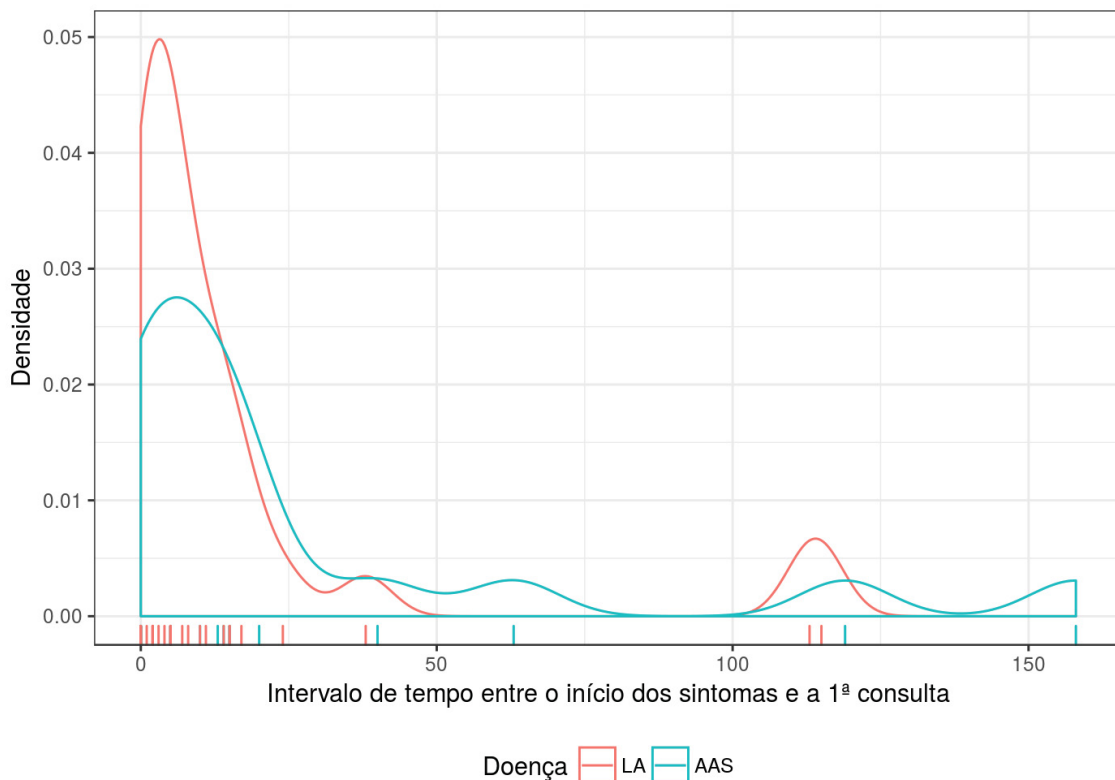
Variável	Classificação	N	Tempo entre início dos sintomas e 1ª consulta (dias)	
			Mediana (min - max)	Valor de p*
Idade	≤ 40	16	10 (0 - 158)	0,350
	> 40	27	5 (0 - 115)	
Sexo	Masculino	20	10 (0 - 158)	0,523
	Feminino	23	5 (0 - 119)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	16	5 (0 - 115)	0,350
	Ensino Médio/Superior	27	10 (0 - 158)	
Origem	Curitiba	17	8 (0 - 113)	0,985
	Região Metropolitana	8	5 (0 - 40)	
	Outras regiões do PR	11	3 (0 - 158)	
	Outros Estados	7	14 (0 - 119)	
Renda	Sem renda	14	5 (0 - 40)	0,267
	Até 1500	20	5 (0 - 119)	
	Mais de 1500	9	7,5 (0 - 158)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	30	5 (0 - 119)	0,927
	Categoria 3	13	5 (0 - 115)	
Doenças	LMA/LLA	26	13 (0 - 158)	0,483
	AAS	17	10 (0 - 158)	

NOTAS: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-wallis,  $p < 0,05$

\* Excluídos pacientes assintomáticos.

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS - ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E A PRIMEIRA CONSULTA (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

## 5.2 INTERVALO DE DIAGNÓSTICO

### 5.2.1 Intervalo entre a primeira consulta e o diagnóstico

O período entre a primeira consulta e o diagnóstico, no ponto de corte que categoriza o tempo em  $<30$  ou  $\geq 30$  dias, observa-se que os pacientes procedentes de Curitiba tiveram o intervalo mais precoce, com mediana de 5,5 dias, quando comparado com região metropolitana, outras regiões do Paraná e outros estados, que apresentaram medianas 17, 18 e 63 dias, respectivamente. A análise da associação entre a procedência e o tempo para o diagnóstico da doença se mostrou estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ). No que tange o tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico ( $n=26$ ; 83,9%), das leucemias agudas foram diagnosticadas em até 30 dias. Todavia, o diagnóstico ocorre mais tarde para os pacientes com AAS, depois de 30 dias para ( $n=12$ ; 63,2%). Não houve associação estatisticamente significativa com os demais fatores. Os dados podem ser visualizados nas Tabelas

5e 5.1. No Gráfico 2, aparecem dois pequenos picos para LA para 150 e outro próximo de 200 dias, devido a um único paciente em cada um dos pontos.

TABELA 5 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre a 1ª consulta e o diagnóstico				Valor de p*
		<30 dias		≥ 30 dias		
		n	%	n	%	
Idade	≤ 40	22	68,8	10	31,3	0,757
	> 40	11	61,1	7	38,9	
Sexo	Masculino	21	72,4	8	27,6	0,366
	Feminino	12	57,1	9	42,9	
Escolaridade	Ensino Fundamental	11	61,1	7	38,9	0,757
	Ensino Médio/Superior	22	68,8	10	31,3	
Origem	Curitiba	18	81,8	4	18,2	0,012
	Região Metropolitana	5	62,5	3	37,5	
	Outras regiões do PR	9	69,2	4	30,8	
	Outros Estados	1	14,3	6	85,7	
Renda	Sem renda	12	70,6	5	29,4	0,852
	Até 1500	13	61,9	8	38,1	
	Mais de 1500	8	66,7	4	33,3	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	26	70,3	11	29,7	0,403
	Categoria 3	7	53,8	6	46,2	
Doenças	LMA/LLA	26	83,9	5	16,1	0,002
	AAS	7	36,8	12	63,2	

NOTA: \* Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$

\* Análise com 50 pacientes

FONTE: A autora (2018).

TABELA 5.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	n	Tempo entre a 1ª consulta e o diagnóstico (dias)	
			Mediana (min - max)	Valor de p*
Idade (anos)	≤ 40	32	14 (0 - 210)	0,818
	> 40	18	15,5 (0 - 390)	
Sexo	Masculino	29	12 (0 - 390)	0,569
	Feminino	21	26 (0 - 150)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	18	14,5 (0 - 390)	0,596
	Ensino Médio/Superior	32	14 (0 - 210)	
Origem	Curitiba	22	5,5 (0 - 191)	0,001
	Região Metropolitana	8	17 (7 - 150)	
	Outras regiões do PR	13	18 (6 - 138)	
	Outros Estados	7	63 (12 - 390)	
Renda	Sem renda	17	13 (1 - 150)	0,574
	Até 1500	21	26 (0 - 210)	
	Mais de 1500	12	12,5 (0 - 390)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	37	13 (0-390)	0,610
	Categoria 3	13	17 (1 - 138)	
Doenças	LMA/LLA	31	11 (0 - 191)	0,005
	AAS	19	39 (2 - 390)	

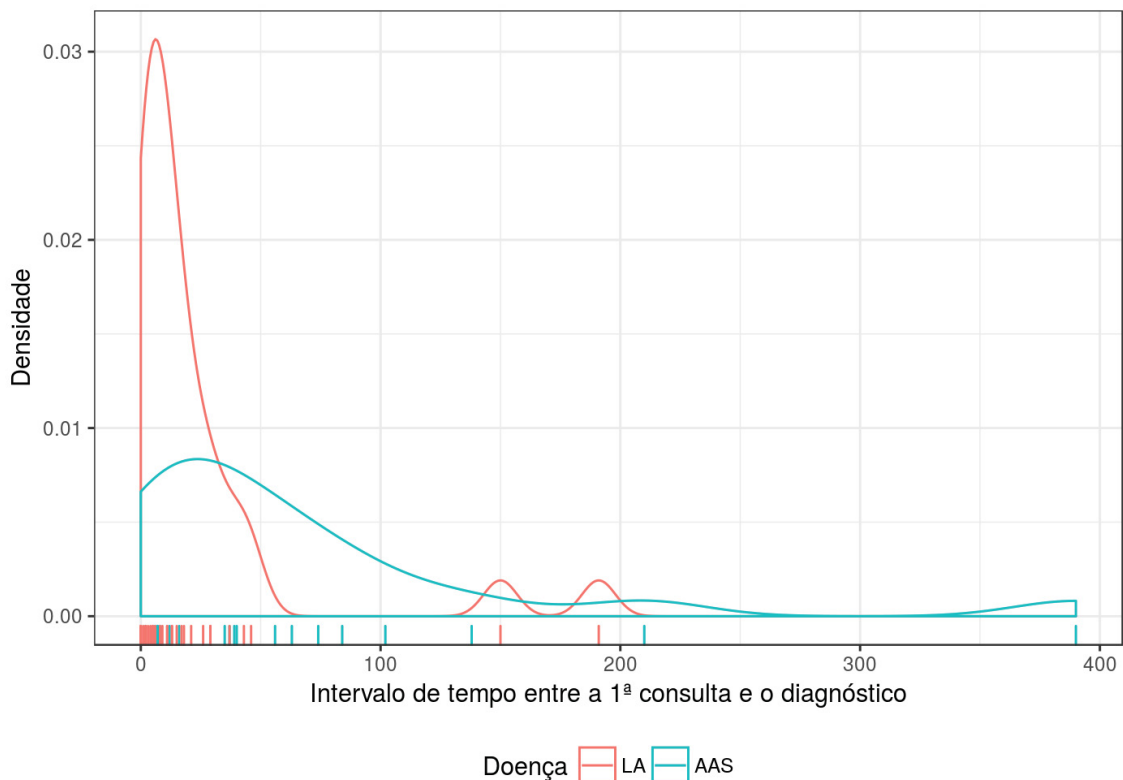
NOTA: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-wallis,  $p < 0,05$

\* Análise com 50 pacientes

FONTE: A autora (2018).



GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS - ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O DIAGNÓSTICO (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

### 5.2.2 Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico

As Tabelas 6 e 6.1 apresentam os dados analisados referentes ao tempo que corresponde à fase entre o início dos sintomas e o diagnóstico das doenças hematológicas alvos de interesse deste estudo, com os dados sociodemográficos e variáveis clínicas. Observou-se frequência de retardo menor para os pacientes procedentes de locais mais próximos ao serviço de referência ( $p < 0,05$ ). A mediana menor foi para pacientes procedentes de Curitiba (15 dias), e 84 dias para procedentes de outros estados.

Na análise da associação das categorias, Categorias 2 e 3, não apresentaram diferenças estatísticas significativas ( $p = 0,510$ ), mas pode-se ter alguma reserva nesses resultados em virtude do pequeno número de indivíduos entrevistados. No entanto, observou-se que o tempo para o diagnóstico das LAs foi significativamente menor do que o tempo para o diagnóstico da AAS. Com diagnóstico de LA ( $n = 17$ ; 65,4%) foram diagnosticadas antes de 30 dias e com AAS

(n=13; 76,5%) depois de 30 dias, com mediana de 24 (3-155) e 71(2-405), respectivamente. O gráfico 3 mostra maior densidade de pontos para o intervalo de tempo até 50 dias para os pacientes com LA, e após esse valor, AAS teve maior massa de pontos, indicando maior intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

TABELA 6 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO, ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico				Valor de p*
		<30 dias		≥ 30 dias		
		n	%	n	%	
Idade	≤ 40	13	48,1	14	51,9	1
	> 40	8	50,0	8	50,0	
Sexo	Masculino	12	52,2	11	47,8	0,763
	Feminino	9	45,0	11	55,0	
Escolaridade	Ensino Fundamental	6	37,5	10	62,5	0,347
	Ensino Médio/Superior	15	55,6	12	44,4	
Origem	Curitiba	12	70,6	5	29,4	0,071
	Região Metropolitana	3	37,5	5	62,5	
	Outras regiões do PR	5	45,5	6	54,5	
	Outros Estados	1	14,3	6	85,7	
Renda	Sem renda	7	50,0	7	50,0	0,411
	Até 1500	8	40,0	12	60,0	
	Mais de 1500	6	66,7	3	33,3	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	16	53,3	14	46,7	0,510
	Categoria 3	5	38,5	8	61,5	
Doenças	LMA/LLA	17	65,4	9	34,6	0,012
	AAS	4	23,5	13	76,5	

NOTA: \*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$

\* Excluídos pacientes assintomáticos

FONTE: A autora (2018).

TABELA 6.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	N	Tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico (dias)	
			Mediana (min - max)	valor de p*
Idade (anos)	≤ 40	27	35 (2 - 215)	0,931
	> 40	16	38,5 (3 - 405)	
Sexo	Masculino	23	26 (4 - 405)	0,709
	Feminino	20	37,5 (2 - 182)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	16	39,5 (5 - 405)	0,872
	Ensino Médio/Superior	27	26 (2 - 215)	
Origem	Curitiba	17	15 (2 - 118)	0,004
	Região Metropolitana	8	39 (17 - 155)	
	Outras regiões do PR	11	36 (6 - 195)	
	Outros Estados	7	84 (26 - 405)	
Renda	Sem renda	14	30,5 (3 - 155)	0,453
	Até 1500	20	43,5 (2 - 215)	
	Mais de 1500	9	17 (4 - 405)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	30	29 (3 - 405)	0,380
	Categoria 3	13	50 (2 - 182)	
Doenças	LMA/LLA	26	24 (3 - 155)	0,004
	AAS	17	71 (2 - 405)	

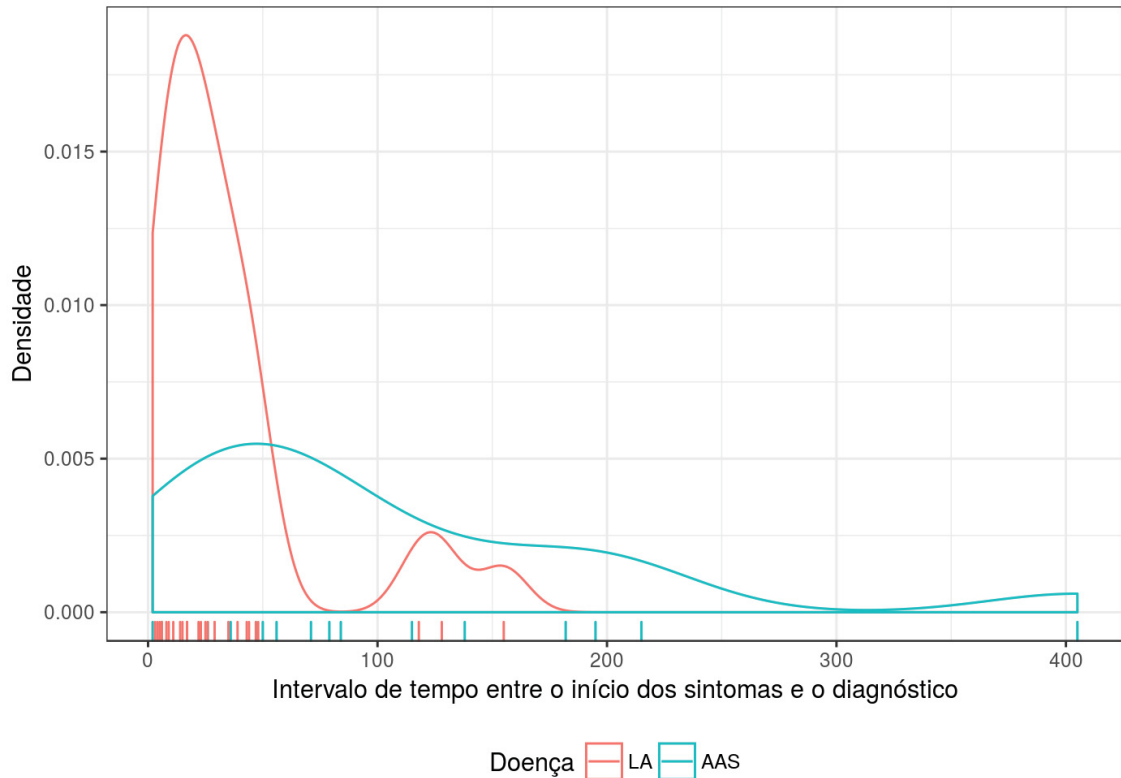
NOTA: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis,  $p < 0,05$

\* Excluídos pacientes assintomáticos

\*Análise com 43 pacientes

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

### 5.3 INTERVALO PRÉ-TRATAMENTO

#### 5.3.1 Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e encaminhamento ao centro de referência (CHC-UFPR)

Analisando o intervalo total entre o início dos sintomas e o encaminhamento para o CHC, a procedência novamente mostrou-se estatisticamente significativa ( $p=0,004$ ). Mais de 70% dos pacientes procedentes de Curitiba chegaram ao CHC antes de 30 dias a partir do início dos sintomas, assim como mais de 57,7% das leucemias agudas, enquanto mais de 88% dos pacientes com AAS chegaram após 30 dias a partir do início dos sintomas. Não houve associação estatisticamente significativa com os demais fatores. Estes dados estão apresentados nas Tabelas 7 e 7.1.

No gráfico 4 pode-se observar que até o intervalo de tempo de 75 dias, há maior concentração de pessoas com LA, enquanto que após esse intervalo, há maior concentração de pacientes com diagnóstico de AAS.

TABELA 7 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre início dos sintomas e a chegada ao CHC				Valor de p*
		<30 dias		≥ 30 dias		
		n	%	n	%	
Idade	≤ 40	10	37,0	17	63,0	0,752
	> 40	7	43,8	9	56,3	
Sexo	Masculino	10	43,5	13	56,5	0,756
	Feminino	7	35,0	13	65,0	
Escolaridade	Ensino Fundamental	5	31,3	11	68,8	0,523
	Ensino Médio/Superior	12	44,4	15	55,6	
Origem	Curitiba	12	70,6	5	29,4	0,004
	Região Metropolitana	3	37,5	5	62,5	
	Outras regiões do PR	2	18,2	9	81,8	
	Outros Estados	0	0,0	7	100,0	
Renda	Sem renda	7	50,0	7	50,0	0,185
	Até 1500	5	25,0	15	75,0	
	Mais de 1500	5	55,6	4	44,4	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	12	40,0	18	60,0	1
	Categoria 3	5	38,5	8	61,5	
Doenças	LMA/LLA	15	57,7	11	42,3	0,004
	AAS	2	11,8	15	88,2	

NOTA: \*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$

\* Excluídos pacientes assintomáticos

FONTE: A autora (2018).

TABELA 7.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

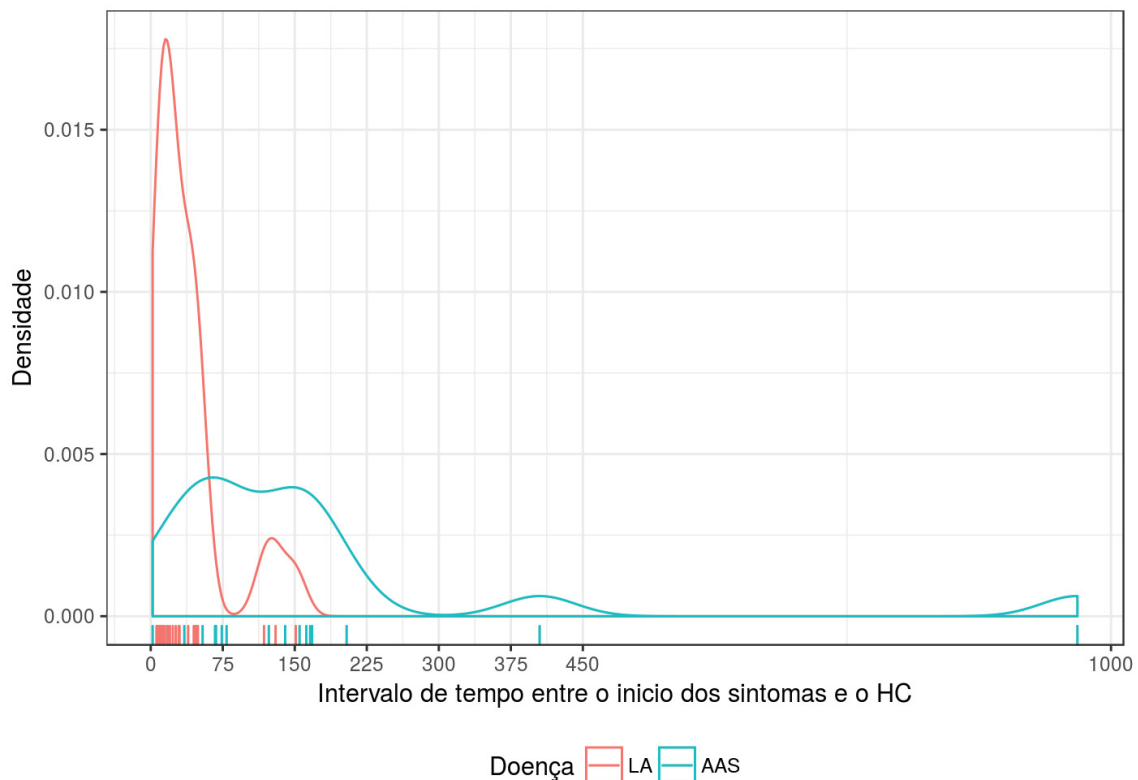
Variável	Classificação	n	Tempo entre início dos sintomas e a chegada ao CHC (dias)	
			Mediana (min - max)	Valor de p*
Idade (anos)	≤ 40	27	45 (2 - 965)	0,990
	> 40	16	47 (6 - 405)	
Sexo	Masculino	23	45 (7 - 405)	1,000
	Feminino	20	46 (2 - 965)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	16	48 (8 - 405)	0,664
	Ensino Médio/Superior	27	35 (2 - 965)	
Origem	Curitiba	17	14 (2 - 123)	<0,001
	Região Metropolitana	8	48 (17 - 151)	
	Outras regiões do PR	11	49 (8 - 204)	
	Outros Estados	7	166 (68 - 965)	
Renda	Sem renda	14	32,5 (6 - 151)	0,295
	Até 1500	20	49 (2 - 965)	
	Mais de 1500	9	20 (7 - 405)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	30	42 (6 - 405)	0,488
	Categoria 3	13	67 (2 - 965)	
Doenças	LMA/LLA	26	24,5 (6 - 151)	0,000
	AAS	17	123 (2 - 965)	

NOTA: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-wallis,  $p < 0,05$

\* excluídos na análise 7 pacientes assintomáticos

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E A CHEGADA NO CHC (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

### 5.3.2 Intervalo de tempo entre a primeira consulta e o encaminhamento ao serviço de referência (CHC-UFPR)

Ao analisarmos o intervalo de tempo entre a primeira consulta e a chegada ao CHC-UFPR, a procedência novamente mostrou-se estatisticamente significativa. Mais de 77% dos pacientes procedentes de Curitiba chegaram ao CHC-UFPR antes de 30 dias a partir do início dos sintomas, assim como mais de 77% das leucemias agudas, enquanto que mais de 78% dos pacientes com AAS relataram chegar após 30 dias a partir da primeira consulta. Não houve associação estatisticamente significativa com os demais fatores. Estes dados estão apresentados nas Tabelas 8 e 8.1 e no Gráfico 5.

O gráfico mostra que até o intervalo de tempo de aproximadamente 75 dias, há maior concentração de pacientes com LA, enquanto que após esse intervalo, há maior concentração de pacientes com AAS.

TABELA 8 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre primeira consulta e a chegada ao CHC				Valor de p*
		<30 dias		≥ 30 dias		
		n	%	N	%	
Idade	≤ 40	19	59,4	13	40,6	0,565
	> 40	9	50,0	9	50,0	
Sexo	Masculino	18	62,1	11	37,9	0,391
	Feminino	10	47,6	11	52,4	
Escolaridade	Ensino Fundamental	9	50,0	9	50,0	0,565
	Ensino Médio/Superior	19	59,4	13	40,6	
Origem	Curitiba	17	77,3	5	22,7	0,004
	Região Metropolitana	5	62,5	3	37,5	
	Outras regiões do PR	6	46,2	7	53,8	
	Outros Estados	0	0,0	7	100	
Renda	Sem renda	11	64,7	6	35,3	0,563
	Até 1500	10	47,6	11	52,4	
	Mais de 1500	7	58,3	5	41,7	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	21	56,8	16	43,2	0,983
	Categoria 3	7	53,8	6	46,2	
Doenças	LMA/LLA	24	77,4	7	22,6	0,001
	AAS	4	21,1	15	78,9	

NOTA: \* Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ .

FONTE: A autora (2018).



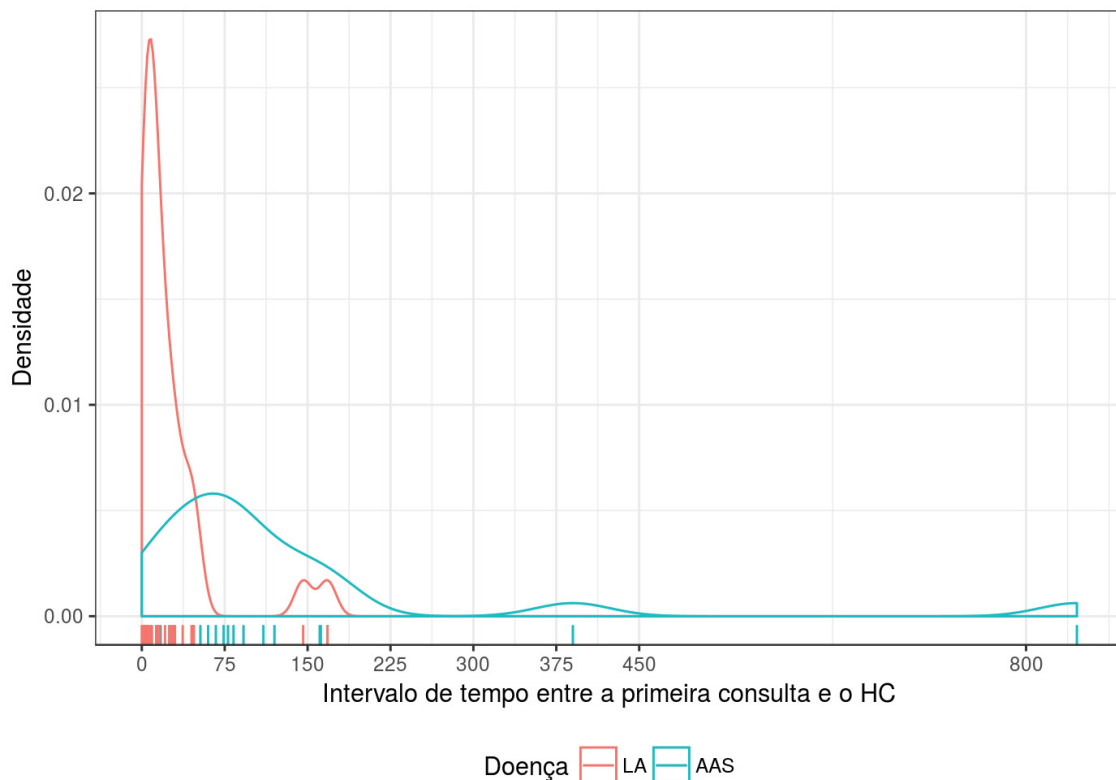
TABELA 8.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO (MEDIANA) ENTRE PRIMEIRA CONSULTA E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	N	Tempo entre primeira consulta e a chegada ao CHC (dias)	
			Mediana (min –máx)	Valor de p*
Idade (anos)	≤ 40	32	23 (1 - 846)	0,667
	> 40	18	37 (0 - 390)	
Sexo	Masculino	29	21 (2 - 390)	0,938
	Feminino	21	37 (0 - 846)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	18	35 (2 - 390)	0,489
	Ensino Médio/Superior	32	23 (0 - 846)	
Origem	Curitiba	22	6 (0 - 168)	<0,001
	Região Metropolitana	8	23 (13 - 146)	
	Outras regiões do PR	13	45 (8 - 120)	
	Outros Estados	7	162 (53 - 846)	
Renda	Sem renda	17	14 (0 - 146)	0,463
	Até 1500	21	30 (2 - 846)	
	Mais de 1500	12	27 (1 - 390)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	37	25 (1-390)	0,710
	Categoria 3	13	17 (0 - 846)	
Doenças	LMA/LLA	31	14 (0 - 168)	0,001
	AAS	19	78 (2 - 846)	

NOTA: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-wallis, p<0,05.

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE A PRIMEIRA CONSULTA E O HC (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

### 5.3.3 Intervalo de tempo entre o diagnóstico e a chegada ao serviço de referência (CHC-UFPR)

Após o diagnóstico, 100% dos pacientes com LA foram encaminhados, nos primeiros 30 dias, com mediana de um (16-23) dias. Contudo, apenas 57,9% das AAS foram encaminhadas nesse período 18 (783 a -71) dias ( $p < 0,05$ ). Desses, seis pacientes foram diagnosticados após chegar ao CHC-UFPR, com variação de um dia, até 71 dias depois da primeira consulta no serviço, quatro com diagnóstico de LA e dois com AAS. O tempo de retardo maior foi para AAS, 783 dias e três pacientes demoraram mais de 100 dias. Não encontramos associação significativa com os demais fatores investigados. Os dados podem ser visualizados nas Tabelas 9 e 9.1.

O Gráfico 6 demonstra a distribuição dos encaminhamentos, em que houve maior encaminhamento nos primeiros 75 dias para os pacientes com LA, enquanto

que após esse intervalo, maior encaminhamento de pacientes com diagnóstico de AAS.

TABELA 9 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	Tempo entre diagnóstico e a chegada ao CHC				Valor de p*
		<30 dias		≥ 30 dias		
		N	%	n	%	
Idade	≤ 40	27	84,4	5	15,6	1
	> 40	15	83,3	3	16,7	
Sexo	Masculino	25	86,2	4	13,8	0,706
	Feminino	17	81	4	19,1	
Escolaridade	Ensino Fundamental	15	83,3	3	16,7	1
	Ensino Médio/Superior	27	84,4	5	15,6	
Origem	Curitiba	21	95,5	1	4,6	0,005
	Região Metropolitana	8	100	0	0	
	Outras regiões do PR	10	76,9	3	23,1	
	Outros Estados	3	42,9	4	57,1	
Renda	Sem renda	15	88,2	2	11,8	0,827
	Até 1500	17	81	4	19,1	
	Mais de 1500	10	83,3	2	16,7	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	31	83,8	6	16,2	1
	Categoria 3	11	84,6	2	15,4	
Doenças	LMA/LLA	31	100	0	0	0,001
	AAS	11	57,9	8	42,1	

NOTA: \*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$

FONTE: A autora (2018).

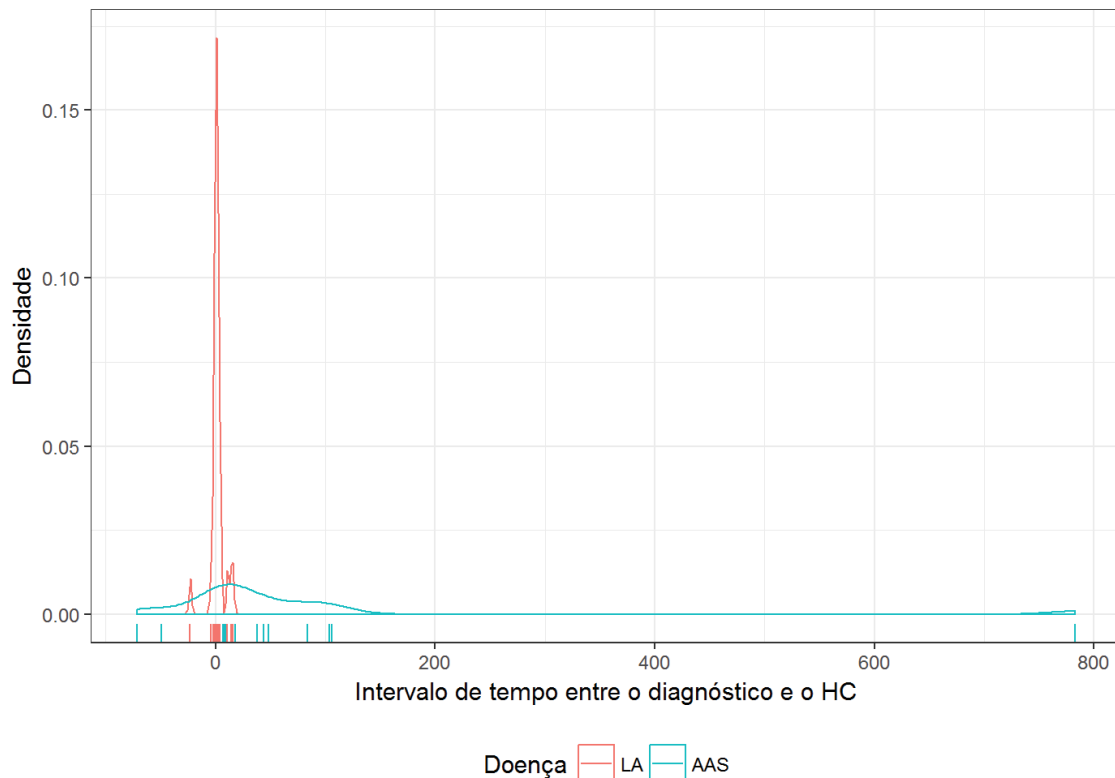
TABELA 9.1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS: TEMPO DE (MEDIANA) ENTRE O DIAGNÓSTICO E O ATENDIMENTO, DE PACIENTES ATENDIDOS NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	N	Tempo entre diagnóstico e a chegada ao CHC (dias)	
			Mediana (min - max)	Valor de p*
Idade (anos)	≤ 40	32	1 (-71 - 783)	0,818
	> 40	18	2,5 (-23 - 106)	
Sexo	Masculino	29	3 (-49 - 106)	0,459
	Feminino	21	1 (-71 - 783)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	18	2,5 (-23 - 106)	0,440
	Ensino Médio/Superior	32	1 (-71 - 783)	
Origem	Curitiba	22	1 (-23 - 44)	0,037
	Região Metropolitana	8	1,5 (-4 - 14)	
	Outras regiões do PR	13	11 (-71 - 104)	
	Outros Estados	7	48 (-49- 783)	
Renda	Sem renda	17	0 (-71 - 104)	0,122
	Até 1500	21	3 (-49 - 783)	
	Mais de 1500	12	2,5 (-23 - 84)	
Sintomatologia inicial	Categoria 2	37	2 (-49 - 106)	0,727
	Categoria 3	13	2 (-71 - 783)	
Doenças	LMA/LLA	31	1 (-23 - 16)	0,003
	AAS	19	18 (-71 - 783)	

NOTA: \*Teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-wallis,  $p < 0,05$

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS CONSULTAS – ENTRE O DIAGNÓSTICO E O CHC (DIAS)



FONTE: A autora (2018).

#### 5.4 TRAJETÓRIA PERCORRIDA PELO PACIENTE ATÉ O ESPECIALISTA

Durante o percurso para o CHC-UFPR, 34 (68%) necessitaram de internamento, sendo quatro em Centro de Terapia Intensiva – CTI. Vinte e oito pacientes (56%) foram atendidos por hematologista, sendo que 17 deles até a terceira consulta. Quanto ao número de médicos consultados até receberem o diagnóstico, 33 (54%) visitaram até três médicos, com variação de uma a sete consultas. Não houve diferença significativa em relação ao diagnóstico (< 3 e  $\geq$  4) 38 e 37 dias, e o tempo de encaminhamento, em relação ao número de consultas, 69 e 62 dias, respectivamente. Lembramos que as consultas de retorno não foram computadas.

A procura inicial por atendimento foi maior em serviços de emergência, 40%, local onde também houve o maior número de diagnósticos, 25 (50%), menor tempo para o diagnóstico, assim como o maior número de encaminhamentos 34 (68%). Quanto às suspeitas diagnósticas, na primeira consulta médica, 30 (60%) pacientes não tiveram suspeita de doença hematológica e 19 (38%) tiveram suspeita de

problemas relacionados ao funcionamento da medula óssea e em um (2%) ocorreu o diagnóstico efetivo. Destacamos que 11 (22%) pacientes foram encaminhados para um hematologista, isto aconteceu na segunda consulta.

Após a solicitação de hemograma, houve diagnóstico de leucemias em 12 (24%) dos casos, seguidos de suspeita de doença hematológica para 22 (44%) e os demais foram suspeitos de anemia ou outros diagnósticos não relacionados a doenças da medula óssea. Nenhum diagnóstico de AAS foi identificado no primeiro hemograma. Para os pacientes da Categoria 3, com sintomatologia sugestiva de doença hematológica, foi solicitado hemograma em nove (81%) dos casos (Tabela 10).

TABELA 10 – VARIÁVEIS RELATIVAS À TRAJETÓRIA PERCORRIDA ATÉ O ATENDIMENTO NO CHC-UFPR

Variável	Classificação	n	%
Número de internações antes do diagnóstico	0	16	32
	≥1	34	68
Consultas prévias ao hematologista	≤3	33(17HC)	66
	>4	17(11HC)	34
Consulta que corresponde ao diagnóstico	≤3	33(18HC)	66
	>4	17(4HC)	34
Número de médicos consultados	≤3	33	66
	>4	17	34
Número de consultas	≤3	27	54
	>4	23	46
Local do diagnóstico	Serviços de emergência	25	50
	Clínicas particulares	10	20
	HC	15	30
	UBS	0	0
Local da primeira consulta	Serviços de emergência	20	40
	Clínicas particulares	15	30
	UBS	15	30
Encaminhamentos	Serviços de emergência	34	68
	UBS	1	2
	Clínicas particulares	15	30
Solicitação de hemograma	Categoria 1	4	57
	Categoria 2	23	59
	Categoria 3	9	81

NOTA: as consultas de retorno ou acompanhamento não foram computadas

FONTE: A autora (2018)

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, tivemos a oportunidade de observarmos os intervalos de tempo, em dias, desde o início dos sintomas até o paciente chegar ao serviço de referência (CHC-UFPR). Na avaliação dos resultados observou-se que a proximidade dos pacientes do centro de referência foi um fator importante para reduzir o tempo, desde o início dos sintomas até a chegada ao serviço de referência. Observou-se que o tempo para os diagnósticos das leucemias agudas foi consideravelmente menor em relação à AAS. No entanto, ao contrário do esperado, a sintomatologia inicial não encurtou o tempo para o diagnóstico e encaminhamento. Observa-se, também, que dependendo da maneira como o desfecho é expresso pela variável tempo, analisado como variável contínua ou dicotômica, (acima ou abaixo de 30 dias), a análise de maneira contínua independe de sintomatologia. Embora com a variável dicotomizada possa se perder algum grau de informação quando comparado à análise da variável contínua, esta estratégia nos permitiu analisar possíveis associações entre as variáveis do estudo e o desfecho com outros potenciais fatores relacionados ao tempo dispendido do local de origem até chegar ao centro de referência.

Embora seja um estudo transversal com análise descritiva, entende-se que sejam informações relevantes para o conhecimento e futuro planejamento de ações dentro do sistema de saúde com a finalidade de reduzir a morbimortalidade dos pacientes com doenças hematológicas como LMA, LLA e AAS. Elas se destacam pelas características de complicações como infecções e hemorragias que podem culminar com a morte.

As histórias clínicas mostram que nossos pacientes peregrinam por vários serviços médicos até chegar a um centro de referência, entretanto, as causas da demora podem ser atribuídas ao próprio paciente ou aos serviços médicos, que encaminham o paciente depois do tempo ideal para o início do tratamento específico. A relevância destes achados é corroborada pela ausência de sinais e sintomas que determinem uma assinatura deste tipo de doença. Compreende-se que mesmo sendo um estudo com resultados de maior interesse local e nacional, ainda assim contribui para este campo da ciência aplicada em nível internacional já

que estamos tratando do itinerário para o tratamento de doenças cuja precocidade do tratamento é um fator determinante para o prognóstico.

Este foi o primeiro estudo a investigar os intervalos de tempo para o encaminhamento de pacientes adultos para um serviço de referência no Brasil, com os diagnósticos de LMA, LLA e AAS. Considerando os critérios de seleção, a amostra final deste estudo foi composta de 50 pacientes adultos, atendidos no período de fevereiro de 2016 a agosto de 2017.

Conforme estudo realizado por Maluf et al. (2002), a incidência da AAS em Curitiba encontrada foi de 2 casos por milhão de pessoas e 2 a 4 por milhão de pessoas no Paraná e em países ocidentais. A incidência é maior nos países orientais 2 a 6 por milhão de pessoas, conforme Ehsan, Shah, Ibrahim (2011). As leucemias agudas apresentam uma incidência de 4-5 a cada 100 mil pessoas e as LLA representam cerca de 20% das leucemias agudas no adulto. A LMA é a leucemia mais comum e tem maior incidência em adultos, cerca de 80% (DANTAS, 2015; JORNAL DO BRASIL, 2016).

Neste estudo, encontramos uma predominância discreta para indivíduos do sexo masculino 29 (58%). A idade variou entre 18 e 65 anos, com mediana de 34 anos, a média de idade das LA foi de 37 e 32 para AAS, com considerável diversidade de profissões. Desses, 31 (62%) pacientes tinham leucemias agudas e 19 (38%) AAS.

Comparativamente, no estudo de Maluf et al. (2002) sobre epidemiologia da AAS adquirida, a média de idade encontrada foi de 22,7 anos. Em estudo sobre epidemiologia da AAS no Paquistão, Ehsan, Shah, Ibrahim (2011) encontraram uma média de idade em torno de 27 anos, com incidência maior (39%) na segunda década de vida. Outro estudo realizado no Reino Unido concluiu que 88% de novos diagnósticos de leucemias agudas manifestam-se acima dos 40 anos, referindo-se ao relatório sobre incidência e mortalidade por câncer (SHEPHARD et al., 2016).

Para estudar o tempo decorrido entre a sintomatologia inicial até a chegada ao centro de referência, os dados foram analisados por intervalos de tempo, de acordo com uma adaptação de *The Andersen Model of Total Patient Delay* (ANDERSEN; CACIOPPO; ROBERTS, 1995).

Ao se analisar o *intervalo de atendimento*, no período de tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento médico, (< 10 ou ≥ 10 dias), assim como uma



possível associação com fatores sociodemográficos e clínicos, não se observou associação estatisticamente significativa com idade, sexo, origem, escolaridade e renda. Contudo, na análise dos pacientes sintomáticos, a taxa de procura antecipada foi maior para mulheres e menores de 40 anos. Destacamos que sete (14%) dos pacientes eram assintomáticos inicialmente e foram incluídos para análise a partir da primeira consulta.

Um estudo realizado no Reino Unido refere que cerca de um terço dos pacientes eram assintomáticos e foram diagnosticados incidentalmente ou por exames realizados por comorbidades (Howell et al., 2013). Dessa categoria, tivemos um caso em que houve suspeita de doença hematológica, em torno de cinco meses, antes do diagnóstico. Encontramos concordância na literatura, citado por Shephard et al. (2016), em que foram reportados casos de leucemias linfáticas, começando cinco anos antes do diagnóstico, com anormalidades sanguíneas.

Dentre os pacientes com sintomatologia prévia, classificados como sem sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica (Categoria 2) (69,8%) e (Categoria 3) com sinais e sintomas sugestivos de doença hematológica, (30,2%), mediana de tempo para procurar atendimento foi semelhante, cinco e sete dias, respectivamente. De maneira geral, os tempos para o primeiro atendimento médico foram para as LA 13 (0-158) dias e AAS 10 (0-115) dias. Comparativamente, Dang-Tan et al. (2009) encontraram uma mediana de oito (1-21) dias ao estudar determinantes dos atrasos em leucemias e linfomas na Inglaterra. Araz e Guler (2013) encontraram um tempo médio de espera de 15 (1-171) dias para as leucemias ao estudarem diversos cânceres na Turquia. Howell et al. (2013) encontraram uma mediana de 41 (17-85) e 32,5 (17-64) dias para portadores de LMA e LLA, respectivamente. De Angelis et al. (2012), no estudo comparativo entre Manágua e Monza encontraram tempos similares, desde o início dos sintomas até a primeira consulta, cinco e sete dias, respectivamente. Semelhante ao nosso estudo, Forbes et al. (2014) ressaltam que a presença de sinais de sangramento não representaram maior probabilidade de procurar atendimento mais cedo em relação aos pacientes sem sinais de sangramento.

Em nosso estudo, 18% dos pacientes procuraram atendimento no mesmo dia do início dos sintomas, entretanto, 8% demoraram mais de 100 dias. Os motivos para a demora em procurar ajuda médica foram principalmente por subestimação

dos sintomas, visto que estes não interferiam no seu dia a dia. Esses resultados discrepantes são observados porque essas doenças podem ter uma sintomatologia súbita ou evolução mais lenta, portanto podem ser justificados por que as LA e AAS apresentam uma grande diversidade de sintomas. A falta de assinatura dos sintomas que indiquem uma doença maligna ou de maior severidade, além disso, a avaliação da necessidade de ajuda médica, pode ser influenciada por fatores socioculturais, dificuldades de acesso, consciência do significado dos sintomas ou a valorização que cada pessoa dá às próprias percepções (HOWELL et al., 2015; CABRAL et al., 2009). Howell, Smith e Roman (2008) dizem que o paciente pode interpretar e justificar os sintomas relacionando-os a desgastes naturais da idade, infecções, menopausa ou mesmo protelar a procura médica por medo de ter câncer.

Ressalta-se que muitos pacientes com leucemias agudas (39,7%) relataram não ter buscado ajuda médica de imediato por não considerarem seus sintomas sugestivos de doença grave. Dados semelhantes foram encontrados por Forbes et al. (2014) em que, quando pacientes experimentam determinados sintomas, estes podem não os associar com doenças como câncer, por exemplo, perda de peso e dor abdominal. No estudo de Koo et al. (2018) sobre assinatura de sintomas e o valor preditivo dos sintomas, dizem que a sintomatologia das leucemias agudas tem baixo valor preditivo. Supõe-se que o mesmo pode ser aplicado em relação à AAS, cujos sintomas podem ser de início súbito ou de forma mais moderada, com diversos graus de severidade.

Em relação ao *intervalo de diagnóstico*, o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico, quanto à procedência encontramos resultados estatisticamente significantes ( $p=0,001$ ). Os pacientes mais próximos ao serviço de referência são diagnosticados em um intervalo de tempo menor em relação aos pacientes de origem mais distante. Dang-Tan et al. (2007) na revisão sistemática sobre retardos no diagnóstico do câncer infantil, encontraram dois estudos com associação positiva para distância geográfica, na Cidade do México, de forma similar a estudos como de Fajardo-Gutierrez (2002) e Haimi et al. (2004). Contudo, Klein-Geltink et al. (2005) não encontraram associação positiva para o retardo do diagnóstico de câncer infantil no Canadá, em relação à procedência, para qualquer tempo de espera. Lins et al. (2012) concluíram que quando o local da primeira assistência médica era em uma distância maior que 100km, houve maior atraso no

tempo para o diagnóstico. Conforme o guia para o diagnóstico precoce de câncer (WHO, 2018), as barreiras geográficas devem ser consideradas para melhorar o acesso ao tratamento do câncer.

Ainda em relação ao intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico, 83,9% dos pacientes com LA foram diagnosticados em até 30 dias, 11 (0-191) dias e AAS 39 (2-390) 36,7%. Comparativamente, Howell et al. (2013) encontraram um retardo de 10 (5-32) dias para pacientes com LMA em estudo realizado no Reino Unido. Em outro estudo realizado entre a Nicarágua e a Itália, a mediana encontrada foi de 16,5 e sete dias, respectivamente (DE ANGELIS et al., 2012). Araz e Guler (2013) encontraram uma mediana de 15 (1-300) dias em estudo realizado na Turquia. James et al. (2009), em um estudo realizado na Nigéria sobre fatores que influenciam o tempo para diagnóstico de câncer em adolescentes, encontraram um tempo menor entre a primeira consulta e o diagnóstico de leucemias em comparação a outros tipos de câncer (8,1 semanas). Resultados semelhantes foram encontrados no Canadá, Dang-Tan (2010) e no Reino Unido, (HOWELL et al. 2013).

Em nosso estudo, as principais causas do atraso se devem principalmente por longo período de investigação diagnóstica, sucessivos diagnósticos incorretos, subestimação dos sintomas pelo médico e acompanhamento com exames e transfusões sanguíneas.

Ao se analisar o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, esse intervalo também apresentou tempos maiores quando a distância aumenta em relação ao centro de referência. Um estudo realizado no Canadá por Dang-Tan et al. (2010) sobre atraso de diagnóstico em adolescentes com leucemia e linfoma encontrou evidências de que pacientes portadores de leucemias, que residiam em áreas urbanas, tiveram um tempo maior para procurar atendimento médico, mas o tempo para o diagnóstico foi menor. Os estudos divergem nos resultados em relação à distância ao centro de referência, essa variável provavelmente sofre influência de outros fatores, como diferenças nos sistemas de saúde entre os países.

Na análise da associação entre as categorias 2 e 3, ao contrário do que era esperado, a sintomatologia não interferiu no tempo para o diagnóstico. Os pacientes da Categoria 2, 53,3%, foram diagnosticados em menos de 30 dias e 38,5% da

Categoria 3. Forbes et al. (2014), ao descreverem os fatores de risco para o retardo para o diagnóstico, dizem que há associação com atraso quando os sintomas não são muito claros e às vezes podem ser considerados, pelo paciente, como variações normais das funções corporais. Podem ser citados os sintomas sistêmicos, como dor e fadiga, comuns na população em geral. Os autores ainda dizem que é importante reconhecer que as doenças hematológicas malignas são diagnosticadas por complexos exames clínicos e de laboratório e que ainda não existe um exame de triagem, como o PSA, para o diagnóstico de câncer de próstata. Além disso, a vantagem do diagnóstico precoce dessas doenças não parece garantir um melhor resultado no tratamento. Contudo, as complicações como infecções e sangramentos cerebrais inerentes a essas doenças podem complicar bastante as condições clínicas no tratamento. Após os sintomas iniciais, três de nossos pacientes apresentaram sangramento central, um caso com complicações maiores.

Ainda neste intervalo de tempo, vimos que o tempo para o diagnóstico das leucemias agudas foi menor do que o tempo para a AAS. Com diagnóstico de LA 65,4% e AAS 23,5% foram diagnosticadas antes de 30 dias, 24 (3-155) e 71(2-405), respectivamente. Isso ocorre, provavelmente, porque as leucemias podem ser diagnosticadas por um hemograma, o que não acontece com AAS, podendo ser diagnosticada como uma anemia simples, causada por diversos motivos, além disso, como é uma doença de incidência rara, a suspeita dificilmente recai sobre ela (MALUF et al., 2002). Dentre os pacientes que demoraram mais de 100 dias para obter o diagnóstico, as causas podem ser atribuídas ao médico, principalmente, devido a sucessivas consultas de retorno, investigando as possíveis causas, sem encaminhar para um serviço mais especializado.

A revisão sistemática realizada por Koo et al. (2018), encontrou vários estudos que verificam a influência dos sinais e sintomas, na percepção da doença pelo paciente e facilidade de diagnóstico, tendo em vista a assinatura dos sintomas, colocado como valor preditivo. O autor diz que a apresentação dos sintomas pode influenciar o tempo para a procura por atendimento e consequente encaminhamento aos cuidados especializados. Em estudo sobre fatores de risco e sintomas presentes em leucemias, linfomas e mielomas, realizado por Howell et al. (2015), 95% dos pacientes com linfoma tinha sintomas indicativos da doença, de forma semelhante, 91,6% dos pacientes com leucemia apresentavam o mesmo, sem contudo, facilitar o

diagnóstico. Dentre todos os diagnósticos, os sintomas mais comuns foram os sistêmicos e que condizem com os dados obtidos em nosso estudo, como cansaço, perda de peso, palidez, linfadenopatia e sangramentos, por exemplo. Embora a fadiga e o cansaço sejam os mais presentes nas leucemias (70,9%), entretanto, são sintomas de baixo valor preditivo, dificultando o diagnóstico. No decorrer do desenvolvimento da doença, cada vez mais os sintomas típicos demonstraram-se mais evidentes e mais específicos da doença, com acréscimo de outros sinais e sintomas. No entanto, encontramos sintomatologias incomuns como trombose, diplopia e indisposição gástrica.

Em relação ao *intervalo de diagnóstico*, o intervalo total entre o início dos sintomas e o encaminhamento para o CHC, mais de 70% dos pacientes procedentes de Curitiba chegaram ao CHC num período anterior a 30 dias, 14 (2-123), o retardo máximo foi de outros estados 166 (68-965). Aquino e Rodrigues (2016), na revisão sistemática sobre acesso e itinerário terapêutico de pacientes com câncer, dizem que as barreiras para o acesso são decorrentes da dificuldade de acesso e da disponibilidade dos serviços especializados.

A demora maior dos pacientes com AAS se deve ao fato de que essa doença, às vezes, tem característica crônica com evolução mais lenta e pode ser tratada em um serviço não especializado, com tratamento dos sintomas e acompanhamento médico, com exames de controle e transfusões. Quanto às leucemias, elas são doenças mais agressivas e progressivas, por isso são identificadas mais rapidamente, além disso, podem ser visualizadas no hemograma, por meio da contagem de blastos, por exemplo. O retardo no encaminhamento está relacionado a fatores decorrentes da dificuldade em agendar consultas, apenas dois casos, sintomatologia leve e demora nos resultados de exames específicos. Mas de maneira geral, não houve dificuldade em encaminhar os pacientes para o HC.

Com diagnóstico de leucemias agudas, 88% chegaram antes de 30 dias, contudo, os pacientes com AAS pouco mais de metade chegaram nesse período. Os pacientes que chegam mais cedo são aqueles com sintomatologia mais intensa levando o médico a diagnosticar e encaminhar mais precocemente.

Na análise do Intervalo de tempo entre a primeira consulta e o encaminhamento para o HC, a procedência do paciente novamente mostrou-se com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Os motivos para um encaminhamento mais rápido

são devido à facilidade de acesso aos serviços de emergência disponibilizados na capital, como UPA, rede de comunicação e transporte público. O conhecimento do funcionamento do sistema de saúde e a conexão com os profissionais do sistema faz com que o tempo para o diagnóstico e encaminhamento seja acelerado consideravelmente (BROUSSELLE et al., 2017). Apesar de não ser alvo de nosso estudo, verificamos que o paciente também tem sua porcentagem de responsabilidade nesses intervalos, pois quando estavam interessados em buscar respostas, solicitaram exames de sangue ou procuraram consultas em clínicas particulares resultando, assim, em intervalos mais curtos.

Quanto às doenças, mais de 77,4% dos pacientes com leucemias agudas chegam ao CHC antes de 30 dias com mediana de 14 (0-168) dias, a partir da primeira consulta, enquanto que apenas 21,1% das AAS com uma mediana de 78 (2-846). Isso também está de acordo com todos os artigos analisados, em que as leucemias, em comparação a outros tipos de câncer hematológico, têm menos atraso no diagnóstico. No estudo realizado no Canadá, por Dang-Tan et al. (2010), sobre leucemias e linfomas de crianças e adolescentes, encontrou tempos menores para o encaminhamento das leucemias de 6 dias (3-16) e 27 dias (11-54) para linfomas. No estudo realizado por Lins et al. (2012), em Pernambuco sobre LMA e LLA infantis, encontrou medianas de 18 (0-330) e 13 (0-207) dias, respectivamente. Na Turquia, no estudo sobre atrasos no diagnóstico do câncer infantil (ARAZ; GULER, 2013), no denominado atraso total a mediana foi de 30 (2-360) dias, para os pacientes com leucemias. Brown et al. (2009) encontraram um atraso geral de 13,1 semanas, de crianças com câncer, na Nigéria.

Ao analisarmos o tempo entre o diagnóstico e o encaminhamento para o CHC, após o diagnóstico, 100% dos pacientes com leucemias foram encaminhados nos primeiros 30 dias. Contudo, apenas 58% dos pacientes com AAS foram encaminhados nesse período ( $p < 0,05$ ). Nossos resultados evidenciaram que seis pacientes foram diagnosticados após chegar ao CHC, com variação entre um e 71 dias depois da primeira consulta no serviço. Quatro pacientes de regiões mais afastadas não foram encaminhados pelos serviços de origem devido ao acompanhamento no local e pela falta de conhecimento para o encaminhamento ao CHC. No entanto, tivemos três pacientes que demoraram de 23 a 71 dias para serem diagnosticados após chegar ao HC. Isso ocorreu porque o paciente não

compareceu na consulta de retorno e demora no resultado dos exames de medula óssea. Não foram verificadas dificuldades para o encaminhamento para o CHC, que foi realizado pelas UPAS, consultórios médicos particulares e UBS.

Lins et al. (2012) ao avaliarem o intervalo entre o encaminhamento e o atendimento em serviço especializado, encontraram variação 1 (0-138), em Pernambuco.

Em relação à trajetória percorrida pelo paciente, anterior ao encaminhamento para o CHC, 34 (68%) necessitaram de atendimento hospitalar, sendo quatro em CTI. Essas internações foram em consequência de intercorrências relacionados, a sangramento cerebral, infecções, trombose e principalmente, para investigação diagnóstica.

Vinte e oito pacientes (56%) consultaram pela primeira vez com hematologista no CHC, sendo que 17 deles até a terceira consulta e 11 a partir da terceira consulta.

Quanto ao número de médicos consultados até receberem o diagnóstico da doença, 33 (54%) visitaram até três médicos, com uma variação de uma a sete consultas. O estudo mostrou que o número de consultas ( $< 3$  e  $\geq 4$ ) não interfere no tempo para o diagnóstico e encaminhamento para o CHC. Resultados semelhantes foram vistos por Obtet et al. (2017) no estudo sobre fatores associados ao retardo no diagnóstico de linfomas, no Marrocos, no qual 51% dos pacientes consultaram pelo menos três médicos antes do diagnóstico. Contudo, esses autores descobriram que quanto maior o número de consultas, maior a chance de ser diagnosticado mais cedo. No estudo de comparação entre pacientes da Nicarágua e Itália, diz que os pacientes da Nicarágua consultaram e foram tratados mais vezes que os italianos (DE ANGELIS et al., 2012). Foletto et al. (2016) relatam que os pacientes consultaram em média 2,5 vezes até obter o diagnóstico, em seu estudo sobre itinerário terapêutico de pacientes com câncer colorretal, no RS.

A procura inicial por atendimento foi maior para os serviços de emergência (42%), local onde também houve o maior número de diagnósticos, 25 (50%), menor tempo para o diagnóstico (23 dias), assim como o maior número de encaminhamentos 34 (68%). Semelhante aos nossos resultados, vários estudos confirmam que os pacientes atendidos em serviços de emergência têm maior



probabilidade de rapidez no diagnóstico. (DANG-TAN et al., 2007, 2009; LINS et al., 2012; ARAZ; GULER, 2013; FOLETTO et al., 2016).

É possível que os pacientes que procuram serviços de emergência possam ter sintomatologia de maior gravidade, levando a um diagnóstico mais rápido, portanto, a doença pode estar em estágios mais avançados conduzindo ao especialista mais cedo. A procura maior por esses serviços pode ser explicada pelo fato de que não exige marcação de consultas e coleta de exames nesses locais, com resultados mais rápidos. Além disso, permitem acesso ao CHC rapidamente, porque geram o código de transação necessário para o atendimento. Paul et al. (2012) ao estudarem as preocupações dos pacientes durante o processo de diagnóstico, dizem que o acesso aos cuidados não envolve apenas sua disponibilidade, mas sua capacidade resolutive. Os autores ainda afirmam que, independentemente se os tempos de espera maiores nos diferentes intervalos implicam em haver riscos diretos no prognóstico, os retardos podem ter impacto psicossocial para os pacientes e familiares.

O conhecimento da trajetória terapêutica percorrida pelos pacientes pode ajudar os profissionais e gestores da saúde a compreender as principais dificuldades encontradas durante o percurso e quais as alternativas de acesso são mais utilizadas e eficazes para o diagnóstico e encaminhamento para um serviço especializado. O conhecimento sobre fatores que influenciam o diagnóstico precoce pode reduzir o tempo para o diagnóstico.

Baseado nisso, sugerimos o próximo estudo a ser feito. Indicamos uma investigação adicional sobre o impacto do retardo do diagnóstico dessas doenças e na sobrevivência. O último intervalo do modelo usado neste estudo, o intervalo de tratamento, que corresponde ao intervalo de tempo entre o início do tratamento e o tratamento completo, pode ser útil para os centros que atendem esses pacientes.

Os resultados deste estudo são de interesse para os serviços de saúde, pesquisadores, para a elaboração de políticas públicas para a otimização da organização do sistema de saúde, particularmente no que diz respeito a doenças que precisam de um diagnóstico precoce.



## 7 CONCLUSÕES

1 – Os pacientes incluídos neste estudo foram divididos em assintomáticos (14%) e sintomáticos (86%). Os pacientes assintomáticos incluídos pertencem ao grupo em que exames de rotina identificaram alterações hematológicas. Os pacientes sintomáticos apresentaram principalmente: fraqueza, cansaço, dor de garganta, cefaléia, palidez, equimoses e gengivorragia.

2 – A trajetória da busca de atendimento iniciou-se principalmente pelos serviços de emergência (40%), seguidos de maneira semelhante pelas clínicas particulares e Unidades Básicas de Saúde (15%). Contudo, a sequência de atendimento não é homogênea, não se mantém nos mesmos serviços, migrando principalmente para os serviços de emergência facilitando assim, o acesso ao CHC.

3 – No intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a procura por atendimento médico, a mediana de tempo foi de sete (0-158) dias, entre a primeira consulta e o diagnóstico 14 (0-390) dias, entre o início dos sintomas e o diagnóstico 35 (2-405) dias, entre o início dos sintomas e a chegada ao CHC 45 (2-965) dias, entre a primeira consulta e o CHC 25 (0-846) dias e o último intervalo entre o diagnóstico e o CHC a mediana foi de dois (-71-783) dias. Os pacientes com diagnóstico de leucemias agudas chegaram mais rapidamente ao CHC 24,5 (6-151) dias e AAS 123 (2-965) dias.

4 – Não foi possível caracterizar sinais e sintomas que fossem mais prevalentes nas doenças. A sintomatologia encontrada tem também alternativas benignas, mas que devem levar o médico a solicitar um hemograma, possibilitando o diagnóstico mais precoce.

5 – Entre as características sociodemográficas, somente o local de residência influenciou no tempo até o serviço de atendimento especializado. Os pacientes residentes em Curitiba apresentaram um tempo mais curto 14 (2-123) dias e o intervalo mais longo foi para pacientes procedentes de outros estados 166 (68-965) dias.

6 – O tempo para o diagnóstico foi maior para os pacientes com anemia aplástica severa, em todos os intervalos analisados. As causas principais dos

atrasos são a subestimação dos sintomas pelo paciente e pelo médico e sucessivos diagnósticos incorretos.

7 – Não foi observado dificuldade de encaminhamento para o CHC após o diagnóstico.

8 – Ressalta-se que o tipo da doença e o local de residência parecem estar associados ao atraso no diagnóstico, enquanto idade, sexo, renda e sintomatologia não influenciaram no tempo para diagnóstico e encaminhamento ao serviço de referência. Assim, destaca-se a importância de programas de educação médica contínua sobre a sintomatologia dessas doenças de incidência rara, afim de ampliar as suspeitas sobre essas doenças e consequentemente reduzir mortes antes do diagnóstico correto e da possibilidade de tratamento. Da mesma forma, ressalta-se a relevância da igualdade de oferta a serviços de saúde em diferentes localidades, propiciando o alcance deste princípio do SUS.

Considera-se que os resultados encontrados são importantes para a condução dos serviços que atendem pacientes com LA e AAS, principalmente mediante a ausência de estudos que investiguem os intervalos de tempo para o encaminhamento de pacientes adultos com diagnósticos dessas doenças para um serviço de referência no Brasil, apesar de apresentar limitações, tal como a restrição a um único centro de referência.

Maior conhecimento sobre o percurso durante a busca de atendimento dos pacientes portadores de doenças hematológicas pode levar à redução no atraso no diagnóstico e no início do tratamento. Desta forma, mais estudos como este se fazem necessários para a construção de um panorama único nacional desses atrasos, investigando outros possíveis determinantes que não puderam ser identificados no presente estudo, bem como para assimilar as diferenças regionais que um país tão extenso quanto o Brasil apresenta, tanto ambiental como culturalmente.

## **8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Neste estudo as conclusões foram baseadas em uma amostra relativamente pequena de pacientes, mas de acordo com a baixa incidência das doenças na população, a amostra de 50 casos pode ser considerada satisfatória. Eventuais falhas na casuística são esperadas devido a óbitos antes do diagnóstico, portanto, essa amostra não representa a totalidade de casos novos. Considerando o prazo para terminar o estudo, a pesquisa teve duração de um ano e meio, porém devido a problemas financeiros e de pessoal da instituição, tivemos restrições para o atendimento de pacientes, impossibilitando uma coleta maior de dados.

Ainda são poucos estudos nessa área e descritores mais precisos sobre este tema dificultam a localização de artigos, podendo não ser detectados pela busca.

Não temos um ponto de corte que estabelece o período ideal para esses intervalos de tempo, então foi usado de acordo com estudos publicados e de acordo com a distribuição dos casos.

Apesar dessas ressalvas, foi um estudo prospectivo, detalhado, com perguntas padronizadas realizadas pela mestranda.

## REFERÊNCIAS

ALVES, P. C. B.; SOUZA, I. M. A. Escolha e avaliação de tratamento para problemas de saúde: considerações sobre o itinerário terapêutico. In: RABELO, M. C. M.; ALVES, P. C. B.; SOUZA, I. M. A. **Experiência de doença e narrativa**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999. p. 125-138. Disponível em: <<https://bit.ly/2uMVPx6>>. Acesso em:

ANDERSEN, B. L.; CACIOPPO, J. T.; ROBERTS, D. C. Delay in seeking a cancer diagnosis: Delay stages and psychophysiological comparison processes. **Ir. J Soc Psychol**, v. 34, n. 1, p. 33-52, Mar. 1995. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lf1hni>>. Acesso em:

AQUINO, R. C. A. de; RODRIGUES M. Acesso e itinerário terapêutico dos pacientes com câncer: Principais dificuldades enfrentadas para este percurso. **Rev. Saúde.Com**, v. 12, n. 1, p. 488-496. Disponível em: <<https://bit.ly/2uD5Yfa>>. Acesso em:

ARAZ, N. C.; GULER E. Delays in diagnosis of childhood cancer in southeastern Turkey and the associated factors. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 32, n. 2, p. 153-163, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2NA3nL5>>. Acesso em:

BAIRATI, I. et al. Women's perceptions of events impeding or facilitating the detection, investigation and treatment of breast câncer. **European Journal of Cancer Care**, v. 15, n. 2, p. 183-193, mai. 2006. Disponível em: <<https://bit.ly/2LyFG5j>>. Acesso em:

BOUZAS, L. F. S. et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 1, p. 22-39, 2010. Disponível em: <<https://bit.ly/2JGhfB6>>. Acesso em:

BROUHA, X. D. et al. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. **Head Neck**, v. 27, n. 11, p. 939-945, Nov. 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2uDHELr>>. Acesso em:

BROUSSELLE, A. et al. Explaining time elapsed prior to cancer diagnosis: patients' perspectives. **BMC Health Serv Res**, v. 17, n. 448, 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/2zWmHAB>>. Acesso em:

BROWN, B. J. et al. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. **Afr Health Sci**, v. 9, n. 4, p. 247-253, 2009. Disponível em: <<https://bit.ly/2LATVXn>>. Acesso em:

BUCKLE, G. C. et al. Factors influencing time to diagnosis and initiation of treatment of endemic Burkitt Lymphoma among children in Uganda and western Kenya: a cross-sectional survey. **Infectious Agents and Cancer**.v. 8, n. 36, 2013. Disponível em: <<https://bit.ly/2uA8hRz>>. Acesso em:

CABRAL, A. L. L. V. et al. Itinerários terapêuticos: o estado da arte da produção científica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 11, p. 4433-4442, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2zRSliP>>. Acesso em:

COPELAN, E. A.; MCGUIRE, E. A. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. **Blood**, v. 85, n. 5, p. 1151-1168, 1995. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lxb0oB>>. Acesso em:

DANG-TAN, T.; FRANCO, E. L. Diagnosis delays in childhood câncer. **Cancer**, v. 110, n. 4, p. 703-713, Aug. 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2LbgK7M>>. Acesso em:

DANG-TAN, T. et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. **Pediatr Blood Cancer**, v. 51, n. 4, p. 468-474, Oct. 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2zTyEH3>>. Acesso em:

DANG-TAN, T. et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. **Int J Cancer**, v. 126, n. 8, p. 1936-1943, Apr. 2010. Disponível em: <<https://bit.ly/2zR6igM>>. Acesso em:

DANTAS, G. K. S. et al. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infante-juvenis. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2mzwenm>>. Acesso em:

DE ANGELIS, C. et al. The Experience in Nicaragua: Childhood Leukemia in Low Income Countries - The Main Cause of Late Diagnosis May Be “Medical Delay”. **International Journal of Pediatrics**, v. 2012, Article ID 129707, fev. 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2Nva550>>. Acesso em:

EHSAN, A.; SHAH, S. A. R.; IBRAHIM, T. Epidemiology of acquired aplastic anaemia in pakistan. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 102, n. 1, p. 102-105, Jan-Mar. 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2myZ5lx>>. Acesso em:

ELLISS-BROOKES, L. et al. Routes to diagnosis for cancer – determining the patient journey using multiple routine data sets. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 8, p. 1220-1226, 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2JClq14>>. Acesso em:

ERTMANN, R. K.; REVENTLOW, S.; SÖDERSTRÖM, M. Is my child sick? Parents’ management of signs of illness and experiences of the medical encounter: Parents of recurrently sick children urge for more cooperation. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 29, n. 1, p. 23-27, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2JDeikM>>. Acesso em:

FAJARDO-GUTIÉRREZ, A. et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with câncer. **Med Pediatr Oncol**, v. 39, n. 1, p. 25-31, jul. 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2O9RsVC>>. Acesso em:

FOLETTTO, E. F. et al. Therapeutic itinerary of colorectal cancer patients treated in the state of Rio Grande do Sul. **J. Coloproctol. (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 91-96, June 2016. Disponível em <<https://bit.ly/2uwsTtR>>. Acesso em: FORBES, L. J. et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. **Br J Cancer**, v. 111, n. 3, p. 581-588, 2014.

FRIESE, C. R. et al. Timeliness and Quality of Diagnostic Care for Medicare Recipients with Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cancer**, v. 117, n. 7, p. 1470-1477, Apr. 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2mspE1U>>. Acesso em:

FUNDATO, C. T. et al. Itinerário Terapêutico de Adolescentes e Adultos Jovens com Osteossarcoma. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 2, p. 197-208, 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2uzQiKZ>>. Acesso em:

HAIMI, M. M et al. Delay in diagnosis of children with cancer: a Retrospective Study of 315 Children, **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 21, n. 1, p. 37-48, 2004. Disponível em: <<https://bit.ly/2uFVvki>>. Acesso em:

HAMERSCHLAK, N. et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America - The LATIN study. **Sao Paulo Med J**, v. 123, n. 3, p. 101-104, 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2mzL9hy>>. Acesso em:

HOFFBRAND, A. V.; P. MOSS, A. H.; PETIT, J. E. **Fundamentos em hematologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

HOWELL, D. A.; SMITH, A. G.; ROMAN, E. Help-seeking behaviour in patients with lymphoma. **Eur J Cancer Care**, v. 17, n. 4, p. 394-403, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2LqOBJu>>. Acesso em:

HOWELL, D. A. et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **BMC Hematology**, v. 13, n. 9, 2013. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lbsibp>>. Acesso em:

HOWELL, D. A. et al. Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma. **Br J Cancer**, v. 113, n. 7, p. 1114-1120, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2LEjreB>>. Acesso em:

HUBBARD, G. et al. Cancer symptom awareness and barriers to medical help seeking in Scottish adolescents: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1117, 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2LAEcrd>>. Acesso em:

JORNAL DO BRASIL. Leucemia: o câncer que afeta as células sanguíneas. **Jornal do Brasil**, Rio de Janeiro, 28 de setembro de 2016. Ciência de Tecnologia. Disponível em: <<https://bit.ly/2LDUtM3>>. Acesso em:

KARIYAWASAN, C. C. et al. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. **Q J Med**, v. 100, n. 10, p. 635-640, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2O1T9UZ>>. Acesso em:

KLEINMAN, A. Concepts and a model for the comparison of medical systems as cultural systems. **Social Science & Medicine. Part B: Medical Anthropology**, v. 12, p. 85-93, 1978.

KLEIN-GELTINK, J. E. et al. Waiting times for cancer care in Canadian children: Impact of distance, clinical, and demographic factors. **Pediatr Blood Cancer**, v. 44, n. 4, p. 318-327, Apr. 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2zRtdbN>>. Acesso em:

KOO, M. M. et al. Symptom Signatures and Diagnostic Timeliness in Cancer Patients: A Review of Current Evidence. **Neoplasia**, v. 20, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://bit.ly/2LbJPQy>>. Acesso em:

KYLE, R. G.; FORBAT, L.; HUBBARD, G. Cancer awareness among adolescents in Britain: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 580, 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2uzN2z8>>. Acesso em:

LINS, M. M. et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 34, n. 7, p. 271-276, 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2NvvXxq>>. Acesso em:

LUZ, G. dos S.; SILVA, M. R. S. da; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 395-400, Ago. 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2uA7jop>>. Acesso em:

MALUF, E. M. C. P. et al. Aplastic anemia in Brazil: Incidence and risk factors. **Am J Hematol**, v. 71, n. 4, p. 268-274, Dec. 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2JHWy7U>>. Acesso em:

MALTA, J. D. S.; SCHALL, V. T.; MODENA, C. M. O momento do diagnóstico e as dificuldades encontradas pelos oncologistas pediátricos no tratamento do câncer em Belo Horizonte. **Rev bras cancerol**, v. 55, n. 1, p. 33-39, 2009. Disponível em: <<https://bit.ly/2LuUMZE>>. Acesso em:

MARTINS, P. V.; IRIART, J. A. B. Itinerários terapêuticos de pacientes com diagnóstico de hanseníase em Salvador, Bahia. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 273-289, 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lcajl8>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

MECHANIC, D.; VOLKART, E. H. Stress, Illness Behavior, and the Sick Role. **American Sociological Review**, v. 26, n. 1, p. 51-58, Feb., 1961. Disponível em: <<https://bit.ly/2LunWlp>>. Acesso em:

MOLASSIOTIS, A. et al. Mapping patients' experiences from initial change in health to cancer diagnosis: a qualitative exploration of patient and system factors mediating this process. **Eur J Cancer Care**, v. 19, n. 1, p. 98-109, jan. 2010. Disponível em: <<https://bit.ly/2JFMCMr>>. Acesso em:



MONTANÉ, E. et al. Epidemiology Of Aplastic Anemia: A Prospective Multicenter Study. **Haematologica**, v. 93, n. 4, p. 518-523, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2mD1LVP>>. Acesso em:

NOOIJER, J. de; LECHNER, L.; VRIES, H. A qualitative study on detecting cancer symptoms and seeking medical help; an application of Andersen's model of total patient delay. **Patient Educ Couns**, v. 42, n. 2, p.145-157, 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2O9DoLU>>. Acesso em:

OBTEL, H. et al. Factors Associated with Delayed Diagnosis of Lymphomas: Experience with Patients from Hematology Centers in Morocco. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 6, p. 1603-1610, Jun. 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/2mswg0e>>. Acesso em:

O'CARROLL, R. E. et al. Psychological factors associated with delay in attending hospital following a myocardial infarction. **J Psychosom Res**, v. 51, n. 4, p. 611-614, 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2LtMYum>>. Acesso em:

PARSONS, T. **The Social System**. Free Press: New York, 1951.

PARSONS, T. The Sick Role and the Role of the Physician Reconsidered. The Milbank Memorial Fund Quarterly. **Health and Society**.v. 53, n. 3, p. 257-278, 1975. Disponível em: <<https://bit.ly/2NxIBMI>>. Acesso em:

PAUL C. et al. Cancer patients' concerns regarding access to cancer care: perceived impact of waiting times along the diagnosis and treatment journey. **European Journal of Cancer Care**, v. 21, n. 3, p. 321-329, 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2Jbli1S>>. Acesso em:

PÉREZ-SALDIVAR, M. L. et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. **BMC Cancer**, v. 11, n. 355, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2LtOQTZ>>. Acesso em:

RABELO, M.C.M.; ALVES, P.C.B.; SOUZA, I.M.A. **Experiência de doença e narrativa** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1999. Disponível em: <<https://bit.ly/2uMVPx6>>. Acesso em:

SAFER, M. A. et al. Determinants of three stages of delay in seeking care at a medical clinic. **Med Care**, v. 17, n. 1, p. 11-29, jan. 1979. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lx1tu6>>. Acesso em:

SCHEINBERG, P. Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave. **Einstein**, v. 9, n. 2, p. 229-235, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2uFeGL7>>. Acesso em:

SHEPHARD, E. A. et al. Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: large primary care case-control studies using electronic records. **Br J Gen Pract**, v. 66, n. 644, p. e182-e188, 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2JJyaDb>>. Acesso em:



SIMONS, G. et al. The pathway to consultation for rheumatoid arthritis: exploring anticipated actions between the onset of symptoms and face-to-face encounter with a healthcare Professional. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 18, n. 285, 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lacbul>>. Acesso em:

STEFAN, D. C., SIEMONSMA, F. Delay and Causes of Delay in the Diagnosis of Childhood Cancer in Africa. **Pediatr Blood Cancer**, v. 56, n. 1, p. 80-85, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2uWxTaH>>. Acesso em:

TRAVASSOS, C.; OLIVEIRA, E. X. G. de; VIACAVA, F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 11, n. 4, p. 975-986, 2006. Disponível em: <<https://bit.ly/2NuyFDb>>. Acesso em:

TRUFELL, D. C. et al. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 1, p. 72-76, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2uzTaHL>>. Acesso em:

WALTER, F. et al. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. **J Health Serv Res Policy**, v. 17, n. 2, p. 110-118, April 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2JHL9VN>>. Acesso em:

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 12 jul. 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2001.

## APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DA PESQUISA

### ANÁLISE DO FLUXO DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE AAS, LMA E LLA, ATÉ A CHEGADA AO HOSPITAL DE CLÍNICAS DO PARANÁ – UFPR

#### 1. IDENTIFICAÇÃO

Número do paciente: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico ( ) **AAS** ( ) **LMA** ( ) **LLA**  
 Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade: \_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Estado civil: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Cor (raça): \_\_\_\_\_  
 Está trabalhando: ( ) Sim ( ) Não Licença saúde: ( ) Sim ( ) Não Estava empregado: ( ) Sim ( ) Não  
 Cidade de origem: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
 Cidade que o encaminhou: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
 Serviço que o encaminhou: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
 Religião \_\_\_\_\_  
 Renda mensal \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: 1 grau completo( ) 1 grau incompleto ( )  
 2 grau completo( ) 2 grau incompleto ( )  
 3 grau completo( ) 3 grau incompleto ( )  
 Data da participação na pesquisa: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Local da entrevista: \_\_\_\_\_  
 CPF: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

#### 2. PRIMEIROS SINAIS E SINTOMAS

Qual foi o primeiro sintoma? \_\_\_\_\_  
 Início dos sintomas \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Sintomas seguintes \_\_\_\_\_  
 Motivo da busca pelo atendimento? \_\_\_\_\_  
 Onde a você estava (localização: escola, trabalho, casa, rua, etc.) \_\_\_\_\_  
 Natureza do serviço procurado: ( ) Particular ( ) Convênio ( ) UBS ( ) Emergência ( ) UPA

#### 3. ATENDIMENTOS SUBSEQUENTES

Data da **primeira** consulta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Local da primeira consulta: \_\_\_\_\_  
 Fez exame de sangue ( ) Não ( ) Sim  
 Data do exame de sangue \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Data dos resultados: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Especialidade do médico \_\_\_\_\_  
 Foi solicitado retorno( ) sim ( ) não  
 Ficou internado( ) sim ( ) não  
 Algum diagnóstico foi realizado ( ) Não ( ) Sim, Qual? \_\_\_\_\_  
 O que o médico disse? \_\_\_\_\_  
 Alguma orientação foi dada? \_\_\_\_\_  
  
 Data da **segunda** consulta \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Local da segunda consulta: \_\_\_\_\_  
 Fez exame de sangue ( ) Não ( ) Sim  
 Data do exame de sangue \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Data dos resultados: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Especialidade do médico \_\_\_\_\_

Foi solicitado retorno( ) sim ( ) não  
 Ficou internado( ) sim ( ) não  
 Algum diagnóstico foi realizado ( ) Não ( ) Sim, Qual? \_\_\_\_\_  
 O que o médico disse? \_\_\_\_\_  
 Alguma orientação foi dada? \_\_\_\_\_

Data da **terceira** consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Local da terceira consulta: \_\_\_\_\_  
 Fez exame de sangue ( ) Não ( ) Sim  
 Data do exame de sangue \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data dos resultados: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Especialidade do médico \_\_\_\_\_  
 Foi solicitado retorno( ) sim ( ) não  
 Ficou internado( ) sim ( ) não  
 Algum diagnóstico foi realizado ( ) Não ( ) Sim, Qual? \_\_\_\_\_  
 O que o médico disse? \_\_\_\_\_  
 Alguma orientação foi dada? \_\_\_\_\_

Data da **quarta** consulta \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Local da quarta consulta: \_\_\_\_\_  
 Fez exame de sangue ( ) Não ( ) Sim  
 Data do exame de sangue: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data dos resultados: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Especialidade do médico: \_\_\_\_\_  
 Foi solicitado retorno( ) sim ( ) não  
 Ficou internado( ) sim ( ) não  
 Algum diagnóstico foi realizado ( ) Não ( ) Sim, Qual? \_\_\_\_\_  
 O que o médico disse? \_\_\_\_\_  
 Alguma orientação foi dada? \_\_\_\_\_

#### 4. INTERNAMENTOS

Esteve internado antes do diagnóstico ( ) Não ( ) Sim No de vezes: \_\_\_\_\_  
 Número de hospitais/consultórios percorridos: \_\_\_\_\_  
 Número de médicos consultados (total): \_\_\_\_\_ Procurou terapias alternativas? ( ) Não ( ) Sim  
 Quais? \_\_\_\_\_

#### 5. DIAGNÓSTICO

Diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da realização do hemograma do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Data da primeira biópsia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data do resultado da biópsia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Local do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Primeira consulta no HC: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Número de transfusões ( ) inúmeras Concen.de hemácias: \_\_ Concen.de plaquetas: \_\_\_\_\_  
 Fez imunossupressão ( ) Não ( ) Sim, Qual? \_\_\_\_\_  
 Fez quimioterapia ( ) Não ( ) Sim  
 Como veio até aqui (ônibus, carro, avião) \_\_\_\_\_  
 Houve demora p/ chegar, pq? \_\_\_\_\_

#### OBSERVAÇÕES

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

PREENCHER O FORMULÁRIO SEMPRE COM CANETA ESFEROGRÁFICA DE TINTA **AZUL**.

## APÊNDICE 2

Aprovação do projeto de pesquisa no CEP

### APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Solange Delazeri, pesquisadora da Universidade Federal do Paraná, estou convidando você diagnosticado com Anemia Aplástica Severa (AAS), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) ou Leucemia Linfóide Aguda (LLA), a participar do estudo intitulado ***Análise do Fluxo de Atendimento de Pacientes com Diagnóstico de Anemia Aplástica Severa (AAS), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e Leucemia Linfóide Aguda (LLA), até a chegada ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR.*** A pesquisa ajudará a conhecer como dá o processo de diagnóstico dessas doenças até o encaminhamento ao Hospital de Clínicas e assim tentar aprimorar o processo diagnóstico, o início do tratamento e consequentemente, a qualidade de vida destes pacientes. O objetivo desta pesquisa é identificar o trajeto de pacientes com diagnóstico de Anemia Aplástica Severa (AAS), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) ou Leucemia Linfóide Aguda (LLA) até a chegada desses no Hospital de Clínicas – UFPR.

Caso você participe da pesquisa, será necessário que você apenas responda um questionário sobre o trajeto percorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico da doença. Haverá um complemento dos dados, com pesquisa em seu prontuário.

Os benefícios esperados com essa pesquisa serão: (1) agilizar e compreender o fluxo de atendimento dos pacientes portadores de Anemia Aplástica Severa (AAS), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e Leucemia Linfóide Aguda (LLA) (2) avaliar o tempo percorrido, desde o início dos sintomas até a chegada ao Hospital de Clínicas – UFPR (3) caracterizar os problemas decorrentes do processo até a chegada ao centro de referência e (4) os benefícios do encaminhamento precoce.

Durante sua entrevista, você poderá apresentar risco de desconforto emocional, frente a situações que já vivenciou, mas que a entrevista poderá ser interrompida a qualquer momento.

A pesquisadora, Enfermeira Solange Delazeri, enfermeira do Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC – UFPR, responsável por este estudo, poderá ser contatada no Ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC-

UFPR, Rua General Carneiro 181, de segunda a sexta-feira das 8:00 as 12:00h, ou pelos telefones (41) 3360- 1017, de segunda a sexta das 7:00 as 13:00h, e (41) 9956-1172 ou e-mail: [solangedelazeri@hotmail.com](mailto:solangedelazeri@hotmail.com), para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041, em horário comercial. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo serão conhecidas pelo Dr Ricardo Pasquini, orientador do estudo e médico do Serviço. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de maneira codificada, para que sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

**Rubricas:**

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal\_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE\_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim.

**Rubricas:**

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_  
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
 TCLE \_\_\_\_\_

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Pesquisadora Solange Delazeri – Enfermeira COREN: 60429

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**ANEXO 1 – LEI Nº 12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012.**

Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início

**A PRESIDENTA DA REPÚBLICA** Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1.º O paciente com neoplasia maligna receberá, gratuitamente, no Sistema Único de Saúde (SUS), todos os tratamentos necessários, na forma desta Lei.

Parágrafo único. A padronização de terapias do câncer, cirúrgicas e clínicas, deverá ser revista e republicada, e atualizada sempre que se fizer necessário, para se adequar ao conhecimento científico e à disponibilidade de novos tratamentos comprovados.

Art. 2.º O paciente com neoplasia maligna tem direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), no prazo de até 60 (sessenta) dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário único.

§ 1.º Para efeito do cumprimento do prazo estipulado no caput, considerar-se-á efetivamente iniciado o primeiro tratamento da neoplasia maligna, com a realização de terapia cirúrgica ou com o início de radioterapia ou de quimioterapia, conforme a necessidade terapêutica do caso.

§ 2.º Os pacientes acometidos por manifestações dolorosas consequentes de neoplasia maligna terão tratamento privilegiado e gratuito, quanto ao acesso às prescrições e dispensação de analgésicos opiáceos ou correlatos.

Art. 3.º O descumprimento desta Lei sujeitará os gestores direta e indiretamente responsáveis às penalidades administrativas.

Art. 4.º Os Estados que apresentarem grandes espaços territoriais sem serviços especializados em oncologia deverão produzir planos regionais de instalação deles, para superar essa situação.

Art. 5.º Esta Lei entra em vigor após decorridos 180 (cento e oitenta) dias de sua publicação oficial.

Brasília, 22 de novembro de 2012; 191.º da Independência e 124.º da República.

DILMA ROUSSEFF  
*José Eduardo Cardozo*



*Alexandre Rocha Santos Padilha*

**ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO ARTIGO PARA REVISTA**

### ANEXO 3 – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA

**Long title:** Acute leukemia and severe aplastic anemia: factors influencing the patient itinerary from the first symptom to admission to arrival at specialized centers in South Brazil

**Short title:** Acute leukemias and severe aplastic anemia: trajectory of patients to a specialized center.

Solange Delazeri<sup>1</sup>, Ricardo Pasquini<sup>2</sup>, Eliane Mara Pereira Cesário Maluf<sup>3</sup>, Anderson da Silva Castro<sup>4</sup>, Ingrid Meireles Gomes<sup>5</sup>

*<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, BR;<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, BR;<sup>3</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, BR;<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, BR;<sup>5</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, BR.*

E-mail: [soldelazeri@gmail.com](mailto:soldelazeri@gmail.com)

Nothing to disclose.

All authors report no disclosures.

This paper has not been submitted elsewhere.

#### **Contributions:**

**Solange Delazeri:** Conception and design; analysis and interpretation of data.

**Ricardo Pasquini:** Interpretation of data.

**Eliane Mara Pereira Cesário Maluf:** Literature review.

**Anderson da Silva Castro:** Drafting the article and making critical revisions to important intellectual content.

**Ingrid Meireles Gomes:** Statistical analysis and results.

**ABSTRACT**

Background: Early diagnosis of hematological illnesses is fundamental for successful treatment and reduction in mortality rates for most diseases. Patient therapeutic itinerary studies are important instruments to understand the patients' needs when they are searching for assistance. Objective: This study was conducted to obtain a better understanding of the therapeutic itinerary of acute leukemia and severe aplastic anemia patients before admission to onco-hematology specialized centers. Methods: Data were collected through transversal and prospective studies on 50 patients; among them, 21 had acute myeloid leukemia; 10 had acute lymphoblast leukemia; and 19 had severe aplastic anemia. Results: The time median interval for searching for help was 7 (0–158) days; the diagnosis interval was 14 (0–390) days; and the pre-treatment interval was 2 (-71–783) days. Diagnosis delay was related to the disease type and to patient dwellings, whereas age, sex, income, and symptoms showed no influence on the therapeutic itinerary. Conclusion: understanding the factors that influence diagnosis delays may lead to reductions in such delays and help with the formulation of effective public policy strategies to improve specialized hematology service access.

**Keywords:** acute myeloid leukemia; acute lymphoid leukemia; severe aplastic anemia; early diagnosis; delay

## Introduction

Early diagnosis is fundamental for successful treatment and reduction of morbidity–mortality rates associated with most diseases (DANG-TAN and FRANCO, 2007; DANG-TAN et al., 2010; STEFAN and SIEMONSMA, 2011; DE ANGELIS et al., 2012; PAUL et al., 2012). Some hematological diseases, such as acute leukemias (AL) and severe aplastic anemia (SAA), when not treated early, can become more severe and lead to complications such as infections, associated diseases, and hemorrhaging. ALs are classified as lymphoid (ALL) and myeloid (AML), and their incidence in Brazil is 4 to 5 in 100,000 people (HAMERSCHLAK et al., 2005). In contrast, SAA shows a low incidence and considerable variation throughout the world (MONTANÉ et al., 2008); in five Brazilian states, the average incidence was 2.7 cases/one million people, and the State of Paraná showed 2.4 cases/one million people (MALUF et al., 2002).

Although such diseases may remain indolent for months in some cases, most of the cases follow a pathway measured in days. A combination of several factors connected to the health system, such as a lack of knowledge about the patient's symptoms and disease complexity, may lead to delayed diagnosis. Thus, identifying these factors may help to reduce the diagnosis time and referral time for hospital admission, which would increase the chances of the patient's survival (OBTEL et al., 2017; HOWELL et al., 2013).

In Brazil, we found only one study on diagnosis delays; it was concerning childhood leukemia and was conducted by Lins et al. (2012). We did not find any studies on SAA. Hence, we proposed the present study with the aim of understanding the therapeutic itinerary of AML, ALL, and SAA patients before they arrive at the hematology treatment center.

## Materials and Methods

Our study involved transversal, descriptive, and prospective research, and was conducted at the Transplant, Oncology, and Hematology Unit, as well as at the High Risk Chemotherapy Unit of the Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) (*Paraná Federal University Clinic Hospital*), which conducts hematological disease treatment and hematopoietic stem cell transplants, mainly for patients with SAA and Fanconi anemia. Between February 2016 and August 2017,

237 adult female and male patients were seen in the aforementioned assistance units, and among them, 182 were diagnosed with SAA and 55 with AL; 55 patients were according to the following inclusion criteria: the patient must be over 18 years old, with a positive diagnosis for the disease, and have not previously undergone early treatment for the disease. Some other patients were excluded, namely, two of them for supplying imprecise information, one for not having a requisite clinical condition for participation, one for not accepting the treatment, and one for death. Thus, the final sample included 50 patients.

Data were collected through structured interviews with a prepared script, which was complemented by investigations of patient records. The therapeutic itinerary included the following aspects: identification of the patient itinerary from the first signals and symptoms until his or her arrival at the specialized hematology center (CHC-UFPR); socio-demographic data (age, sex, marital status, education level, individual income, and dwelling type); clinical data (first symptoms, medical consultation sequence, diagnosis place, and date); and professional health data (services used and service forwarding to admission).

To determine the intervals and carry out the analysis, we chose to follow the ANDERSEN et al. (1995) model, which has been described by WALTER et al. (2012) as follows: *help seeking interval*, which comprises the time interval of the days between the start of symptoms to the first medical appointment and is classified into the categories of <10 days or  $\geq 10$  days; *diagnosis interval*, which comprises the time in days between the first medical appointment and diagnosis and is classified into the categories of < 30 days or  $\geq 30$  days; *pre-treatment interval*, which comprises the time interval between diagnosis and patient arrival at CHC-UFPR and is classified into the categories of < 30 days or  $\geq 30$  days. We opted to apply this model because of the nature of the evolution of symptoms, which may be variable in time, and thus this approach enabled a more accurate analysis. With the aim of assessing whether the clinical condition affects diagnosis and early treatment, we used the classification criteria according to the first symptoms. Patients were separated into the following three different categories: (1) asymptomatic ones, which included patients identified incidentally and those showing co-morbidity; (2) those without signals and hematological disease suggestive symptoms; and (3) those having suggestive signals and symptoms of hematological disease. The asymptomatic category was

incorporated into category 2 after the first medical appointment, given that from the moment alterations were detected in the patient's blood exams, they were considered to be at the first clinical manifestation of the disease.

Data analysis was performed using quantitative and categorical variables; comparative data for the groups quantitative variables were analyzed through the Mann–Whitney non-parametric test (two groups) or Kruskal–Wallis non-parametric test (three groups), and categorical variables were analyzed through the Fisher exact test or chi-squared test. Data were analyzed with the IBM SPSS Statistics v.20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) computer program.

The present study adhered to ethical principles guiding research involving human beings, pursuant to the Helsinki Declaration and Resolution № 466/12 approved by the *Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Human Being Research Ethics)* of CHC-UFPR, under number CAEE-52513116.4.0000.0096.

## Results

Among the 50 patients studied, 21 (42%) were diagnosed with AML, 10 (20%) with ALL, and 19 (38%) with SAA. As shown in TABLES 1 and 2, the average age of the patients was 34 years old (18–64), 29 were men, and 21 were women; most of them were from Curitiba (42%), had graduated from high school (42%), and were earning an individual income (66%). A total of 14% were asymptomatic without hematological disease suggestive signals and symptoms, and among them, 64% mainly showed weakness (25%), fatigue (15.6%), and throat infection (12.4%); 22% were diagnosed as having hematological disease suggestive signals and symptoms, mainly ecchymosis (54.5%).

The median help seeking interval time was seven (0–158) days, the median diagnosis interval was 14 (0–390) days, and the median pre-treatment interval was 2 (71–783) days (TABLE 3). It is important to mention that 20 (40%) patients were diagnosed 10 days, and 6 patients (12%) were diagnosed 100 days, after the first medical appointment. After diagnosis, 35 (70%) patients were forwarded to the specialized hematology center within 10 days, and 100% of the AL patients were forwarded to the specialized hematology center within 30 days; however, only 58% of the SAA patients were forwarded in the same period of time (TABLE 4).

With regard to age, sex, education level, income, and initial symptoms, we did not find any significant associations among such data and the diagnosis delays and forwarding. The diagnosis time median for residents of Curitiba, in the State of Paraná, was 5.5 days, while in the other states it was 63 days, with a variation range of 0–390 days; among the Curitiba patients, around 77% arrived at the specialized hematology center before 30 days, while for 57.1% of the other states' patients, it took them over 30 days after diagnosis to arrive at the specialized hematology center.

With respect to the help seeking interval, 61% (16) of the AL patients and 41.2% (07) of the SAA patients looked for help within 10 days from the first symptoms. The diagnosis interval was < 30 days for 83.9% (26) of the AL patients and 36.8% (07) of the SAA patients, while the pre-treatment interval was < 30 days for 100% (31) of the AL patients and 57.9% (11) of the SAA patients (TABLE 4).

Concerning the previous itinerary to a specialized hematology center, 34 (68%) patients needed a hospital admission, and among them, four needed admission to an Intensive Care Unit; 28 (56%) patients were assisted by hematologists only at the HC (Hospital de Clinicas, (*Clinic Hospital*)). With respect to the number of doctors the patients visited, 54% visited up to three doctors with a variation of one to seven appointments. With regard to the number of medical appointments, forwarding time ( $\leq 3$  and  $> 4$ ) was 38 and 37 days, respectively. We should note that return visits were not computed. Generally, when looking for the first medical care opportunity, patients go to emergency care units, as was the case with 20 patients (40%), and this was where most of the diagnoses were made ( $n = 25$ ; 50%). At the first medical appointment, doctors did not suspect that 30 (60%) patients had hematological diseases, but in 19 (38%) patients, they suspected they had problems related to bone marrow functioning. In only one case (2%) was an immediate diagnosis made; thus, one day was the shortest period of time for a diagnosis.

## **Discussion**

The obtained results suggest that nearness to a specialized hematology center was the most important determining factor for a reduced therapeutic itinerary, and this factor made the AL diagnosis time considerably shorter compared to the



SAA diagnosis time among the patients studied. Nevertheless, against all expectations, initial symptomatology did not reduce the diagnosis and forwarding time. Depending on the way the clinical outcome is expressed by the time variable, i.e., analyzed as continuous or dichotomous (above or below 30 days), there was no significant relation with symptomatology.

When analyzing the help-seeking interval, we noticed that most of the patients with and without symptoms suggesting hematologic disease looked for health assistance in less than a 10 day period of time. FORBES et al. (2014) showed similar results and highlighted that the presence of signals as bleeding or others do not interfere in the probability of looking for medical care earlier. Comparatively, DANG-TAN et al. (2010) found an 8 day-time median when studying the determinant factors for leukemia and lymphoma diagnosis delays in England, and DE ANGELIS et al. (2012) found similar times (5–7 days), in which they also considered that patients were responsible for the delays. On the other hand, HOWELL et al. (2013) found 41 (17–85) and 32.5 (17–64) day-time medians for AML and ALL, respectively.

The time to seek care varied greatly among these studies, and this aforementioned discrepancy is justified by the great diversity of symptoms without indicators showing specifically malignant or highly severe hematological disease (HOWELL et al., 2013). The time variation suggests that patient assessments are subjective and may be influenced by socio-cultural factors, alternative treatments, difficulties in accessing the health system, life experience, and/or the way each patient values life.

When seeking medical assistance for the first time, patients mostly went to emergency care units where they were also diagnosed, which is understandable given that in such units, they do not need to make an appointment, and collection for laboratory exams and results are provided promptly. Moreover, those health units provide access to specialized centers without needing to go through bureaucratic hurdles. In our health system, the patients may freely choose the place to get assistance without needing a previous appointment with a general practitioner, as is the case in the United Kingdom and Canada.

Diagnosis interval analysis showed that patients living near a specialized hematology center were diagnosed in a shorter period of time. DANG-TAN et al. (2010) stated there is evidence that for urban area patients, there is a higher risk of

diagnosis delay, although they did not find statistically significant results in their children and teenager leukemia and lymphoma study in Canada. LINS et al. (2012) conducted an AL children study in Pernambuco and inferred that if the first appointment place is farther than 100 kms from the patient dwelling there is a longer diagnosis delay.

The AL patients (83.9%) were diagnosed earlier (before 30 days) than the SAA patients (36.8%), and the specific disease symptomatology did not influence the diagnosis time. FORBES et al. (2014) conducted a study on the delay risks when there are symptoms of different types of cancer and found similar results in England. HOWELL et al. (2013) noted that patients with severe symptomatology visit doctors more frequently.

Our study determined that the symptoms most commonly reported might be suggestive of other non-malignant diseases and thus represent a confounding factor, although those symptoms could lead the doctor to prescribe further exams that may result in diagnosis or forwarding to a specialist. SHEPHARD et al. (2016), who studied chronic and acute leukemia in the United Kingdom, suggested requesting blood tests for fatigue and bleeding signals if those were persistent. The SAA patient diagnosis delay is particularly alarming since a large portion of them undergo hematopoietic stem cell transplantations and the amount of transfusions is related to possible post-transplant complications.

In the pre-treatment interval period, over 77% of AL patients were seen by doctors in 30 days; however, only 21% received an SAA diagnosis. Studies that assessed the forwarding time of hematological cancer patients found similar results showing AL patients are diagnosed and forwarded in a shorter period of time than other disease patients (DANG-TAN and FRANCO, 2007; JAMES et al., 2009; DANG-TAN et al., 2010; DE ANGELIS et al., 2012; HOWELL et al., 2013). Apparently, the shortness of time from the first visit to forwarding depends on how much the doctor knows about the health system procedures. Also, the patient's initiative to look for answers was an important factor leading to shorter intervals.

Although we do not know whether early diagnosis of the studied diseases is predictive of better results, we already know that the sooner a diagnosis is made, the lesser are the inherent disease complications and treatment sequels the patient will have. Additionally, the costs will be lower.

Recently, several studies on malignant children hematological diseases have been conducted; however, the same results cannot be applied to the adult population. Research on AL diagnosis delays has been rare in Brazil as well as throughout the world. Importantly, we could not find studies on SAA diagnosis times.

Information on the factors that influence diagnosis delays for the aforementioned diseases may be useful for the development of public policies with effective strategies to enhance specialized health service access. Adequately understanding such factors may also help to encourage strategic health and health education programs aimed at recognizing the hematological disease warning signals and symptoms sooner, thus leading to quicker diagnoses and more adequate treatment that improves the health service quality.

## **Conclusion**

The present study is the first one investigating time intervals for AL and SAA adult patients forwarded to specialized health services in Brazil. Although the study was limited by restrictions to only one specialized health unit, we believe the results are important for several services that provide health-related assistance to patients with the aforementioned diseases. The results also showed that the disease type and patient dwelling place seem to be associated with diagnosis delays, while age, sex, income and symptomatology do not have an influence on the diagnosis time and forwarding time to a specialized service. We would like to highlight the relevance of continuous medical education programs on the symptomatology of those rare incidence diseases to improve their clinical suspicion, thus reducing deaths before correct diagnosis and possible treatment. At the same time, we would like to highlight the importance of offering equal quality health services everywhere to provide the equity established by the SUS, Sistema Único de Saúde (*National Health System*), as its main principle.

Better knowledge of the factors affecting early diagnosis of hematological diseases may lead to reductions in diagnosis delays. Thus, it is necessary to conduct further similar studies to build a comprehensive panorama of diagnosis delays in our country and to investigate other possible delay determinants, which could not be identified in the present study, as well as to assimilate regional environmental and cultural differences in countries as large as Brazil.

## References

1. DANG-TAN, T.; FRANCO, E. L. Diagnosis delays in childhood cancer. **Cancer**, v. 110, n. 4, p. 703-713, 2007.
2. DANG-TAN, T. et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. **Int J Cancer**, v. 126, n. 8, p. 1936–1943, 2010.
3. STEFAN, D. C.; SIEMONSMA, F. Delay and causes of delay in the diagnosis of childhood cancer in Africa. **Pediatr Blood Cancer**, v. 56, n. 1, p. 80–85, 2011.
4. DE ANGELIS, C. et al. The experience in Nicaragua: Childhood leukemia in low income countries - The main cause of late diagnosis may be “medical delay”. **Int J Pediatrics**, v. 2012, Article ID 129707, 2012.
5. PAUL C. et al. Cancer patients’ concerns regarding access to cancer care: perceived impact of waiting times along the diagnosis and treatment journey. **Eur J Cancer Care**, v. 21, n. 3, p. 321–329, 2012.
6. HAMERSCHLAK, N. et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America - The LATIN study. **Sao Paulo Med J**, v. 123, n. 3, p. 101–104, 2005.
7. MONTANÉ, E. et al. Epidemiology of aplastic anemia: A prospective multicenter study. **Haematologica**, v. 93, n. 4, p. 518–523, 2008.
8. MALUF, E. M. C. P. et al. Aplastic anemia in Brazil: Incidence and risk factors. **Am J Hematol**, v. 71, n. 4, p. 268–274, 2002.
9. OBTEL, H. et al. Factors associated with delayed diagnosis of lymphomas: Experience with patients from hematology centers in Morocco. **Asian Pacific J Cancer Prevention**, v. 18, n. 6, p. 1603–1610, 2017.
10. HOWELL, D. A. et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **BMC Blood Disorders**, v. 13, Article. 9, 2013.
11. LINS, M. M. et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbidity-mortality in children in Pernambuco, Brazil. **J Pediatric Hematology/Oncology**, v. 34, n. 7, p. 271-276, 2012.

12. ANDERSEN, B. L.; CACIOPPO, J. T.; ROBERTS, D. C. Delay in seeking a cancer diagnosis: Delay stages and psychophysiological comparison processes. **Ir J Soc Psychol**, v. 34, n. 1, p. 33–52, 1995.
13. WALTER, F. et al. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. **J Health Serv Res Policy**, v. 17, n. 2, p. 110–118, 2012.
14. FORBES, L. J. et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. **Br J Cancer**, v. 111, n. 3, p. 581–588, 2014.
15. SHEPHARD, E. A. et al. Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: large primary care case-control studies using electronic records. **Br J Gen Pract**, v. 66, n. 644, p. e182–e188, 2016.
16. BROWN, B. J. et al. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. **Afr Health Sci**, v. 9, n. 4, p. 247–253, 2009.

**Table 1 – SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS**

<b>Characteristics</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age*</b> (median=34 years old)		
<b>Sex</b>		
Male	29	58
Female	21	42
<b>Origin</b>		
Curitiba	21	42
Curitiba Metropolitan Region	9	18
Other regions of Paraná	13	26
Other states	7	14
<b>Education</b>		
Elementary school	18	36
High school	21	42
Higher education	11	22
<b>Income</b>		
No income	17	34
Up to 1500	21	42
> 1501	12	24

**NOTE:** \*Age - Adult population

**SOURCE:** The author (2018)

**Table 2 – FIRST CLINICAL CHARACTERISTICS OF AL AND SAA PATIENTS**

<b>FIRST SYMPTOMATOLOGY</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Asymptomatic (category 1)</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
Diagnosis through routine examination	4	57
Co-morbidity diagnosis	3	43
<b>Without and with suggestive hematological disease symptoms (category 2)</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
Weakness	8	25
Fatigue	5	15.6
Throat ache	4	12.4
Nausea and vomit	3	9.2
Headache	3	9.2
Faint	2	6.2
Paleness	1	3.2
Dizziness	1	3.2
Lumbar pain	1	3.2
Cervical nodule	1	3.2
Oral cavity lesion	1	3.2
MI thrombosis	1	3.2
Diplopia	1	3.2
<b>Hematological disease suggestive signals and symptoms (category 3)</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
Ecchymosis	6	54.5
Gingival hemorrhage	3	27.3
Petechiae	1	9.1
Epistaxis	1	9.1

**NOTE:** Clinical manifestations may happen simultaneously in the study patients

**SOURCE:** The author (2018)

**Table 3 – TIME INTERVAL BETWEEN FIRST SYMPTOMS, VISITS, DIAGNOSIS, AND CHC-UFPR ASSISTANCE**

Time interval	Classification	n**	%	Median (min–max) (days)
<b>First symptoms and 1<sup>a</sup> visit *</b>	< 10	23	53.5	7 (0–158)
	≥ 10	20	46.5	
<b>1<sup>a</sup> visit and diagnosis</b>	< 30	33	66	14 (0–390)
	≥ 30	17	34	
<b>Diagnosis and admission to CHC</b>	< 30	42	84	2 (-71–783)
	≥ 30	8	16	

**NOTE:** \*Data for 43 patients were analyzed

\*\*Fisher exact test or Chi-squared test  $p < 0.05$

**SOURCE:** The author (2018)



**Table 4 – TIME INTERVAL BETWEEN FIRST SYMPTOMS AND CHC-UFPR ASSISTANCE**

Time interval	Classification	n**	%	Median (min–max) (days)
<b>First symptoms and e 1ª visit *</b>				
<b>SAA</b>	< 10	7	41.2	13 (0–158)
	≥ 10	10	58.8	
<b>AL</b>	< 10	16	61.5	5 (0–115)
	≥ 10	10	38.5	
<b>1ª visit and diagnosis</b>				
<b>SAA</b>	< 30	7	36.8	39 (2–390)
	≥ 30	12	63.2	
<b>AL</b>	< 30	26	83.9	11 (0–191)
	≥ 30	5	16.1	
<b>Diagnosis and admission to CHC</b>				
<b>SAA</b>	< 30	11	57.9	18 (-71–783)
	≥ 30	8	42.1	
<b>AL</b>	< 30	31	100	1 (-23–16)
	≥ 30	0	0	

**NOTE:** SAA: severe aplastic anemia

AL: acute leukemias

\*were excluded asymptomatic (7)

\*\*Fisher exact test or Chi-squared test  $p < 0.05$

**SOURCE:** The author (2018)