

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – PIBIC

**RETARDO DIAGNÓSTICO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

RAÍLA SOARES DE ASSIS

RECIFE

AGOSTO, 2018

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – PIBIC

RETARDO DIAGNÓSTICO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Artigo científico apresentado ao Comitê Institucional de Iniciação Científica do IMIP como relatório final do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica PIBIC CNPq/IMIP2017-2018.

Bolsista: Raíla Soares de Assis

Orientador: Prof. Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello

RECIFE

AGOSTO, 2018

Maria Júlia Gonçalves de Mello (Orientadora)

Docente e pesquisadora da pós-graduação IMIP; tutorado curso de Medicina FPS
Rua dos Coelhos, 300 – Recife – PE
email: mjuliagmello@gmail.com
Telefone: (81)98739-3427

Raíla Soares de Assis (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica)

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
email: raila.soares@gmail.com
Telefone: (81)98775-1995

Thais Ribeiro Costa Carvalho (Colaboradora)

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
email: thaisrccarvalho@gmail.com
Telefone: (81)99451-1408

Mariana Araújo Pereira (Colaboradora)

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
email: mariana.araujo093@gmail.com
Telefone: (81)99636-4811

Pedro Arturo Bismara Carneiro Santos (Colaborador)

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
email: pedrobismara@gmail.com
Telefone: (81)99975-2042

Mecneide Mendes Lins (Co-orientadora)

Oncologista Pediátrica, IMIP. Doutora em oncologia - INCA
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP
Rua dos Coelhos, 300 – Recife – PE
email: mecneide.mendes@gmail.com
Telefone: (81)98835-0444

Ivanna Sheila Botelho da Silva (Co-orientadora)

Oncologista Pediátrica, IMIP.
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP
Rua dos Coelhos, 300 – Recife – PE
email: ivannasilva71@gmail.com
Telefone: (81)98609-2516

RETARDO DIAGNÓSTICO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Autores:

Raíla Soares de Assis¹, Pedro Arturo Bismara Carneiro Santos², Thais Ribeiro Costa Carvalho², Mariana Araújo Pereira², Mecneide Mendes Lins³, Ivanna Sheila Botelho da Silva³, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁴.

¹ Bolsista de iniciação científica, acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. e-mail: raila.soares@gmail.com

² Colaborador da iniciação científica, acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. e-mail: pedrobismara@gmail.com

² Colaboradora da iniciação científica, acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. e-mail: thaisrccarvalho@gmail.com

² Colaboradora da iniciação científica, acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. e-mail: mariana.araujo093@gmail.com

³ Co-orientadora, oncologista Pediátrica do IMIP. Doutora em Oncologia, DINTER INCA/IMIP. e-mail: mecneide.mendes@gmail.com

³ Co-orientadora. Médica Oncologista Pediátrica, Especialista em Tumores do Sistema Nervoso Central, IMIP. e-mail: ivannasilva71@gmail.com

⁴ Orientadora. Docente pesquisadora da pós-graduação do IMIP. Doutora em Medicina Tropical, UFPE. e-mail: mjuliagmello@gmail.com

Instituição: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP.

Fonte de auxílio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

RESUMO

Objetivos: determinar o intervalo de tempo sintomático pré-diagnóstico (ISP) de pacientes pediátricos com tumor de sistema nervoso central (SNC), identificando os fatores associados ao retardo diagnóstico e seu impacto na sobrevida global. **Métodos:** coorte retrospectiva envolvendo pacientes de 0 a 19 anos, diagnosticados com tumor de SNC admitidos na Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014. Foram excluídos pacientes diagnosticados por rastreamento/recidiva tumoral e aqueles inicialmente admitidos em outra instituição. Foi considerado retardo diagnóstico quando ISP igual ou maior à mediana obtida. Os dados foram extraídos de prontuários médicos e analisados no programa *Stata 12.1* através do modelo de regressão de Cox. **Resultados:** dos 110 pacientes, a mediana do ISP foi 66,5 dias. Na análise multivariada, retardo diagnóstico foi associado à idade igual ou maior a 4 anos ($p=0,017$), topografia supratentorial ($p=0,036$) e tumores de baixo grau ($p=0,036$). O retardo diagnóstico não modificou a sobrevida global (log-rank $p=0,06$). **Conclusões:** o intervalo de tempo sintomático pré-diagnóstico neste estudo foi considerado prolongado, supondo-se que as características biológicas dos tumores tenham maior influência sobre o tempo de apresentação clínica da doença e consequente sobrevida.

Palavras-chave: neoplasias do sistema nervoso central, retardo no diagnóstico, pediatria.

ABSTRACT

Objectives: to determine the pre-diagnostic symptomatic interval (PSI) of pediatric patients with central nervous system (CNS) tumor, identifying the factors associated with delayed diagnosis (DD) and its impact on overall survival (OS). **Methods:** a retrospective cohort with patients aged 0 to 19 years, diagnosed with CNS tumor and admitted to Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) between January 2010 and December 2014. Patients diagnosed by screening/recurrence and those initially admitted to another institution were excluded. Data were extracted from medical records and analyzed in the *Stata 12.1* program using the Cox regression model. **Results:** out of 110 patients, the median PSI was 66.5 days. It was considered DD when PSI was equal or greater than the median obtained. In the multivariate analysis, DD was associated to age equal to or greater than 4 years ($p=0.017$), supratentorial topography ($p=0.036$) and low grade tumors ($p=0.036$). DD did not impact on the OS (log-rank $p=0,06$). **Conclusions:** the pre-diagnostic symptomatic interval in this study was considered to be prolonged, assuming that the biological characteristics of the tumors may have a greater influence on the time of clinical presentation of the disease and consequently on the ISP and OS.

Keywords: central nervous system tumors, delayed diagnosis, children.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 150 mil crianças ao redor do mundo são diagnosticadas com câncer a cada ano. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou cerca de 12.500 casos novos diagnosticados para o biênio 2018-2019, com maiores números para as regiões Sudeste e Nordeste. Apesar de considerada uma doença rara, corresponde à segunda maior causa de morte de crianças em países desenvolvidos, destacando a importância de seu diagnóstico e manejo adequado^{1,2}.

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) constituem o maior grupo de neoplasias sólidas pediátricas no mundo, apresentando-se como massas que acometem áreas do encéfalo, os intracranianos, e da medula espinhal. Nos países em desenvolvimento, que inclui o Brasil, é o terceiro mais frequente quando comparado a todos os tipos de câncer nessa faixa etária, sendo precedido apenas das leucemias e dos linfomas^{1,3}.

Os tumores intracranianos são classificados topograficamente em supra e infratentoriais, predominando os localizados em fossa posterior no contexto pediátrico. Os gliomas de baixo grau, principais representantes dos tumores de SNC, englobam sobretudo os astrocitomas pilocíticos, tipo histológico mais frequente. A apresentação clínica é pouco específica e varia conforme localização, tipo histológico, taxa de crescimento tumoral (grau) e idade da criança, contribuindo para um atraso no diagnóstico, que depende ainda da disponibilidade de exames de imagem^{2,4,5}.

O intervalo sintomático pré-diagnóstico (ISP) corresponde ao período desde o início dos sinais e sintomas até o diagnóstico radiológico por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), sendo composto por duas

partes: a primeira, do início dos sintomas até o primeiro atendimento médico, e a segunda, do primeiro atendimento médico até o diagnóstico. O ISP para tumores do SNC é um dos maiores dentre todos os tipos de câncer pediátrico. Esse intervalo de tempo prolongado tem sido associado, de maneira geral, aos tumores de baixo grau e aos adolescentes, sem influência sobre a sobrevida global. Supõe-se que as características biológicas dos tumores apresentam maior importância sobre o tempo até o diagnóstico, e que o atraso deste acarretaria maior morbidade que mortalidade por permitirem a chegada dos pacientes no hospital terciário em estágio avançado da doença^{5,7,8,9}.

Diversos estudos, principalmente em países desenvolvidos, têm analisado o ISP para tumores de SNC e sua associação com as características biológicas, clínicas e sociodemográficas. O objetivo desse estudo foi determinar o intervalo de tempo sintomático pré-diagnóstico de crianças e adolescentes com tumor de SNC, visando analisar a influência de fatores biológicos, clínicos e sociodemográficos no tempo e o impacto deste na sobrevida global dessas crianças.

MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional do tipo coorte retrospectivo envolvendo pacientes de 0 a 19 anos diagnosticados com tumor primário de sistema nervoso central e admitidos no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, na unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Foram excluídos os pacientes diagnosticados incidentalmente ou por rastreamento, bem como os que foram inicialmente admitidos para início de tratamento em outra instituição, ou cujo tumor tenha sido diagnosticado como recidiva.

A coleta dos dados foi realizada por meio de formulário de pesquisa específico, a partir dos registros disponíveis em prontuários médicos. Foram obtidos dados referentes à idade do paciente ao diagnóstico, sexo, município de procedência (cálculo da distância em quilômetros até o município do hospital de referência), tipo e localização do tumor e manifestações clínicas iniciais. O desfecho primário foi o retardo do diagnóstico considerado quando o ISP foi maior que a mediana observada no estudo e o desfecho secundário foi o óbito para o cálculo da sobrevida.

Para análise, a idade foi categorizada em dois grupos (≥ 4 anos e < 4 anos), bem como a distância entre o município de procedência e do hospital de referência (≥ 100 Km e < 100 Km). A classificação dos tumores em relação ao grau (alto ou baixo) foi realizada conforme atualização da OMS de 2016. Os intervalos de tempo que marcam a linha do tempo do início dos sintomas até o diagnóstico foram calculados a partir das datas registradas nos formulários e assim determinados:

- ISP: compreende o tempo decorrido desde a percepção dos primeiros sinais e sintomas até o diagnóstico, correspondendo à soma do intervalo do paciente ou dos pais com o intervalo do médico.
- Atraso do paciente ou dos pais: tempo decorrido desde a percepção dos primeiros sinais e sintomas pelo paciente ou pelos pais até o primeiro atendimento médico;
- Atraso do profissional médico: tempo decorrido desde o primeiro atendimento médico até o diagnóstico por exame de imagem.

Os dados coletados foram digitados em banco específico no programa *Microsoft Excel* em dupla entrada e posteriormente transferidos para o programa *Stata 12.1* para análise estatística. Inicialmente, foi realizada a análise descritiva através de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central para

as variáveis contínuas. Para testar a associação entre as variáveis independentes (preditoras) e a dependente (retardo diagnóstico), foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. Para a análise multivariada das características biológicas, clínicas e sociodemográficas em relação ao retardo diagnóstico, foram consideradas as variáveis com $p < 0,20$ resultante da análise univariada. Os pacientes com tumor de medula espinhal ($n=4$) foram excluídos desta análise.

A sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo desde a data do diagnóstico até a data de óbito ou de último contato. As distribuições de sobrevida foram estimadas pelo método Kaplan-Meier e o teste log-rank foi utilizado para comparar as distribuições de sobrevida de acordo com o retardo diagnóstico. O nível de significância para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$).

Este estudo atendeu aos princípios da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos e do Conselho Nacional de Saúde de acordo com portaria 466/12. Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido e do termo de assentimento e o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Pernambucana de Saúde (CAAE - 61973916.8.0000.5569).

RESULTADOS

Dos 158 pacientes elegíveis para este estudo, foram excluídos dois por diagnóstico de recidiva de tumor; quatro por diagnóstico por rastreamento sistemático por exame de imagem; e um por admissão e tratamento inicial em outro serviço. Por falta de dados nos prontuários clínicos foram considerados como perdas 48 pacientes. A amostra foi então constituída de 110 pacientes.

O ISP avaliado apresentou uma mediana de 66,5 dias, com valores mínimo e máximo de 2 e 1478 dias respectivamente. Para os tumores de medula espinhal ($n = 4$),

a mediana do ISP foi de 174 dias, variando entre 16 e 547. A média de idade ao diagnóstico dos 110 pacientes foi 7,2 anos (DP = 4,4), com mediana de 7 anos, variando entre 0 a 17. A maioria dos pacientes (55,5%) foi do sexo masculino, com uma relação de 1,2 menino para 1 menina (1,2:1).

Idade, sexo e distância ≥ 100 km até o hospital terciário não foram significativamente associadas ao retardo diagnóstico na análise univariada, representada na tabela 1. Os meduloblastomas (14,6%) apresentaram maior risco de retardo diagnóstico quando comparados aos gliomas de baixo grau (26,4%), tipo mais frequente dos tumores diagnosticados. Não houve relação entre a localização do tumor e o retardo diagnóstico, sendo a maioria em região supratentorial (49,1%). Por outro lado, os tumores classificados como de baixo grau (70%) apresentaram maior risco de retardo diagnóstico que os de alto grau, exceto os meduloblastomas.

Cefaleia foi a manifestação clínica inicial mais frequente (71%), seguida por vômitos (60,9%) e alterações de marcha e equilíbrio (57,3%). Vômitos e cefaleia estavam associados em 54,5% dos casos. Outras manifestações menos relatadas incluíam mudança de comportamento, irritabilidade, perda ponderal, febre e torcicolo. Nenhuma manifestação clínica inicial apresentou associação significativa com o retardo diagnóstico (tabela 2) na bivariada.

Os resultados obtidos através da análise multivariada estão descritos na tabela 3. Houve associação estatisticamente significativa entre idade ao diagnóstico ≥ 4 anos ($p=0,017$), topografia supratentorial ($p=0,016$) e baixo grau do tumor ($p=0,036$) com o maior risco de ocorrência de retardo diagnóstico.

Em aproximadamente 8,5 anos de observação, a sobrevida global foi 66,5% (CI 95%: 0,5-0,8), com óbito de 26,3% dos 110 pacientes. A SG foi comparada entre os pacientes com e sem retardo diagnóstico, sendo de 80,0% (CI 95%: 0,3-0,7) e 54,9%

(CI 95%: 0,6-0,9) respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (log-rank $p = 0,062$).

DISCUSSÃO

O tempo até o diagnóstico de tumores pediátricos tem sido descrito mundialmente, com resultados variáveis conforme o tipo de câncer abordado. Em geral, esses intervalos de tempo até o diagnóstico são mais longos para tumores de SNC³. Não existe um consenso sobre o ponto de corte para ser considerado um retardo diagnóstico neste grupo, em que as medianas do ISP variam entre 20 e 230 dias^{10,11}. Quando comparado com demais tipos de tumor, este tempo variável pode ser atribuído ao aparecimento tardio de manifestações clínicas mais específicas que motivem o encaminhamento para atendimento médico especializado.

Um estudo descritivo por Pinho et al foi publicado no Brasil demonstrando o perfil epidemiológico e a variação dos ISP dos pacientes atendidos em um centro de São Paulo¹². Assim, esse é provavelmente o primeiro estudo brasileiro com o objetivo de analisar a associação das características biológicas, clínicas e sociodemográficas com o retardo diagnóstico de tumores pediátricos de SNC.

O ISP mediano de 66,5 dias neste estudo se equipara com o encontrado em alguns países desenvolvidos como o do St. Jude Hospital em Memphis/USA, que selecionou apenas pacientes com gliomas de baixo grau e apresentou uma mediana de 2,1 meses (cerca de 63 dias)^{5,9,13,14,15}. Por outro lado, foi maior que o observado em estudos anteriores, e menor do que o descrito em países de nível socioeconômico mais baixo, como Peru e Nigéria^{10,16,6,17}.

Em relação à idade ao diagnóstico e sexo, o perfil dos nossos pacientes é semelhante ao encontrado na literatura, com predominância de retardo para as crianças maiores, em torno dos 7 anos de idade^{5,7,9,14,18,19}. Essa observação poderia estar relacionada à maior atenção dos pais e dos profissionais de saúde às crianças menores, sobretudo quando a prole é maior, como já foi observado em estudo abordando retardo no diagnóstico em leucemias na infância²⁰. O menor risco de retardo diagnóstico em crianças menores também pode ser influenciado pela maior prevalência de tumores de alto grau nos primeiros anos de vida. O comportamento mais agressivo desses tumores pode levar ao surgimento rápido dos sintomas e consequente diagnóstico precoce^{7,15,21}.

Não foi sustentada a hipótese de que a distância superior a 100 quilômetros até o hospital terciário teria relação com o retardo diagnóstico. Pacientes que necessitam de exames de imagens são encaminhados para centros de referência da região metropolitana do Recife.

Observou-se que a distribuição dos tumores quanto à localização, ao grau e ao tipo diagnosticado corrobora outros estudos^{18,22,23,24}, com diferenças estatisticamente significantes para os grupos de localização supratentorial e de baixo grau em relação ao retardo diagnóstico^{25,5,10,8}. A maior proporção dos tumores supratentoriais sobre os infratentoriais em nossos pacientes coincide com o encontrado em uma metanálise britânica²⁷. Essa diferença entre as topografias pode ser atribuída à baixa frequência relativa dos meduloblastomas pela possibilidade de os óbitos terem ocorrido antes mesmo do diagnóstico, devido à alta agressividade destes tumores.

Observou-se maior risco de retardo em tumores classificados como de baixo grau quando comparado aos de alto grau. No entanto, o maior retardo observado entre os pacientes com meduloblastoma, tumor de alto grau, pode ser explicado pela não

discriminação neste estudo dos subtipos moleculares e o estágio do tumor, fatores determinantes de maior importância sobre o comportamento biológico dos meduloblastomas e conseqüentemente sobre o tempo até seu diagnóstico^{27,28,29}.

A natureza mais agressiva dos tumores de alto grau levaria a conseqüentes sinais e sintomas precoces, fazendo os pais buscarem atendimento médico mais rápido para as crianças. Isso pode corroborar com o fato de que em diversos estudos não há relação descrita entre a redução da sobrevida global e o retardo diagnóstico, já que o tempo para o diagnóstico não superaria a influência da natureza e agressividade do tumor^{9,15,30}.

O retardo poderia, no entanto, alterar a história natural da doença no referente à morbidade dos pacientes, os quais podem desenvolver sequelas importantes devido à demora no diagnóstico. Da mesma forma que em outros estudos, o diagnóstico precoce não levou a uma melhor sobrevida como observado no nosso estudo¹⁹.

Cefaleia, vômitos e alterações de equilíbrio e marcha foram as manifestações clínicas mais frequentes, como observado na literatura^{10,13,16,27}. A presença concomitante de cefaleia e vômitos em mais da metade dos pacientes corrobora a informação de que os sinais de hipertensão intracranianas correspondem à apresentação mais comum dos tumores de SNC e não tem relação com o retardo diagnóstico, como visto em outros estudos^{10,30}.

CONCLUSÕES

O intervalo sintomático pré-diagnóstico dos tumores de SNC na faixa etária pediátrica neste estudo foi comparável ao encontrado na literatura, porém ainda considerado prolongado. Foi associado aos tumores de baixo grau, à localização

supratentorial e à idade igual ou maior que 4 anos no momento do diagnóstico, e não apresentou relação com a sobrevida global.

As características biológicas dos tumores provavelmente têm maior influência sobre o tempo de apresentação clínica da doença e, conseqüentemente, sobre o tempo até o diagnóstico e a sobrevida. O diagnóstico precoce não aumentou a sobrevida, mas possivelmente esteve associado a uma redução na morbidade das crianças com tumores de SNC.

Dessa forma, sugere-se a realização de novos estudos englobando a relação do ISP com aspectos não analisados neste, como estágio da doença e morbidade dos pacientes. Ainda, estudos dos subgrupos desses tumores podem revelar maiores esclarecimentos sobre sua influência no retardo diagnóstico, considerando a importância das características biológicas intrínsecas a cada tipo de tumor.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/17/Protocolo-de-Diagnostico-Precoce-do-Cancer-Pediatrico.pdf>
3. Grondin RT et al. Pediatric brain tumors. *Adv Pediatr.* 2009; 56:249-69.
4. Udaka YT, Packer RJ2. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018; 36(3):533-556.
5. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, et al. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:663–7.
6. Brown BJ, Adeleye AO, Ibeh JN. A Prospective Study on the Causes of Delayed Diagnosis of Childhood Cancer in Ibadan, Nigeria. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 32(6):365-73.
7. Stocco et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(12):2109-2116.
8. Duffner PK. Diagnosis of brain tumors. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(7):875-85.
9. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr.* 2009;168(3):303-10.

10. Hayashi N, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain and Development*. 2010; 32(8): 636-641.
11. Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28(1):93-100.
12. Pinho R. et al. Pediatric Central Nervous System Tumors: A Single-center Experience From 1989 to 2009. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011; 33(8):605–609.
13. Klitbo DM1, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull*. 2011; 58(7):A4285.
14. Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, et al. Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31:1067.
15. Azizi et al. From Symptom to Diagnosis – the Pre-Diagnostic Symptomatic Intervalo Paediatric Central Nervous System Tumours in Austria, *Pediatric Neurology*. 2017; 76:27-36.
16. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt T-U, Kurlemann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol*. 2008; 23:178-183.
17. Vasquez L, Oscanoa M, Tello M, Tapia E, Maza I, Geronimo J. Factors associated with the latency to diagnosis of childhood cancer in Peru. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:1959-1965.
18. Fukuoka et al. Duration between onset and diagnosis in central nervous system tumors: Impact on prognosis and functional outcome. *Pediatrics International*. 2014; 56: 829–833.

19. Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, et al. Long Time to Diagnosis of Medulloblastoma in Children Is Not Associated with Decreased Survival or with Worse Neurological Outcome. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e33415.
20. Lins MM, Amorim M, Vilela P, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 34:271–276.
21. Makino et al. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26(8):1029-34.
22. Molineus A, Boxberger N, Redlich A, Vorwerk P. Time to diagnosis of brain tumors in children: a single-centre experience. *Pediatr Int*. 2013; 55(3):305-9.
23. Aghayan Golkashani H, Hatami H, Farzan A, Mohammadi HR, Nilipour Y, Khoddami M, Jadali F. Tumors of the Central Nervous System: An 18-Year Retrospective Review in a Tertiary Pediatric Referral Center. *Iran J Child Neurol*. 2015; 9(3):24-33.
24. Azad TD, Shrestha RK, Vaca S, Niyaf A, Pradhananga A, Sharma MR, Shilpakar SK, Grant GA. Pediatric Central Nervous System Tumors in Nepal: Retrospective Analysis and Literature Review of Low and Middle Income Countries. *World Neurosurgery*. 2015; 84(6):1832-1837.
25. Løhmann DJA, et al. Most central nervous system tumours in children are diagnosed with little delay after admission. *Dan Med J*. 2014; 61(8):A4886.
26. Wilne S, Collier J, Kennedy C et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8(8):685–695.
27. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012; 171:25–32.

28. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer*. 2001; 91:1444–1450.
29. Ramaswamy V1, Remke M, Shih D, Wang X, et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(7):1190-4.
30. Wilne S, Ferris R, Nathwani A, et al. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child*. 2006; 91:502-6.

Tabela 1 – Associação entre características biológicas, clínicas e do tempo até o diagnóstico e o retardo diagnóstico de crianças e adolescentes com tumor do sistema nervoso central admitidos no IMIP-Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife (PE), 2010-2014.

VARIÁVEIS	TODOS n (%)	RETARDO DIAGNÓSTICO		HR	IC 95%	p ^d
		SIM (n = 55) n (%)	NÃO (n = 55) n (%)			
Idade (anos) mediana, extremos	7,0 (0-17)	8 (1-17)	5 (0-15)			
< 4	30 (27,3)	9 (30,0)	21 (70,0)	0,53	0,26-1,11	0,092
≥ 4	80 (72,7)	47 (58,8)	33 (41,2)	1,58		
Sexo						
Masculino	61 (55,5)	34 (55,7)	27 (44,3)	1,43	0,82-2,51	0,205
Feminino	49 (44,5)	22 (44,9)	27 (55,1)	0,69		
Distância até hospital terciário						
< 100	44 (40,0)	26 (59,1)	18 (40,9)	1,01	0,58-1,75	0,965
≥ 100	66 (60,0)	30 (45,4)	36 (54,6)	0,98	0,57-1,70	
Localização do tumor						
Intracranianos^c	106 (96,4%)	53 (50,0)	53 (50,0)			
Infratentorial	52 (47,3)	22 (42,3)	30 (57,7)	0,62	0,35-1,10	0,105
Supratentorial	54 (49,1)	31 (54,4)	23 (42,6)	1,60	0,90-2,83	
Tipo do tumor						
Glioma de baixo grau	29 (26,4)	15 (51,7)	14 (48,3)		1	
Meduloblastoma	16 (14,6)	6 (37,5)	10 (62,5)	2,85	1,05-7,70	0,039
Craniofaringiomas	14 (12,7)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,54	0,21-1,33	0,181
Tumor de tronco	15 (13,6)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,84	0,31-2,22	0,729
Ependimoma	8 (7,3)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,98	0,28-3,42	0,983
Outros ^b	28 (25,5)	17 (60,7)	11(39,3)	0,67	0,32-1,40	0,295
Grau do tumor						
Baixo (graus I e II)	77 (70,0)	42 (54,6)	35 (45,4)	3,89	1,95-7,75	0,000
Alto (graus III e IV)	33 (30,0)	13 (39,4)	20 (60,6)	0,25	0,12-0,51	
Atraso do tempo até o diagnóstico^a						
Dos pais ou do paciente	52 (52,0)	29 (55,8)	23 (44,2)	1,16	0,63-2,12	0,631
Do profissional médico	50 (50,0)	38 (76,0)	12 (24,0)	0,79	0,37-1,66	0,536

^aA distinção dos intervalos de tempo foi possível apenas em 100 pacientes, sendo considerado atraso quando o intervalo de tempo for igual ou maior ao valor obtido pela mediana de cada um. ^bOutros incluem: tumores de células germinativas, gliomas de alto grau, tumores neuronais gliais e mistos e outros tumores embrionários. ^cPara análise, foram excluídos os tumores de medula espinhal (n=4). ^dAnálise por modelo de riscos proporcionais de Cox. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confiança.

Tabela 2 – Associação entre manifestações clínicas iniciais e o retardo diagnóstico de crianças e adolescentes com tumor do sistema nervoso central admitidos no IMIP- Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife (PE), 2010-2014.

VARIÁVEIS	TODOS n (%)	RETARDO DIAGNÓSTICO		HR	IC 95%	p ^b
		SIM (n = 55) n (%)	NÃO (n = 55) n (%)			
Cefaleia						
• Sim	78 (70,9)	38 (48,7)	40 (51,3)	0,92	0,51-1,63	0,770
• Não	32 (29,1)	17 (53,1)	15 (46,9)	1,09	0,61-1,95	
Vômitos						
• Sim	67 (60,9)	30 (44,8)	37 (55,2)	0,63	0,36-1,09	0,102
• Não	43 (39,1)	25 (58,1)	18 (41,9)	1,59	0,91-2,76	
Cefaleia e vômitos						
• Sim	60 (54,5)	28 (46,7)	32 (53,3)	0,66	0,38-1,14	0,137
• Não	50 (45,5)	27 (54,0)	23 (46,0)	1,51	0,87-2,62	
Alteração de marcha e equilíbrio						
• Sim	63 (57,3)	28 (44,4)	35 (55,6)	0,77	0,45-1,34	0,368
• Não	47 (42,7)	27 (57,4)	20 (42,6)	1,28	0,74-2,22	
Alteração visual						
• Sim	19 (17,3)	13 (68,4)	6 (31,6)	1,07	0,56-2,02	0,833
• Não	91 (82,7)	42 (46,1)	49 (53,9)	0,93	0,49-1,76	
Alteração de mobilidade ocular						
• Sim	20 (18,2)	9 (45,0)	11 (55,0)	1,02	0,49-2,09	0,958
• Não	90 (81,8)	46 (51,1)	44 (48,9)	0,98	0,47-2,01	
Convulsões						
• Sim	17 (15,5)	12 (70,6)	5 (29,4)	1,76	0,90-3,45	0,096
• Não	93 (84,5)	43 (46,2)	50 (53,8)	0,56	0,29-1,10	
Outros ^a						
• Sim	43 (39,1)	24 (55,8)	19 (44,2)	0,67	0,39-1,17	0,169
• Não	67 (60,9)	31 (46,3)	36 (53,3)	1,47	0,85-2,55	

^aOutros incluem: mudança de comportamento, irritabilidade, perda ponderal, febre e torcicolo. ^bAnálise por modelo de riscos proporcionais de Cox. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confiança.

Tabela 3 – Modelo multivariado dos riscos proporcionais de Cox para o retardo diagnóstico (> 66,5 dias do intervalo sintomático pré diagnóstico) da coorte de 106 pacientes com tumores de sistema nervoso central na unidade de Oncologia Pediátrica do IMIP - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife (PE), 2010-2014.

VARIÁVEIS	HR	IC 95%	<i>p</i>
Idade ≥ 4 anos	3,38	1,24-9,20	0,017
Topografia supratentorial	2,53	1,19-5,39	0,016
Baixo grau do tumor	2,35	1,95-5,22	0,036

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confiança.

Figura 1 – Probabilidade de sobrevida global (em anos) da coorte de 110 pacientes com tumor de sistema nervoso central na unidade de Oncologia Pediátrica do IMIP, Recife (PE), 2010-2014.

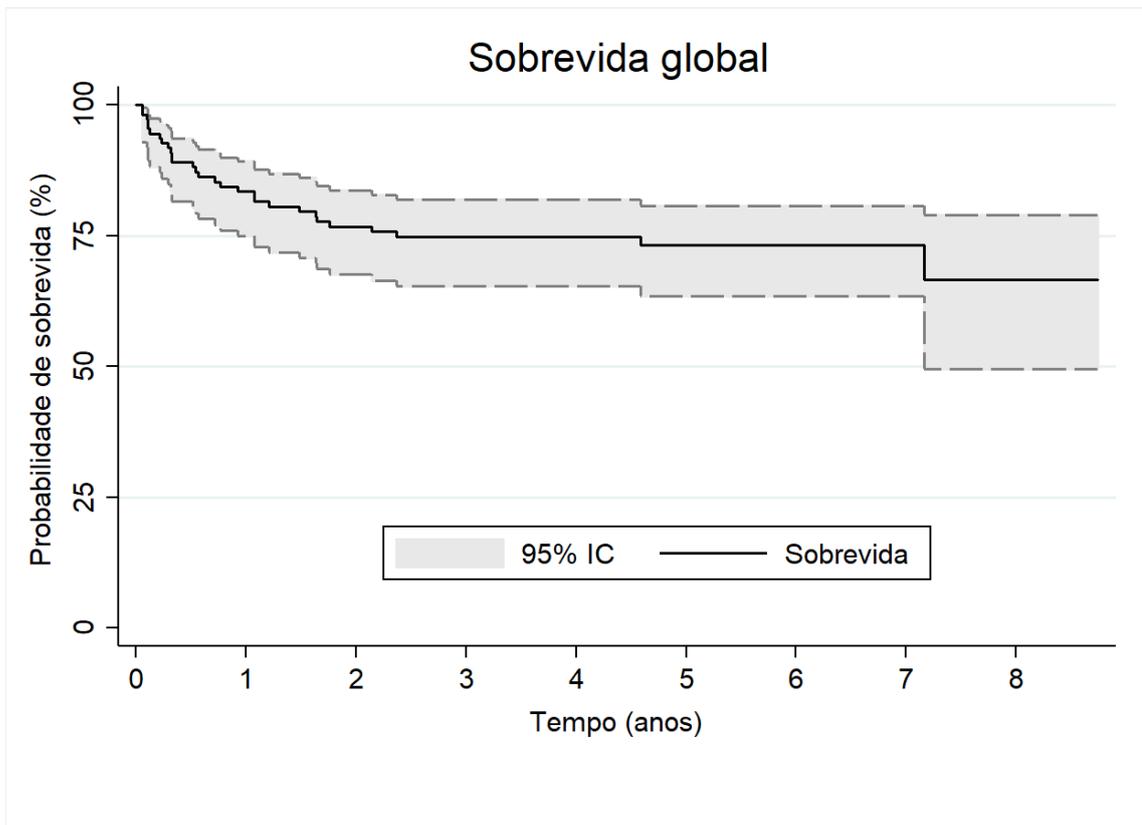


Figura 2 – Curvas de sobrevida global (em anos) de pacientes com retardo diagnóstico em relação aos pacientes sem retardo, diagnosticados com tumor de sistema nervoso central, unidade de Oncologia Pediátrica do IMIP, Recife (PE), 2010-2014.

