RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica em um hospital público do Rio de Janeiro - Uma coorte retrospectiva

Clinical-epidemiological profile of patients with chronic lymphocytic leukemia in a public hospital in Rio de Janeiro - A retrospective cohort

Taís Paim Fidalgo do Nascimento[1], Katia Gleicielly Frigotto *[2], Giovanna Lopes Ventura Moraes[1], Ingrid Caroline Rosa Diogo[1], Maurício Garcia Ferreira Avila[1], Enrico Bruno Riscarolli[3], Marilza Campos de Magalhães[1], Vitor Ribeiro Gomes de Almeida Valviesse[1]

RESUMO

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a leucemia mais comum em adultos. No Brasil, dados clínico-epidemiológicos são escassos. Fatores como diversidade étnica e desigualdade no acesso à saúde podem influenciar a apresentação e os desfechos da doença. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com LLC em hospital universitário brasileiro. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes diagnosticados com LLC entre 2001 e 2022 no Rio de Janeiro. Foram coletados dados sobre gênero, idade, ano do diagnóstico, sintomas, estadiamento, análise mutacional (deleção 17p, IGHV, mutações TP53), tratamento e seguimento. A sobrevida foi calculada por faixa etária e estágio Rai pelo método Kaplan-Meier. **Resultados:** Entre 41 pacientes, a maioria eram mulheres (56,41%) e a idade média ao diagnóstico foi 66 anos. Apenas 38,46% eram assintomáticos, com linfadenopatia como sinal mais comum. A maioria era Rai 0/Binet A, e tiveram conduta expectante. Apenas 25,64% foram submetidos à análise do status mutacional e, entre aqueles com mutação no IGHV, 75% tiveram conduta expectante. Na análise de sobrevida, pacientes com até 60 anos e estágio Rai 0 apresentaram maior tempo médio de acompanhamento. **Conclusão:** A maioria dos pacientes foram mulheres, com idade média de 66 anos. Apesar do predomínio de estágios iniciais, a maioria era sintomática. A interpretação da sobrevida foi limitada pelo baixo número de desfechos, embora os resultados estejam alinhados à história natural da LLC. Embora a maioria dos pacientes terem seguido uma conduta expectante, aqueles que necessitaram de quimioterapia frequentemente precisaram de mais de uma linha de tratamento, e poucos tiveram seu status mutacional analisado. Destaca-se, ainda, a dificuldade de acesso a medicamentos de primeira linha no Sistema Único de Saúde, o que impõe barreiras ao tratamento, podendo comprometer significativamente o prognóstico.

Palavras-chave: Leucemia linfocítica crônica de células B; Linfocitose; Epidemiologia.

[1] Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

[2] Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

[3] Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

Editor Associado Responsável:
Geraldo Felício da Cunha Júnior
Cetus Oncologia - Unidade Belo Horizonte, CETUS.
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:
Katia Gleicielly Frigotto
E-mail: katiafrigotto@hotmail.com

Comitê de Ética:
Número do Parecer - 4.431.763, aprovado em 01/12/2020.

Conflito de Interesse:
Não há.

Recebido em: 30 Março 2025
Aprovado em: 12 Julho 2025
Data de Publicação: 17 Dezembro 2025.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025e35117

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia. In Brazil, clinical and epidemiological data are scarce. Ethnic diversity and unequal healthcare access may affect disease presentation and outcomes. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological profile of CLL patients at a Brazilian university hospital. **Methods:** Retrospective study of CLL patients diagnosed from 2001 to 2022 in Rio de Janeiro. Data included gender, age, diagnosis year, symptoms, staging, mutational analysis (17p deletion, IGHV, TP53 mutations), treatment, and follow-up. Survival was calculated by age and Rai stage using Kaplan-Meier. **Results:** Among 41 cases, the mean diagnosis age was 66 years, with a higher prevalence in women (56.41%). Only 38.46% were asymptomatic, with lymphadenopathy as the most common sign. Most were Rai 0/Binet A and followed a watch-and-wait approach. Only 25.64% underwent mutational status analysis, and among those with an IGHV mutation, 75% followed a watch-and-wait strategy. In the survival analysis, patients aged ≤ 60 years and those classified as Rai stage 0 had a longer average follow-up time. **Conclusion:** Most patients were women, with a mean age of 66. Despite early-stage predominance, most were symptomatic. Survival interpretation was limited by few events but aligned with CLL natural history. Although most patients followed a watch-and-wait strategy, those requiring chemotherapy often needed more than one line of treatment, and only a few had their mutational status analyzed.Additionally, there were significant difficulties in accessing first-line medications through the Brazilian Unified Health System, which imposes barriers to treatment and may significantly compromise patient prognosis.

Keywords: Leukemia, lymphocytic, chronic, B-Cell; Lymphocytosis; Epidemiology.

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos B CD19+, com coexpressão de CD5 e CD23[1]. É a leucemia mais comum em adultos[1-3], com predominância no sexo masculino e idade média de diagnóstico de 70 anos[1,2,4,5].

Na maioria dos casos, o diagnóstico ocorre incidentalmente por exames laboratoriais, que mostram aumento da contagem de linfócitos, mas a LLC também pode se manifestar com anemia, linfonodomegalia, esplenomegalia, sintomas B (febre, perda de peso e sudorese norturna), hemorragias ou infecções[1,3,5,6]. Quanto ao curso clínico da doença, a maioria dos pacientes apresenta uma evolução indolente, com necessidade tardia de tratamento e sobrevida prolongada, porém outros desenvolvem uma forma agressiva, que requer tratamento precoce e está associada a recidivas frequentes[1,5,7].

O tratamento e a expectativa de vida dependem do estadiamento clínico, realizado pelas classificações de Rai e Binet, baseadas na contagem das células sanguíneas e no exame físico, e de fatores prognósticos, como o nível sérico de β_2-microglobulina, mutação da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV), e mutações no TP53 e deleção do 17p[1-4,6,7]. A sobrevida é de aproximadamente 13 anos em pacientes de baixo risco (Rai 0, Binet A), e 2 a 3 anos em casos de alto risco (Rai III ou IV, Binet C)[1,8,9]. Enquanto pacientes de baixo risco são frequentemente manejados com conduta expectante, aqueles com alto risco ou mutações associadas

a pior prognóstico podem necessitar de quimioterapia, inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), inibidores de BCL-2 ou outras terapias direcionadas[3,4,6].

Embora existam diversos estudos sobre a LLC, dados sobre o perfil clínico-epidemiológico da doença no Brasil ainda são escassos. Nossa população é altamente interétnica, marcada por desigualdades socioeconômicas e no acesso à saúde[10,11], apresenta fatores que podem influenciar tanto na apresentação quanto nos desfechos da doença.

Diante disso, este estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com LLC acompanhados no ambulatório de hematologia de um hospital universitário no Rio de Janeiro, entre 2001 e 2022.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, realizado através da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de LLC por imunofenotipagem em citometria de fluxo, entre os anos de 2001 a 2022, no ambulatório de hematologia de um hospital universitário no Rio de Janeiro.

Os dados coletados foram: gênero, idade ao diagnóstico, ano de diagnóstico, sinais e sintomas ao diagnóstico, escalas Rai e Binet ao diagnóstico, se foi realizada análise mutacional (presença da deleção do 17p, mutação da IGHV, e mutações no TP53), conduta estabelecida, se foi necessário mais de uma linha de quimioterapia, e seguimento. Foram excluídos os pacientes com dados incompletos. O *software Microsoft Excel* foi utilizado para a tabulação dos dados, e o *R studio* para cálculo de sobrevida estratificada por faixa etária e por grupo Rai (Kaplan-Meier), e representação gráfica.

A coleta dos dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local (número de parecer 4.431.763).

Resultados

Foram analisados os prontuários de 41 pacientes, dos quais dois foram excluídos por apresentarem dados incompletos. Assim, a amostra final incluiu 39 pacientes (Tabela 1), sendo 22 (56,41%) do sexo feminino e 17 (43,59%) do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi de 66 anos, variando entre 42 e 90 anos. Sendo 13 pacientes (33,33%) menores de 60 anos, 14 (35,90%) entre 61 e 70 anos, e 12 (30,77%) com mais de 70 anos. Apenas um paciente (2,56%) tinha menos de 45 anos (Tabela 1).

Em relação às manifestações clínicas, 17 pacientes (43,59%) apresentavam apenas adenomegalia no momento do diagnóstico, enquanto 4 (10,26%) tinham exclusivamente sintomas B. Três pacientes (7,69%) apresentavam adenomegalias associadas a sintomas B, e 15 (38,46%) não apresentavam sintomas ou sinais clínicos, tendo o diagnóstico suspeitado a partir de um hemograma realizado por outro motivo.

Na classificação prognóstica, de acordo com a escala de Rai, 14 pacientes (35,90%) estavam no estágio 0, 12 (30,77%) no estágio I, 6 (15,38%) no estágio II, 4 (10,26%) no estágio III e 3 (7,69%) no estágio IV. Pela escala de Binet, 24 pacientes (61,54%) estavam no estágio A, 8 (20,51%) no estágio B e 7 (17,95%) no estágio C.

Quanto aos pacientes Rai 0 ao diagnóstico, um (7,14%) realizou quimioterapia em algum momento. Já os pacientes Rai I ao diagnóstico, 4 (33,33%) realizaram quimioterapia em algum momento. Quanto aos pacientes Rai II ao diagnóstico, 2 (33,33%) realizaram quimioterapia em algum momento. Quanto aos pacientes Rai III ou IV ao diagnóstico, todos realizaram quimioterapia. Pela classificação de Binet, dos pacientes Binet A ao diagnóstico, 4 (16,67%) realizaram quimioterapia em algum momento. Já os pacientes Binet B ao diagnóstico, 3 (37,50%) realizaram quimioterapia em algum momento. E todos os pacientes Binet C ao diagnóstico realizaram quimioterapia. Dentre aqueles que necessitaram de mais de uma linha de quimioterapia, a maioria (37,5%; n = 3) foi diagnosticada no estágio Rai III/Binet C.

Quanto ao status mutacional, apenas 10 pacientes (25,64%) foram testados. Dentre eles, todos tiveram a mutação da IGHV analisada, sendo que 4 (40.0%) tiveram a mutação detectada. Seis (15,39%) também foram testados para mutação do TP53, todos com resultado negativo, e 3 (7,69%) para deleção do 17p, com 2 (66,67%) pacientes com a mutação.

Dos pacientes com IGHV mutado, 3 (75,0%) foram acompanhados de forma expectante e 1 (25,0%) recebeu quimioterapia. Entre os três pacientes avaliados para deleção do 17p, todos foram tratados de forma expectante.

No que se refere à conduta adotada, 25 pacientes (64,10%) foram acompanhados de forma expectante, enquanto 14 (35,90%) receberam quimioterapia em algum momento. Dentre os que receberam quimioterapia, 8 (57,14%) necessitaram de mais de uma linha terapêutica. Destes, apenas 1 (12,50%) possuía status mutacional avaliado. Já entre os 6 pacientes tratados com uma única linha de quimioterapia, 4 (66,67%) tiveram o status mutacional analisado.

Os protocolos terapêuticos utilizados incluíram: RFC (Rituximabe, Fludarabina e Ciclofosfamida), CLB (Clorambucil), R-CLB (Rituximabe e Clorambucil), CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona), OFC (Obinutuzumabe, Fludarabina e Ciclofosfamida), RCOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona), COP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona), RCTx (Rituximabe e Ciclofosfamida), além de Dexametasona e Prednisona.

Em relação ao seguimento atual, 7 pacientes (17,95%) estão em remissão, 30 (76,92%) seguem em tratamento quimioterápico ou expectante, um abandonou o acompanhamento e um (2,56%) evoluiu para óbito. E por fim, houve um único caso de transformação para Síndrome de Richter (2,56%) (Figura 1).

Na análise de sobrevida estratificada por faixa etária, a maior sobrevida se mostrou nos grupos ≤60 anos e 61-70 anos, porque o único óbito ocorrido foi em um paciente

Tabela 1. Dados clínicos-epidemiológicos dos pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica, acompanhados no ambulatório de hematologia, de 2001 a 2022.

Gênero	Ano do diagnóstico	Idade do diagnóstico (anos)	Adenomegalia	Sintomas B	Estágio	Deleção do 17p	Mutação da IGHV	Mutação do TP53	Tratamento	> de 1 linha de tratamento	Seguimento
M	2019	57	não	não	Rai 0/ Binet A	não	sim	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2005	58	não	não	Rai 0/ Binet A	sim	não	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2018	48	sim	não	Rai I/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2017	51	sim	não	Rai I/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2021	90	sim	não	Rai I/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2020	54	não	sim	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2022	71	sim	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2017	54	sim	sim	Rai II/ Binet B	-	-	-	Quimioterapia	não	Em acompanhamento
F	2021	69	sim	não	Rai I/ Binet B	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2019	62	sim	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2018	76	sim	não	Rai I/ Binet B	-	-	-	Quimioterapia	não	Óbito
F	2021	66	não	sim	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2021	53	sim	sim	Rai II/ Binet B	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2021	71	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2016	80	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2021	71	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2005	64	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Quimioterapia	sim	Remissão completa
M	2019	68	sim	não	Rai III/ Binet C	-	não	não	Quimioterapia	sim	Em acompanhamento
M	2018	54	sim	não	Rai I/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2019	50	sim	sim	Rai I/ Binet B	-	não	não	Quimioterapia	não	Remissão completa
M	2022	74	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento

F	2021	71	sim	não	Rai II/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2021	80	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2020	63	sim	não	Rai I/ Binet B	sim	não	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2021	68	não	não	Rai II/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2022	85	não	sim	Rai IV/ Binet C	-	sim	não	Quimioterapia	não	Em acompanhamento
F	2016	77	não	não	Rai II/ Binet A	-	-	-	Quimioterapia	sim	Remissão completa
F	2010	71	não	sim	Rai III/ Binet C	-	-	-	Quimioterapia	sim	Remissão completa
F	2005	67	não	não	Rai III/ Binet C	-	-	-	Quimioterapia	sim	Em acompanhamento
F	2019	58	sim	não	Rai I/ Binet B	-	sim	não	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2019	71	não	não	Rai 0/ Binet A	-	sim	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2011	78	sim	não	Rai I/ Binet A	-	-	-	Quimioterapia	sim	Remissão completa
F	2022	70	sim	não	Rai III/ Binet C	-	não	não	Quimioterapia	não	Em acompanhamento
M	2018	74	sim	não	Rai II/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Abandono do tratamento
F	2020	42	sim	não	Rai I/ Binet B	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
M	2019	53	sim	não	Rai I/ Binet A	-	não	não	Quimioterapia	não	Remissão completa
M	2001	56	não	não	Rai IV/ Binet C	-	-	-	Quimioterapia	sim	Remissão completa
F	2019	47	não	não	Rai 0/ Binet A	-	-	-	Expectante	-	Em acompanhamento
F	2014	63	não	não	Rai IV/ Binet C	-	-	-	Quimioterapia	sim	Em acompanhamento

Legenda: F = Feminino; M = Masculino.

na faixa etária acima dos 70 anos. Assim, a diferença de sobrevida entre os grupos não foi estatisticamente significativa (*p value* 0.28) (Figura 2). A análise do tempo de seguimento por faixa etária demonstrou que o grupo de pacientes com idade ≤60 anos apresentou maior tempo médio de acompanhamento (1952 dias) e maior mediana (1242 dias), com tempo máximo de 7.669 dias. Os pacientes com idade entre 61 e 70 anos tiveram tempo médio de 1.818 dias e mediana de 802 dias, enquanto o grupo >70 anos apresentou menor tempo médio (997 dias) e mediana de 438 dias.

O mesmo se aplica para análise de sobrevida estratificada pela classificação Rai, na qual o único óbito foi de um paciente Rai I, sem diferença de sobrevida estatisticamente significativa entre os grupos (*p value* 0.78) (Figura 3). A análise do tempo de seguimento dos pacientes mostrou que o grupo Rai 0 apresentou o maior tempo médio de acompanhamento, com aproximadamente 1.975 dias (mediana de 1.217 dias). Os grupos intermediários, Rai I e Rai II, apresentaram tempos médios de seguimento semelhantes, em torno de 1.410 e 1.385 dias, respectivamente. Os pacientes classificados como Rai III e Rai IV tiveram os menores tempos médios, próximos a 1.140 e 1.090 dias.

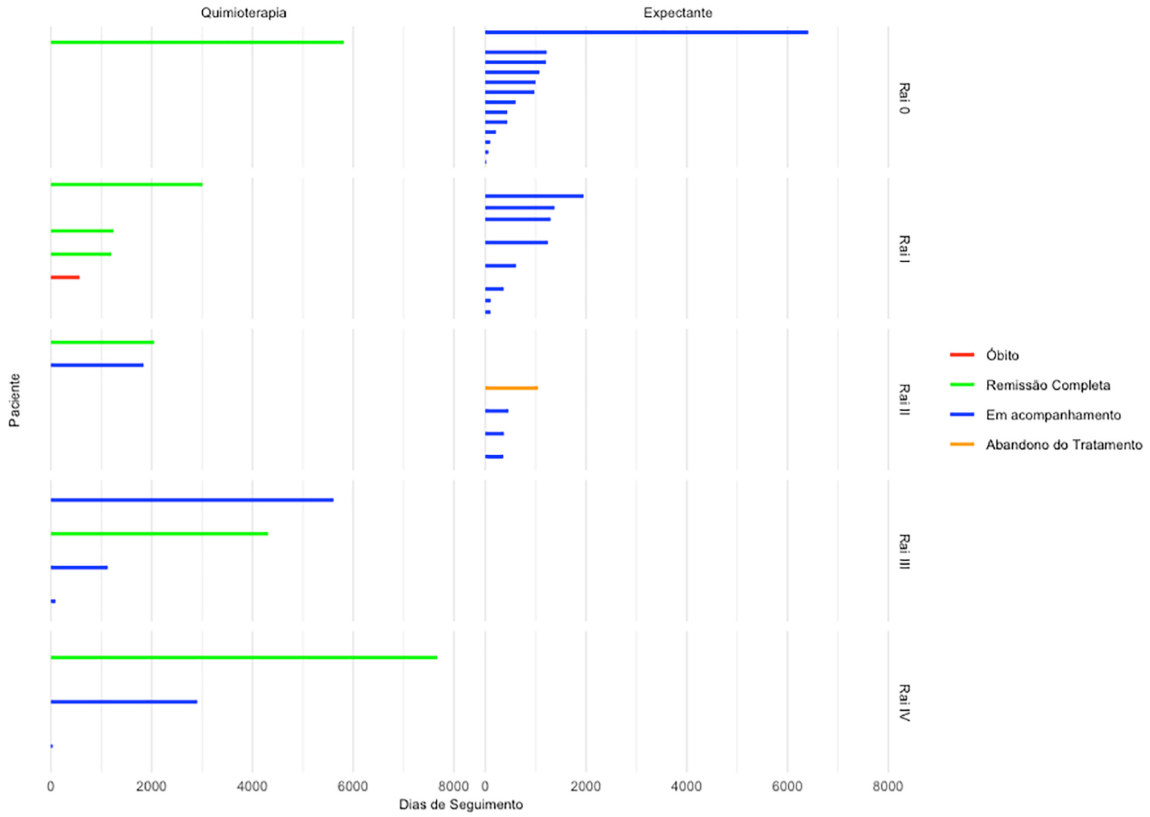

Figura 1. Tempo de seguimento em dias, e desfechos dos pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica acompanhados no ambulatório de hematologia de 2001 a 2022, de acordo com o tratamento e grupo Rai.

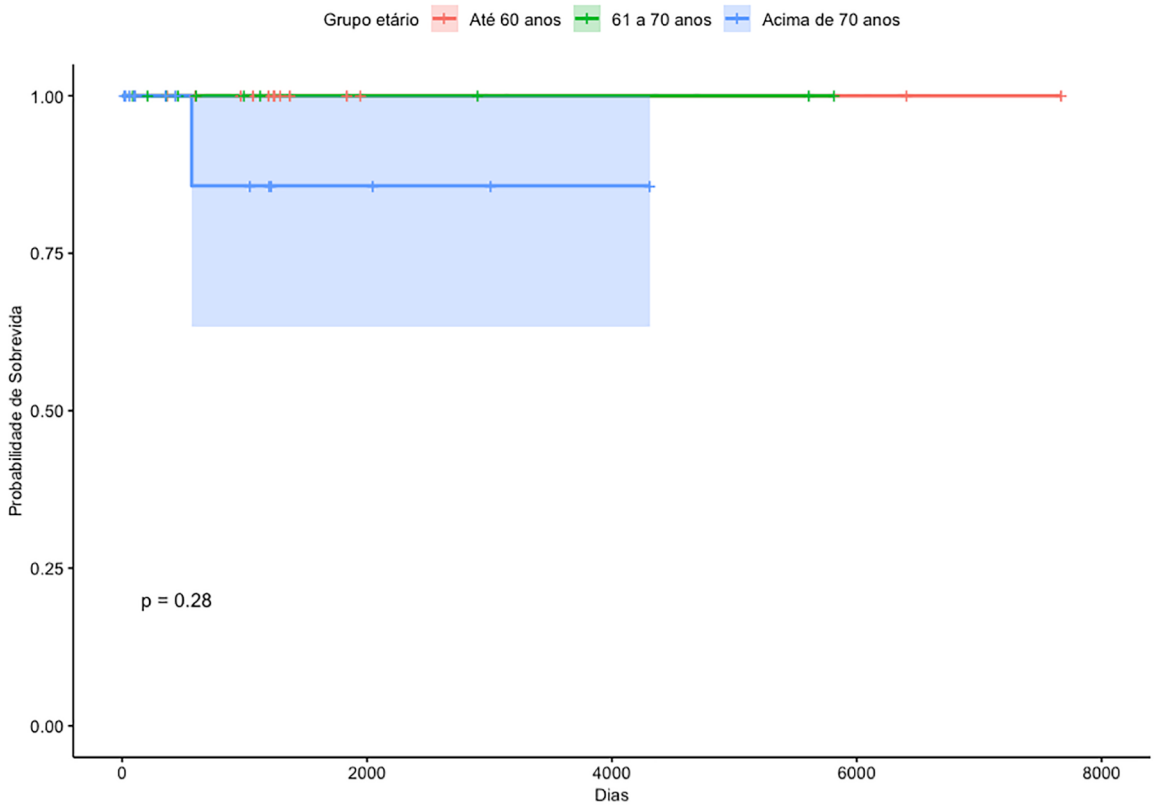

Figura 2. Curva de sobrevida Kaplan-Meier estratificada por faixa etária dos pacientes com leucemia linfocítica crônica, acompanhados no ambulatório de hematologia de 2001 a 2022.

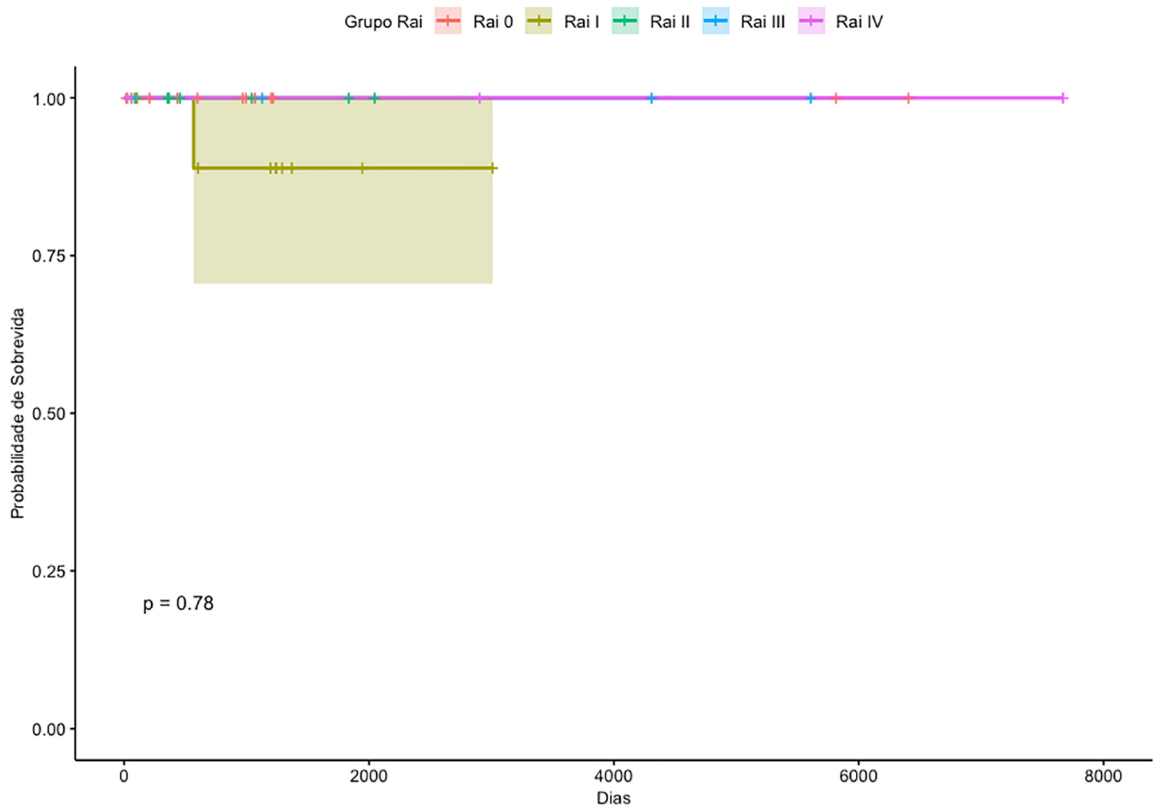

Figura 3. Curva de sobrevida Kaplan-Meier estratificada por grupo Rai, dos pacientes com leucemia linfocítica crônica acompanhados no ambulatório de hematologia, de 2001 a 2022.

Discussão

Em relação à epidemiologia, os resultados deste estudo indicam uma maior prevalência de pacientes do sexo feminino em comparação ao masculino, o que difere dos dados da literatura americana, que apontam uma proporção de 1.9:1 casos em homens[1,2,4,5,12]. No entanto, apesar de estudos brasileiros também indicarem uma maior incidência em homens, essa diferença é menor (60%-56%)[10,11]. Uma possível explicação para essa discrepância pode estar na expectativa de vida no Brasil, que é de 79 anos para mulheres e 73 anos para homens[13], um contraste com países desenvolvidos, nos quais a maioria dos estudos sobre LLC é conduzida, onde a diferença na longevidade entre os sexos é menor[14]. Além disso, o que talvez possa justificar o maior número de diagnósticos em mulheres no Brasil seja o fato de os indivíduos do sexo feminino cuidarem mais da saúde e procurarem com mais frequência os serviços de saúde, e, consequentemente, são mais diagnosticadas[15,16]. Também é importante considerar que o tamanho reduzido da amostra deste estudo pode ter influenciado esses achados.

A média de idade ao diagnóstico foi de 66 anos, um valor inferior ao relatado na maioria dos estudos internacionais[1,2,4,5,12], mas alinhado a estudos retrospectivos recentes realizados no Brasil[10,11] e na América Latina[13,14], que descrevem uma média de 65 a 66 anos. Essa tendência também tem sido observada em outros países, com um aumento na incidência de LLC em indivíduos mais jovens. Estudos recentes apontam que quase 15% dos pacientes são diagnosticados com 55 anos ou menos[1], e, neste estudo, essa faixa etária representou 21,95% dos casos.

Diferentemente do relatado na literatura, que indica que a maioria dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico[1,3,5,6], neste estudo, 61,54% dos pacientes apresentavam adenomegalia, sintomas B ou ambos no momento do diagnóstico, sugerindo uma doença mais avançada[1]. No entanto, a maioria dos pacientes ainda se encontrava nos estágios iniciais da doença (Binet A/Rai 0), enquanto apenas uma minoria foi classificada como Binet C/Rai IV, em concordância com outros estudos[11]. Essa aparente discrepância pode estar relacionada ao fato de as classificações de Binet e Rai não considerarem os sintomas B, que foram relatados por 10,26% dos pacientes. Um estudo realizado em São Paulo encontrou dados semelhantes, com 54,8% dos pacientes apresentando linfonodomegalia ao diagnóstico[10]. Esse perfil pode ser explicado pelo fato de os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) enfrentarem um tempo prolongado até chegarem ao atendimento especializado em um hospital universitário, necessitando primeiro a suspeição e encaminhamento médico da Atenção Primária à Saúde, feito via regulação, o que pode levar a um diagnóstico em estágios mais avançados.

Na análise de sobrevida estratificada por faixa etária, os pacientes com idade ≤60 anos apresentaram maior tempo médio e mediano de acompanhamento em relação às demais

faixas etárias, em concordância com a literatura que aponta maior sobrevida nesse grupo[17]. Como não houve óbitos nesse estrato e o seguimento foi mais prolongado, a curva de Kaplan-Meier se manteve mais extensa no eixo X, refletindo um maior tempo livre de evento (óbito). Entretanto, esse resultado não indica, necessariamente, menor risco de morte, mas sim maior tempo de acompanhamento sem ocorrência do desfecho. Esse comportamento é esperado em estudos com poucos eventos e tempos de seguimento desiguais entre os grupos.

O mesmo se aplica na análise de sobrevida estratificada pelo grupo Rai. Pacientes com Rai 0 apresentaram o maior tempo médio de acompanhamento (5,4 anos), seguidos pelos grupos Rai I (3,9 anos) e Rai II (3,8 anos), com tempos semelhantes, enquanto Rai III (3,1 anos) e Rai IV (3,0 anos) tiveram os menores tempos de seguimento. Embora esses resultados sugiram maior sobrevida nos estágios iniciais da doença, é importante destacar que houve somente um óbito (Rai I), o que limita a interpretação de sobrevida. Os tempos de acompanhamento refletem mais o tempo livre de evento (óbito) do que diferenças reais na probabilidade de morte entre os grupos Rai. Ainda assim, esse padrão é condizente com a história natural da LLC, na qual pacientes em Rai 0 costumam evoluir de forma mais indolente, com uma sobrevida maior, enquanto a sobrevida é de 2 a 3 anos em casos de alto risco (Rai III ou IV, Binet C)[1,8,9].

Além do estadiamento clínico, realizado pelas classificações de Rai e Binet, a definição do tratamento e prognóstico na LLC atualmente inclui uma série de biomarcadores laboratoriais e genéticos. Entre os fatores mais relevantes estão a deleção 17p, a mutação do gene TP53 e do IGHV. A presença de deleção 17p e/ou mutação do gene TP53 está associada a resistência às terapias convencionais e pior prognóstico, enquanto pacientes com mutação somática do IGHV apresentam curso clínico mais favorável[1-4,6,7]. Neste trabalho, apenas 25,64% dos pacientes tiveram seu status mutacional estudado, sendo a maioria analisada apenas para a mutação do IGHV. Um estudo brasileiro realizado em 2017 com 1.903 pacientes mostrou que apenas 16% foram avaliados quanto a anormalidades citogenéticas[11]. Em contraste, um estudo americano demonstrou que a análise por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) foi realizada em 49,3% dos casos[15]. Essa diferença pode ser explicada pela dificuldade de acesso a esses exames no Brasil pelo SUS, e limitações financeiras que impedem muitos pacientes de realizá-los no setor privado.

Quanto à frequência da mutação do IGHV, a literatura americana relata sua presença em 32,3% dos pacientes[15], um valor semelhante ao encontrado neste estudo. Já a deleção do 17p costuma ser identificada em 11,9% dos casos[18], um percentual significativamente superior ao observado na população estudada. Essa discrepância pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes testados para alterações genéticas.

A maioria dos pacientes com estadiamento Rai 0, I e II ou Binet A e B não necessitou de quimioterapia a longo prazo, sendo manejados com conduta expectante. Por outro lado, todos os pacientes classificados como Rai III e IV ou Binet C receberam tratamento quimioterápico, em concordância com as recomendações da literatura[3,4,6]. Entre os pacientes tratados mesmo em estágios iniciais, os principais fatores que indicaram a necessidade de terapia foram a presença de sintomas B, linfonodomegalias volumosas e compressivas ou aumento expressivo da linfocitose, além da progressão da doença ao longo dos anos, atingindo critérios para início do tratamento. Segundo a literatura, aproximadamente um terço dos pacientes desenvolve sinais e sintomas que requerem tratamento[1], achado que corrobora os dados deste estudo, no qual 35,90% dos pacientes foram submetidos à quimioterapia em algum momento.

Entre os pacientes que necessitaram de apenas uma linha de quimioterapia, 66,7% realizaram o estudo do status mutacional. Por outro lado, entre aqueles que receberam mais de uma linha de tratamento, apenas 12,5% tiveram essa análise, destacando a relevância do estudo mutacional na escolha da terapia. Idealmente, todos os pacientes candidatos ao tratamento deveriam passar por uma avaliação prognóstica com exames de biologia molecular, uma vez que essas análises atualmente são fundamentais para a definição da melhor abordagem terapêutica[19].

A transformação para síndrome de Richter foi observada em apenas uma paciente (2,56%), um achado que está em concordância com os dados da literatura, que apontam uma prevalência entre 2% e 6%[20]. Além disso, houve apenas um óbito entre os pacientes acompanhados, o que reflete a natureza indolente da LLC[1].

No que se refere ao tratamento utilizado, foi constatado que nem todos os pacientes receberam a primeira linha preconizada pela literatura. A quimioterapia tradicional com alquiladores e/ou análogos de nucleosídeos atinge remissões completas em até 30% a 40% dos pacientes, já com combinações de anticorpos monoclonais com agentes quimioterápicos esse número sobe para 60% a 70%[21]. Neste estudo, alguns pacientes receberam somente a quimioterapia, e outros receberam a quimioterapia associada a anticorpo monoclonal, e 50% dos pacientes atingiram remissão completa, corroborando os dados da literatura.

As abordagens de tratamento para LLC mudaram rapidamente nos últimos anos pelo surgimento de novos medicamentos direcionados, que mostraram melhorar a sobrevivência e menos efeitos colaterais quando comparados ao tratamento convencional baseado em quimioterapia[19]. Atualmente, para a maioria dos pacientes, especialmente pacientes com LLC de alto risco, que são os com deleção 17p e/ou mutações TP53, as terapias com inibidores de BTK e antagonistas de BCL-2 são preferidas à quimioimunoterapia[19]. Porém, nenhum paciente fez uso desses medicamentos, mesmo quando indicado. Isso se deve, em grande parte, à dificuldade de obtenção de medicamentos inibidores de BTK, antagonistas de BCL-2 ou outras terapias direcionadas no SUS. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica

que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, sendo a única justificativa apresentada para a recomendação desfavorável a econômica[22]. Quanto ao venetoclax, não está na lista de medicamentos de cobertura obrigatória do SUS[23]. Assim, ainda é necessário os pacientes recorrerem à via judicial para obter acesso a esses tratamentos.

Uma das limitações deste estudo foi o pequeno número de pacientes, e, além disso, por se tratar de uma doença de curso indolente, apenas um óbito foi registrado, dificultando a análise de sobrevida. Outra limitação relevante foi o número reduzido de pacientes submetidos ao estudo mutacional.

Conclusão

Em relação aos dados epidemiológicos, este estudo destacou particularidades que diferem dos dados internacionais. A média de idade ao diagnóstico foi compatível com dados brasileiros e latino-americanos. Além disso, foi observada uma prevalência maior de pacientes do sexo feminino, possivelmente influenciada pela expectativa de vida da população brasileira, e pelo fato de as mulheres procurarem com mais frequência os serviços de saúde, portanto, consequentemente, são mais diagnosticadas, além do pequeno tamanho da amostra deste estudo.

A maioria dos pacientes apresentava sintomas ao diagnóstico, o que pode estar relacionado ao tempo prolongado entre o início da doença e o encaminhamento especializado no SUS. Apesar disso, a maioria ainda foi classificada em estágios iniciais (Binet A/Rai 0), e teve conduta expectante.

Na análise de sobrevida, pacientes ≤60 anos e aqueles com Rai 0 apresentaram maior tempo médio de acompanhamento. Contudo, o baixo número de óbitos limita a interpretação da sobrevida, embora os resultados sejam compatíveis com a história natural da LLC.

Além disso, o acesso a exames essenciais para prognóstico e escolha terapêutica, como a análise do status mutacional e testes citogenéticos foi limitado, dificultando uma adequada estratificação de risco. Destaca-se, ainda, a dificuldade de acesso a fármacos de primeira linha no SUS, o que impõe barreiras adicionais ao tratamento inicial e pode comprometer significativamente o prognóstico dos pacientes.

Contribuição dos Autores:

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita – rascunho original: TPF do Nascimento TPF; GLV Moraes; GF Avila. *Administração do Projeto & Supervisão*: KG Frigotto; ICR Diogo; EB Riscarolli. *Escrita – revisão e edição*: de MC Magalhães; VRGA Valviesse.

Copyright

Copyright© 2021 do Nascimento et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referências

1. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;104:169-82.
2. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021;96(12):1679-705.
3. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2018;391(10129):1524-37.
4. Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2008:371(9617):1017-29.
5. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. Cancer. 2019;125(9):1432-40.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
7. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. J Clin Exp Hematop. 2020;60(4):146-58.
8. Schlosser P, Schiwitza A, Klaus J, Hieke-Schulz S, Szic KSV, Duyster J, et al. Conditional survival to assess prognosis in patients with chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol. 2024 Mai;103(5):1613-22.
9. Weide R, Feiten S, Chakupurakal G, Friesenhahn V, Kleboth K, Köppler H, et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995-2017. Leuk Lymphoma. 2020 Mar;61(3):557-66.
10. Faria JR, Oliveira JS, Delbone Faria RM, Silva MR, Goihman S, et al. Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. Sao Paulo Med J. 2000 Jul 6;118(4):83-8.
11. Gonçalves MV, Rodrigues CA, Metze IGHL, Lacerda MP, Chauffaille M de LLF, Azevedo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. Am J Hematol. 2017 Ago;92(8):E171-3.
12. Weil C, Chodick G, Shalev V, Kan I, Afik R, Cohen R, et al. Epidemiology, longitudinal treatment patterns and outcomes of chronic lymphocytic leukemia in Israel. Leuk Lymphoma. 2020;62(5):1136-45.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024; [acesso em 2025 Fev 27]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados.
14. World Health Organization (WHO). Life expectancy at birth (years) [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2025 Fev 27]. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years).

15. Costa-Júnior FM, Couto MT, Maia ACB. Gênero e cuidados em saúde: Concepções de profissionais que atuam no contexto ambulatorial e hospitalar. Sex, Salud Soc (Rio J). 2016 Ago;(23):97-117.

16. Alves RF, Silva RP, Ernesto MV, Lima AGB, Souza FM. Gênero e saúde: o cuidar do homem em debate. Psi teoria prática. 2011;13(3):152-66.

17. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. Blood. 2008 Mai 15;111(10):4916-21. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129379.

18. Mato A, Nabhan C, Kay NE, Weiss MA, Lamanna N, Kipps TJ, et al. Real-world clinical experience in the Connect® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. Br J Haematol. 2016 Dez;175(5):892-903.

19. Kojima K, Burger JA. Treatment algorithm for Japanese patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted therapies. J Clin Exp Hematop. 2020 Dez 15;60(4):130-7.

20. Dobbin JA, De J, Dobbin A. Transformação da LLC-B-síndrome de Richter Transformation of the CLL-B-Richter's syndrome. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005 Out;27(4):287-9.

21. Faderl SJ, Keating MJ. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Rep. 2005;4(1):31-8.

22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Relatório para sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS: IBRUTINIBE no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas [Internet]. Brasília: Conitec; 2024; [acesso em 2025 Fev 27]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/sociedade/20240405_ReSoc_450_Ibrutinibe_LLCRR1.pdf.

23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Relatório para sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS: Uso de venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mieloide aguda inelegíveis à quimioterapia intensiva [Internet]. Brasília: Conitec; 2024; [acesso em 2025 Fev 27]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc205_venetoclax_lma.pdf.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.