

Prevalência e Diagnóstico de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica no Extremo Sul da Bahia, Bahia, Brasil

Prevalence and diagnosis of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Extreme South of Bahia, Brazil

Prevalencia y diagnóstico de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en el Extremo Sur de Bahia, Brasil

Recebido: 07/02/2023 | Revisado: 18/02/2023 | Aceitado: 19/02/2023 | Publicado: 25/02/2023

Alessandro Martins Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-4678>

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil

E-mail: alessandro.martins@ufvjm.edu.br

Caio Cesar de Souza Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9765-8527>

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil

E-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br

Roberta Barbizan Petinari

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0631-7207>

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil

E-mail: roberta.barbizan@ufvjm.edu.br

Resumo

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) constitui-se como uma neoplasia proliferativa das células B, promovendo aumento do baço, fígado e linfonodos, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino, raça branca e com alta incidência a partir dos 65 anos de idade. O diagnóstico consiste na realização de exames como hemograma, mielograma, detecção de marcadores celulares agrupadores de diferenciação (CDs). Assim, objetivou-se identificar a prevalência de pacientes com LLC no Extremo Sul da Bahia, analisando os marcadores dos protocolos de diagnóstico laboratoriais. O presente estudo é um coorte retrospectivo de 2015 a 2019, sob Aprovação CAAE: 5.336.684 do CEP/CONEP, de prontuários de pacientes com LLC realizado na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON, situado no município de Teixeira de Freitas, Bahia. Dessa forma, os resultados permitiram constatar que, conforme informações do DATASUS, dos 82 casos diagnosticados de doenças linfoproliferativas crônicas, entre 2015 a 2019 do Extremo Sul da Bahia, seis casos eram de LLC. Nos prontuários haviam características clínico-epidemiológicas, 66,7% eram em pacientes homens; com 50% de indivíduos brancos e pardos, apresentando linfocitose, plaquetopenia e anemia normocítica-normocrômica (50%), um caso (16,7%) portando Manchas de Gumprecht e um caso (16,7%) apresentando CD79 e IGV15. Quanto às conclusões, viu-se que os marcadores de diagnóstico mais utilizados compreenderam a realização de exames hematológicos como hemograma e mielograma, incluindo características hematológicas/bioquímicas, em especial a linfocitose, leucocitose, plaquetopenia, anemia, com destaque para as características imunofenóticas, por CDs 19 e 79, sendo a prevalência baixa no Extremo Sul da Bahia de apenas 7,3% de casos diagnosticados com LLC.

Palavras-chave: Leucemia linfocítica Crônica; Prevalência; Alterações hematológicas; Alterações imunofenóticas.

Abstract

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a proliferative B-cell neoplasm, promoting enlargement of the spleen, liver and lymph nodes, affecting mainly white males, with a high incidence after 65 years of age. Thus, we aimed to identify the prevalence of patients with CLL in the Extreme South of Bahia, analyzing the markers of laboratory diagnostic protocols. The present study is a retrospective cohort from 2015 to 2019, under CAAE Approval: 5.336.684 from CEP/CONEP, of medical records of patients with LLC performed at the High Complexity Oncology Unit - UNACON, located in the municipality of Teixeira de Freitas, Bahia. Thus, the results allowed us to find that, according to information from DATASUS, of the 82 diagnosed cases of chronic lymphoproliferative diseases, between 2015 and 2019 from the Extreme South of Bahia, six cases were of LLC. In the medical records there were clinical-epidemiological characteristics, 66.7% were in male patients; with 50% white and brown individuals, presenting lymphocytosis, thrombocytopenia and normocytic-normochromic anemia (50%), one case (16.7%) carrying Gumprecht's Patches and one case (16.7%) presenting CD79 and IGV15. As for the conclusions, it was seen that the most used diagnostic markers comprised the performance of hematological tests such as hemogram and

myelogram, including hematological/biochemical characteristics, especially lymphocytosis, leukocytosis, thrombocytopenia, anemia, with emphasis on immunophenotypic characteristics, by CD19 and CD79, being the low prevalence in the Far South of Bahia of only 7.3% of cases diagnosed with LLC.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia; Prevalence; Hematological changes; Immunophenotypic changes.

Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia proliferativa de células B, que promueve el agrandamiento del bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, que afecta principalmente a hombres blancos, con una alta incidencia después de los 65 años. Así, tuvimos como objetivo identificar la prevalencia de pacientes con LLC en el Extremo Sur de Bahía, analizando los marcadores de los protocolos de diagnóstico de laboratorio. El presente estudio es una cohorte retrospectiva de 2015 a 2019, bajo Aprobación CAAE: 5.336.684 del CEP/CONEP, de prontuarios de pacientes con LLC realizados en la Unidad de Oncología de Alta Complejidad - UNACON, ubicada en el municipio de Teixeira de Freitas, Bahía. Así, los resultados permitieron constatar que, según información de DATASUS, de los 82 casos diagnosticados de enfermedades linfoproliferativas crónicas, entre 2015 y 2019 del Extremo Sur de Bahía, seis casos fueron de LLC. En las historias clínicas se encontraron características clínico-epidemiológicas, el 66,7% correspondió a pacientes del sexo masculino; con 50% de individuos blancos y morenos, presentando linfocitosis, trombocitopenia y anemia normocítica-normocrómica (50%), un caso (16,7%) portador de Placas de Gumprecht y un caso (16,7%) presentando CD79 e IGV15. En cuanto a las conclusiones, se observó que los marcadores diagnósticos más utilizados comprendieron la realización de exámenes hematológicos como hemograma y mielograma, incluyendo características hematológicas/bioquímicas, en especial linfocitosis, leucocitosis, trombocitopenia, anemia, con énfasis en características inmunofenotípicas, por CD 19 y 79, siendo la baja prevalencia en el Extremo Sur de Bahía de apenas 7,3% de los casos diagnosticados con LLC.

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica; Prevalencia; Alteraciones hematológicas; Alteraciones inmunofenotípicas.

1. Introdução

Segundo a Sociedade Americana de Câncer dos Estados Unidos para a projeção de 2023, há cerca de 59.610 novos casos de leucemia e aproximadamente cerca de 23.710 mortes por leucemia (todos os tipos), com cerca de 18.740 novos casos de leucemia linfocítica crônica (LLC) com taxa de natalidade de 4.490 mortes (Acs, 2023). Ainda segundo estudos realizados pelo INCA, as Leucemias são o oitavo tipo de câncer mais incidente em homens e o nono entre as mulheres, demarcando o predomínio de ocorrências em homens em relação aos casos que ocorrem em mulheres, representando cerca de 2,7% e 2,8% dos casos respectivamente (Inca, 2017).

O número de casos novos de leucemia esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres, para a Região Nordeste. A Leucemia Linfocítica Crônica, ocupa a sétima posição, sazonalmente ocorre numa proporção baixa na população, de 5,02 casos a cada 100 mil habitantes, seguidas da região Sul (8,34 a cada 100 mil) com a décima posição, observando entre as regiões Sudeste e Centro-Oeste ocupa a décima primeira leucemia prevalente (Inca, 2020).

Segundo Dong, et al., (2020) a prevalência da LLC é baseada em características clínicas observadas durante o diagnóstico, que se incluem astenia, linfonodomegalia e esplenomegalia, além de pouco se associar a doença a fatores externos com contato a agentes cancerígenos, sendo uma linfoproliferação idiopática, ocorre entre a quinta e a sétima década de vida, sem sintomas aparentes. A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é caracterizada pela proliferação clonal e acumulada de células B maduras (CD5+, CD19+, CD23+) no tecido sanguíneo, medula óssea, gânglios linfáticos e baço (Hallek, 2020). As manifestações fisiopatológicas incluem esplenomegalia, adenomegalia, linfadenomegalia, astenia, sudorese noturna e anemia hemolítica, classificados como sintomas crônicos, em níveis de sintomas agudos. Outras patologias surgem associadas a LLC, como infecções pulmonares, pneumonia e herpes zoster cutânea e labial (Sall et al; 2016; Rai; Jain, 2016).

O diagnóstico de LLC baseia-se na avaliação das funções do baço, rim e fígado, mediante insuficiência, aumento ou diminuição de tamanho, a presença de anemia hemolítica persistente durante três com linfocitose, plaquetopenia e leucopenia. Dado que o hemograma de um paciente com LLC é constituído por parâmetros com volume corpuscular médio (VCM: 80 a

100/dL) e a concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM: 30 a 33/dL) baixos, a hemoglobina baixa (10 a 13/dL), o número absoluto de linfócitos aumentados (linfocitose) e as plaquetas depreciadas (plaquetopenia), com valores preditivos ao da hemoglobina de 13 g/dL, a contagem de plaquetas de $180 \times 10^9 /L$, a contagem de glóbulos brancos era $35 \times 10^9 /L$ (intervalo: $7-900 \times 10^9 /L$), a contagem de linfócitos de $27 \times 10^9 /L$ (faixa de variação: $7-900 \times 10^9 /L$), e a contagem de linfócitos de $27 \times 10^9 /L$; $5,4-891,0 \times 10^9 /L$ (Gonçalves et al., 2009; Rodrigues et al., 2016).

Segundo Robbe Pauline et al., (2022), as principais moléculas Marcadoras de Diagnósticos (CDs), encontradas na LLC, são CD5, CD19 e CD20, sendo observadas em pacientes com bom prognóstico, ou seja, que tenham chances de adquirir sobrevida após tratamento quimioterápico convencional e Transplante de Medula Óssea Alogênico (TCTH-Alo). A citometria de fluxo se tornou diagnóstico diferencial à medida que identifica marcadores de prognóstico favoráveis ao portador de LLC tais como CD5, 19 e 20, além de demonstrar a monoclonalidade do linfócito B maduro circulante (Marrero; Suárez & Pérez, 2022). Na técnica de Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) são detectadas anormalidades cromossômicas em cerca de 80% dos casos de LLC. A trissomia do cromossomo 12 é relatada em torno de 20% dos casos, as deleções no cromossomo 13q14 em quase 50% no cromossomo 11q22-23 em 20% e no 17p13 (locus p53) em 10% dos casos. O que revela mal prognóstico é a presença destes genótipos no exame diagnóstico (Figueiredo et al., 2010).

Na classificação dos pacientes com LLC, adotam-se um sistema mundialmente aceito, no qual são alocados em três grandes grupos de risco (baixo, intermediário e alto), tomando por base dois sistemas de estadiamento clínico: estadiamentos de Rai e/ou de Binet. Dessa forma, nos países localizados na América do Norte, há preferência pelo sistema de Rai, enquanto o sistema de Binet tem sua maior aplicabilidade nos países europeus. No caso brasileiro, a escolha entre o sistema Rai e Binet varia entre os serviços hematológicos (Vasconcelos, 2005). Os sistemas de estadiamento Rai e Binet foram os primeiros marcadores prognósticos a influenciar o manejo da doença, embora ainda sejam amplamente utilizados, eles não preveem a progressão da doença ou a resposta ao tratamento. Muitos esforços estão em andamento para identificar e caracterizar outros marcadores prognósticos no nível celular e molecular (Korubo et al., 2021).

Especificamente no caso do estadiamento de Rai et al. (1975), a classificação do paciente com LLC será feita em cinco estágios, onde o estágio 0 possui como característica clínica a linfocitose compreendida entre $\geq 15.000/mm^3$ no sangue ou $>40\%$ na medula óssea; o estágio I apresenta linfocitose com aumento gradativo de linfonodos; o estágio II possui uma linfocitose com esplenomegalia, podendo ou não está acompanhada de hepatomegalia, e apresentando em alguns casos linfonodos; estágio III apresenta linfocitose com anemia ($Hb < 11g/dL$), podendo ser verificado em alguns casos aumento de linfonodos, fígado e baço. Na última fase, considerada quando o paciente está em estado crítico da doença, é verificado linfocitose com plaquetopenia $< 100.000/mm^3$, apresentando ou não aumento de linfonodos, do fígado e baço (Gonçalves, 2009; RAI et al., 1975).

O estadiamento proposto por Binet, et al., (1981) divide-se em três categorias: A, B e C. Pacientes com estágio clínico A são de baixo risco de apresentarem complicações graves sem quadro de anemias e aplasias e sem alterações dos gânglios linfáticos. Os pacientes com fenótipos do tipo B, possuem risco intermediário, podendo apresentar três ou mais comprometimentos nos órgãos linfáticos, tais como baço, timo e linfonodos. No terceiro e último estágio, há a presença de linfocitose, anemia hemolítica e plaquetopenia aplásica, além de alterações coagulopáticas (Binet, et al., 1981).

O grupo Centro de Câncer MD Anderson da Universidade do Texas (MDACC) propôs um nomograma (Gráfico de correlação diagnóstico/prognóstico) para prever a sobrevida global (SG) de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), usado em pacientes em estágio inicial que combinou a idade, betamicroglobulina ($\beta 2M$), estágio Rai e número de grupo de linfonodos envolvidos (Wierda et al., 2007).

Segundo Pflug et al., (2014), nos estudos sobre desenvolvimento de um índice de prognóstico abrangente para pacientes com LLC realizados na Clínica Mayo, Rochester, ao analisar 1.948 pacientes com LLC não tratados, através de

estudos não-pareados de 1976 a 2010, em estágios CLL-1; CLL-4 e CLL-8, foi possível identificar 8 preditores independentes de Sobrevida Global (OS) como o sexo, idade, status ECOG, del(17p), del(11q), IGHV, estado de mutação e a Betamicroglobulina e timidina quinase sérica.

A avaliação de grupos de riscos para definir a melhor linha de tratamento é caracterizada a partir de análises nesse sistema de prognóstico GCLLSG, que permite correlacionar variáveis como status mutacional tp53, alterações anatomopatológicas e doenças crônicas pré-existent, que são validadas a partir da comparação entre grupos com idade avançada, plaquetopenia e sucessivos quadros de infecções recorrentes (Hallek & Al-sawaf, 2021). Em 2016 o International Prognostic Index (CLL-IPI), propôs o sistema de pontuação mais amplamente utilizado no manejo clínico, combinando parâmetros clínicos e fatores citogenéticos em um modelo prognóstico que contém 5 fatores prognósticos independentes: status TP53, status mutacional IGHV, Concentração de s-β2M, estágio clínico e idade (Yun et al., 2020).

A quimioterapia tem sido a terapia de primeira linha para tratar os pacientes com LLC. A combinação de quimioterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR) associada ao ibrutinib é recomendada para pacientes sem comorbidades, a duração dessa farmacoterapia é de dois anos. Contudo, estudos associando o rituximab e venetoclax mostraram produzir quadros de plaquetopenias em pacientes refratários, atualmente, drogas ainda em estudo como a zanubrutinib em pacientes com doenças linfoproliferativas B gerais constam em andamento (Moreno, et al. 2019; Concepción et al., 2021; Brown, et al., 2023).

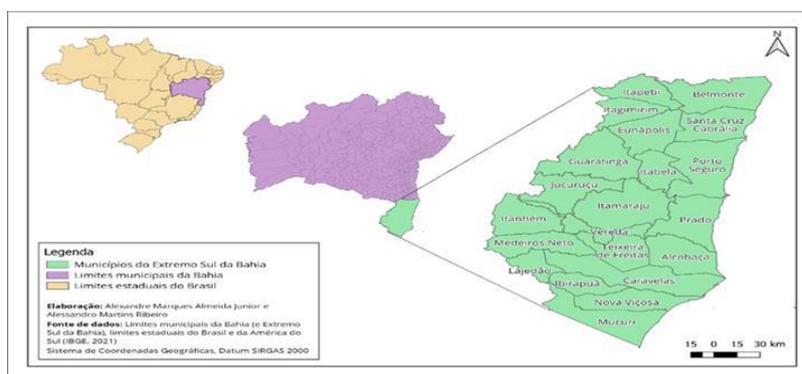
Para que o acesso ao tratamento seja viabilizado, inclusive quanto ao fornecimento dos medicamentos prescritos pelos oncologistas, o paciente deve estar cadastrado em uma das seis unidades distribuídas na Bahia: Salvador, Feira de Santana, Itabuna, Ilhéus, Teixeira de Freitas e Vitória da Conquista que são as Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON). Os municípios que não possuem estas unidades, devem direcionar os pacientes através da sua Central de Regulação em Saúde, para o Centro de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou alguma UNACON mais próxima do seu município, a fim de viabilizar o atendimento (Brasil, 2013). Visando demonstrar a prevalência de um câncer hematológico na Bahia, nesse sentido, a presente pesquisa teve como objetivo identificar a prevalência de pacientes com Leucemia Linfocítica no Extremo Sul da Bahia, analisando os marcadores dos protocolos de diagnóstico laboratoriais.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo e local

Tratou-se de um estudo coorte retrospectivo, de natureza descritiva e quantitativa, incluindo coleta de dados primários, por meio de formulário próprio de avaliação de prontuários clínicos, entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019 sob CAAE: 5.336.684 do CEP/CONEP da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus Diamantina/MG. O estudo foi desenvolvido na UNACON, localizada na cidade de Teixeira de Freitas, Estado da Bahia. Conforme mostra abaixo na Figura 1, a representação de um mapa do Estado da Bahia, incluindo um recorte geográfico do Extremo Sul da Bahia, sendo formado por 21 cidades: Alcobaça, Belmonte, Caravelas, Eunápolis, Guaratinga, Ibirapuã, Itabela, Itagimirim, Itamarajú, Itanhém, Itapebí, Jucuruçu, Lagedão, Medeiros Neto, Mucuri, Nova Viçosa, Porto Seguro, Prado, Santa Cruz Cabralia, Teixeira de Freitas e Vereda.

Figura 1 - Mapa do Brasil com recorte Geográfico da Bahia e o Extremo Sul.



Fonte: IBGE, (2021).

O Extremo Sul da Bahia é formado por aproximadamente 846.897 mil habitantes, sendo composto de municípios que estão localizados na região sul do Nordeste, formado por 21 cidades: Alcobaça, Belmonte, Caravelas, Eunápolis, Guaratinga, Ibirapuã, Itabela, Itagimirim, Itamarajú, Itanhém, Itapebi, Jucuruçu, Lagedão, Medeiros Neto, Mucuri, Nova Viçosa, Porto Seguro, Prado, Santa Cruz Cabrália, Teixeira de Freitas, Vereda. A coleta de dados ocorreu na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON, localizado na cidade de Teixeira de Freitas, Estado da Bahia, situada na Avenida Presidente Getúlio Vargas n° 4579, Bairro Redenção. A Figura 1, apresentada a seguir, demonstra um mapa do Estado da Bahia, incluindo um recorte geográfico do Extremo Sul da Bahia, sendo formado por 21 cidades: Alcobaça, Belmonte, Caravelas, Eunápolis, Guaratinga, Ibirapuã, Itabela, Itagimirim, Itamarajú, Itanhém, Itapebi, Jucuruçu, Lagedão, Medeiros Neto, Mucuri, Nova Viçosa, Porto Seguro, Prado, Santa Cruz Cabrália, Teixeira de Freitas e Vereda. Teixeira de Freitas situa-se em posição de destaque, pois configura como uma cidade-polo da Macrorregião do extremo sul da Bahia, conforme a resolução expedida pela Comissão Intergestora Bipartite, integrante da Secretaria de Saúde da Bahia (Bahia, 2016). Possui um Sistema Municipal de Saúde que dispõe de serviços de média e alta complexidade, além de serviços necessários ao estabelecimento de referência e contrarreferência de pacientes nos módulos assistenciais (Paula, 2009). A população teixeirense é de 160.487 habitantes, sendo a maior cidade da sua Região Geográfica Imediata e a nona maior do estado da Bahia. O município possui área territorial de 1.165,6 km², com elevação de 109 metros e temperatura média anual de 24,3 °C (Ibge, 2019).

2.2 Coleta de dados

A amostra deste estudo contemplou todos os indivíduos/pacientes diagnosticados com LLC no período de 2015 a 2019 de ambos os sexos (feminino e masculino), com idades entre 18 e 99 anos, de todas as classes sociais e grupos étnicos (afrodescendentes, caucasianos, indígenas e quilombolas), que residiam no extremo sul da Bahia e que realizaram tratamento na UNACON, localizada na cidade de Teixeira de Freitas/BA.

2.3 Procedimentos metodológicos

Primeiramente foi realizado um levantamento epidemiológico para identificação de todos os casos incidentes de doenças linfoproliferativas crônicas segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID), entre os anos de 2015 a 2019, na região do Extremo Sul da Bahia, especificamente em Teixeira de Freitas, junto ao Paineiro de Oncologia do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Com base neste levantamento, realizou-se a identificação de todos os casos de pacientes diagnosticados especificadamente com CID 91.1 a 91.4, referentes à classificação de LLC.

A partir dos casos de LLC identificados, realizou-se uma busca direta na UNACON, obtendo-se os dados dos prontuários clínicos de todos os casos. Assim, por meio do Formulário Clínico foram obtidas as informações baseadas nos

Tratados de Hematologia (Zago et al., 2013), do Tratado de Interpretação de Exames laboratoriais - (Wallach, 2016) e pelo Protocolo Franco-Americano- Britânico (FAB): Sistemas de Estadiamento na classificação e caracterização das neoplasias Linfocíticas.

2.4 Análises dos dados

Primeiramente, uma análise descritiva foi utilizada para caracterizar as informações coletadas no presente estudo. A distribuição do número total de casos das doenças linfoproliferativas crônicas (DLC) e de LLC, identificados entre os anos de 2015 e 2019, foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas (percentual), incluindo o número de casos incidentes por ano.

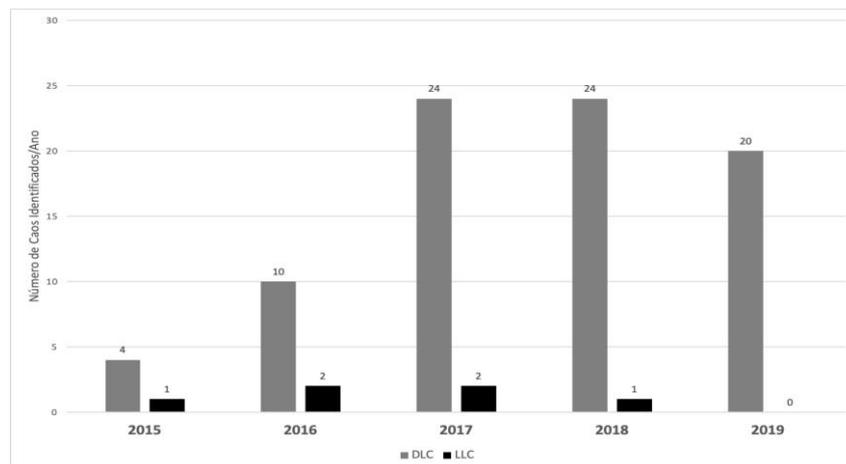
Para inferir a incidência de casos no período, considerou-se o número total de casos de doenças linfoproliferativas crônicas, dividido pela população localizada no Extremo Sul da Bahia, x 100.000. Posteriormente, foi esperado um número de indivíduos adoecidos em um determinado coorte pré-selecionado, dividido pelo número total de pessoas, obtendo a proporção amostral dos pacientes com a patologia, na análise de prevalência. E uma possível diferença de distribuição dos casos por sexo (masculino/feminino) foi explorada utilizando-se do teste estatístico T (Chi-squared test) para comparação de proporções e considerando um p-valor menor que 5% ($p < 0,05$) como estatisticamente significante.

Posteriormente, as características demográficas, hematológicas e imuno-histoquímicas de todos os casos de LLC foram exploradas e descritas para cada um dos casos identificados e considerando a sua sumarização por meio de medidas de frequência absoluta e relativa (%) para as variáveis categóricas e por meio de medidas de tendência central e de dispersão, incluindo mediana e intervalo interquartil (P25 – P75: Percentil 25 – Percentil 75) para variáveis numéricas. Toda a tabulação e análise dos dados foi realizada utilizando-se do Programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0.

3. Resultados e Discussão

O levantamento epidemiológico, realizado através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), permitiu identificar um total de 82 casos diagnosticados de doenças linfoproliferativas crônicas, entre os anos de 2015 a 2019, no Extremo Sul da Bahia e arquivado no município de Teixeira de Freitas, constatando-se uma incidência de 4 casos em 2015, 10 casos em 2016, 24 casos em 2017, 24 casos em 2018 e 20 casos em 2019. Em relação à leucemia linfocítica crônica, observou-se uma incidência de 1 caso em 2015; 2 casos em 2016 e 2017; 1 caso em 2018 e nenhum caso em 2019. A Figura 2 apresenta o número total de casos de doenças linfoproliferativas crônicas (DLC) e de leucemia linfocítica crônica (LLC) identificados entre os anos de 2015 e 2019.

Figura 2 - Distribuição do número total de casos de doenças linfoproliferativas crônicas (DLC) e de leucemia linfocítica crônica (LLC) identificados entre os anos de 2015 e 2019.



Fonte: Dados obtidos no Painel de Oncologia do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Sistema de Informação Ambulatorial (SAI), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), 2020.

Do total de 82 casos diagnosticados no período, 22 casos foram de Leucemias, subdivididas em 16 casos (19,5%) de origem mieloide e 6 casos (7,3%) de origem linfoide. A Tabela 1, a seguir, apresenta a distribuição dos casos de DLC por doença com base na Classificação Internacional de Doenças (CID), diagnosticados entre os anos de 2015 e 2019, segundo dados do Painel de Oncologia aplicado ao município de Teixeira de Freitas, de abrangência no Extremo Sul da Bahia. Todos os casos foram diagnosticados por profissionais que atuaram junto a UNACON, localizada no Hospital Municipal de Teixeira de Freitas (HMTF).

Destaca-se que, para o ano de 2020, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA/MS, a incidência das Leucemias, foi de 3,99 por 100 mil habitantes para homens e 3,04 por 100 mil habitantes para mulheres, dado o número de diagnósticos no Estado da Bahia nesse período (Inca, 2020).

A partir do que dispõe o DATASUS, considerando o total de pacientes, percebeu-se a ocorrência de 4 casos de pacientes diagnosticados com câncer linfoproliferativo no ano de 2015, 10 casos no ano de 2016, 24 casos no ano de 2017 e 2018, de forma igualitária, e 20 casos no ano de 2019 (Brasil, 2020). A ocorrência de doenças linfoproliferativas crônicas na população no Extremo Sul da Bahia, entre os anos de 2015 e 2019, considerando um coeficiente de incidência de 9,7 casos por 100 mil habitantes, calculado baseado nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, conforme Figura 2 (Ibge, 2019).

As doenças linfoproliferativas estão categorizadas como leucemia linfoide crônica (LLC), leucemia de células pilosas, tricoleucemia, leucemia prolinfocítica (LP), tal como linfomas de células do manto (MCL) e linfoma folicular (LF) (Gaidano et al., 2020; Acs, 2023). Cerca de 80% dos pacientes portadores de LLC, são assintomáticos ao tratamento e 30% dos pacientes nunca serão tratados, sendo a leucemia mais prevalente em adultos (Jacque; Leblond, 2019).

Na análise dos casos específicos de ocorrência de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) no Extremo Sul da Bahia, entre os anos de 2015 e 2019, buscando analisar os marcadores bioquímicos e imunofenotípicos dos prontuários de diagnóstico de LLC. Dentre os seus principais achados, verificou-se uma incidência de LLC relativamente baixa na população, incluindo como os principais marcadores de diagnóstico a presença de anemia, plaquetopenia, linfocitose e de marcadores de diferenciação (CD) 19 e 79. Em termos de dados absolutos, o levantamento epidemiológico identificou um total de seis casos de LLC, de 2015 a 2019, sendo os seus respectivos registros de prontuários identificados e analisados neste estudo.

Tabela 1 - Distribuição dos casos por diagnóstico de doenças linfoproliferativas crônicas, segundo o Painel de Oncologia no Extremo Sul da Bahia, Teixeira de Freitas/BA, 2015 a 2019. (N=82).

CID	Doença	Nº de casos (absoluto)	Percentual (%)
C81	Linfoma de Hodgkin	17	20,7
C83	Linfoma de não-Hodgkin	18	22,0
C88	Imunoproliferativas	1	1,2
C90	Mieloma Múltiplo	24	29,3
C91	Leucemia Linfoide	6	7,3
C92	Leucemia Mieloide	16	19,5

Fonte: Painel de Oncologia do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Sistema de Informação Ambulatorial (SAI-SUS), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), 2020.

Com base no número de casos identificados entre os anos de 2015 e 2019, pôde-se inferir um coeficiente de incidência de 9,7 casos por 100 mil habitantes, considerando o número total de casos de doenças linfoproliferativas crônicas (n=82) dividido pela população total do Extremo Sul da Bahia (846 mil habitantes) x 100.000. Ainda com base nos dados disponíveis e apresentados pelo Painel de Oncologia do DATASUS, observou-se que do total de 82 casos diagnosticados, 48% (39 casos) foram do sexo masculino, enquanto 52% (43 casos) do sexo feminino (Chi-squared test = 0.261; P = 0.609). A partir dos casos de Leucemia de origem linfóide identificados na região, foi realizada uma busca direta no setor específico da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON, obtendo-se os dados de prontuários físicos de todos os seis pacientes diagnosticados com CID 91.1 a 91.4, referentes à classificação de leucemia linfocítica crônica (LLC).

Observou-se que a maioria dos casos de LLC analisados neste estudo foi de homens (embora sem diferença estatística provavelmente pelo reduzido número de amostra), com uma mediana de 67 anos de idade, assim como 50% dos prontuários eram de pessoas com etnia branca. Em relação ao sexo, estudos prévios apontam que a ocorrência de LLC é mais comum em homens, observando-se que homens possuem uma probabilidade duas vezes maior de ter LLC, sendo este o quarto subtipo de leucemia linfóide mais incidente na raça branca e entre sexo masculino, conforme dados divulgados pelo INCA (Inca, 2020).

Segundo Villavicencio et al., (2021), em uma coorte de 2008 e 2016, localizada no nordeste da Espanha, cerca de 400 pacientes foram analisados, tendo taxa de prevalência para LLC, com mediana etária ao diagnóstico de 72 anos possuindo intervalo interquartil entre 60-80 anos. Cerca de 57,5% da população eram do sexo masculino, de raça branca e apresentava LLC em estágio inicial (estádio Rai 0) no momento do diagnóstico, sendo que 1,25% desses pacientes evoluíram para linfoma agressivo (síndrome de Richter).

Segundo as estimativas da American Cancer Society (2022), as leucemias representam 13% de todos os cânceres no mundo, sendo que só nos Estados Unidos da América (EUA) somaram cerca de 60.650 novos casos de leucemia e com o número absoluto de óbitos em 24.000 mil mortes por leucemia, incluindo todos os tipos. Além disso, a incidência da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) somou 20.160 novos casos com 4.410 mortes, e a elevada mortalidade está relacionada à sua alta prevalência em idosos.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das características demográficas e hematológicas dos casos de pacientes com LLC identificados. Dentre o total de seis casos analisados, observou-se uma mediana de 67 anos de idade e que a maioria era do sexo masculino (4 casos = 66,7%). Verificou-se que quatro casos (66,7%) foram diagnosticados nos anos de 2018 e 2019 e que cinco casos (83,3%) foram classificados com CID 91.1 (Leucemia de Células B) enquanto apenas um caso foi classificado com CID 91.4 (Tricoleucemia ou Leucemia de Células Pilosas). Em relação à etnia e cidade de residência, metade dos casos (50%) era de cor de pele branca e residia em Teixeira de Freitas (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas e bioquímicas dos casos de pacientes com LLC UNACON, Teixeira de Freitas, Extremo Sul da Bahia, Brasil, 2015 a 2019.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	% ou Mediana (P25 – P75)*
Demográficas							
Sexo (F: Feminino / M: Masculino)	M	M	F	F	M	M	M (66,7%)
Idade (anos)	54	73	80	66	67	67	67 (66 – 73)
Etnia	Branca	Branca	Parda	Branca	Parda	Parda	Branca (50%)/Pardo (50%)
Cidade/residência	TXF	IBI	TXF	TXF	TXF	NV	TXF (50%)
Ano de realização do Exame (diagnóstico)	2015	2017	2018	2018	2019	2019	2018/2019 (66,7%)
CID (Classificação Internacional de Doenças)	91.4	91.1	91.1	91.1	91.1	91.1	91.1 (83,3%)
Exames Hematológicos							
Eritrograma							
Eritrócitos (F: 3.9 a 5.4 milhões/ μ L / M: 4.2 a 5.9 milhões/ μ L)	2.72	3.95	2.76	3.38	4.25	5.00	3.66 (2.76 – 4.25)
Hemoglobina (F: 12.0 a 16.0 g/dL / M: 13.0 a 18.0 g/dL)	8.6	11.6	9.4	9.8	12.7	15.0	10.7 (9.4 – 12.7)
Hematócrito (F: 35 a 47 % / M: 38 a 52 %)	26.6	35.2	28.7	29.8	38.3	47.0	32.5 (28.7 – 38.3)
VCM (80.0 a 100.0 fL)	97.8	89.1	104	88.2	90.0	94.0	92 (89.1 – 97.8)
HCM (27.0 a 32.0 pg)	31.6	29.4	34.2	29.0	30.0	30.0	30 (29.4 – 31.6)
CHCM (31.0 a 36.0 g/dL)	32.2	33.0	32.8	32.9	33.0	31.9	32.8 (32.2 – 33.0)
RDW (10 a 16 %)	21.2	16,5	17,6	16,4	16,0	13,8	16,4 (16,0 – 17,6)
Leucograma							
Leucócitos totais (4000 a 11000/ μ L)	84.000	32.100	66.570	63.940	72.030	67.600	67.085 (63.94 – 72.03)
Neutrófilos bastonetes (0 a 800/ μ L)	6.900	0	0	0	7.923	676	338 (0 – 6.900)
Neutrófilos segmentados (1600 a 8000/ μ L)	8.210	4.173	2.663	9.591	6.483	11.492	7.346 (4.173 – 9.591)
Linfócitos (900 a 4000/ μ L)	14.000	25.680	53.256	37.085	51.862	30.420	33.752 (26.680 – 51.862)
Monócitos (100 a 1000/ μ L)	0	1.605	666	3.836	1.441	2.704	2.154 (1.441 – 3.836)
Eosinófilos (0 a 500/ μ L)	0	642	0	639	0	3.380	319.5 (0 – 642)
Basófilos (0 a 200/ μ L)	0	0	0	0	0	676	0 (0 – 0)
Plaquetas (140.000 a 450.000 μ L)	114.000	146.000	53.000	228.000	141.000	227.000	143.500 (114.000 – 227.000)
Presença de Manchas de Gumprecht	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não (66,7%)
Alterações Encontradas							
Série Eritrocitária	AMicro	ANN	ANN	ANN	AMega	-	ANN (50%)
Série Leucocitária	Linfo	Linfo	Linfo	Linfo	Linfo	Linfo	Linfo (100%)
Série Plaquetária	Plaquet	-	Plaquet	-	-	-	Plaquet (33,3%)

M: Masculino; F: Feminino; IBI: Ibirapuã; NV: Nova Viçosa; TXF: Teixeira de Freitas; ANN: Anemia Normocítica-Normocrômica; AMicro: Anemia Microcítica; AMega: Anemia Megacariocítica; AH: Anemia Hemolítica; Linfo: Linfocitose; Plaquet: Plaquetopenia; Trombo: Trombocitopenia; *Resultados apresentados em frequência relativa (%) para variáveis categóricas e em mediana e intervalo interquartil (P₂₅ – P₇₅: Percentil 25 – Percentil 75) para variáveis numéricas.

Em relação aos resultados dos exames hematológicos, observou-se que três casos (50%) apresentaram Anemia Normocítica-Normocrômica dentre as alterações observadas na série Eritrocitária, enquanto os outros dois casos apresentaram diferentes alterações cada, incluindo Anemia Microcítica, Anemia Megacariocítica e um paciente sem anemia aparente pelos dados do prontuário. Já dentre as alterações verificadas na série Leucocitária, foram observados: três casos de neutrofilia, sendo um com desvio à esquerda; um caso de desvio a esquerda sem neutrofilia; três casos de monocitose; três casos de eosinofilia; e um caso de basofilia. Além disso, destaca-se que apenas em dois casos (33,3%) foi observada a presença de Manchas de Gumprecht (Tabela 2).

No Brasil, as leucemias, sem descrever subtipos, têm a sua incidência como o nono câncer responsável por causa mortis de pacientes (Inca, 2020). No Nordeste do Brasil, as leucemias são o oitavo tipo de câncer mais incidente na região, sendo aproximadamente cinco casos a cada 100 mil habitantes e acometendo principalmente homens com 65 anos ou mais de idade e autodeclarado pardos ou brancos (Inca, 2020), corroborando com os dados encontrados neste trabalho com mediana de

67 anos de idade e 50% de cor de pele branca. Com base em dados brutos em relação ao sexo, observou-se que indivíduos do sexo masculino são maioria quando comparados ao número de mulheres no que se refere ao diagnóstico tardio, e isso se deve principalmente por uma busca tardia no diagnóstico e tratamento (Inca, 2020).

No Extremo Sul da Bahia esta situação não é diferente, pois segundo o levantamento da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (Bahia, 2016), entre os anos de 2008 a 2016, foram verificados que homens com faixas etárias entre 45 a 65 anos não procuravam a atenção primária em processo de adoecimento, sendo que essa informação é baseada em um estudo longitudinal que verificou a mortalidade de 82,7% por neoplasias diagnosticadas no SUS na sua forma tardia. O mesmo estudo da Secretaria Estadual de Saúde do Estado da Bahia (Bahia, 2016) apontou uma prevalência de neoplasias malignas em 51,4% de indivíduos pardos e negros, sem distinção de sexo, corroborando com os dados sobre a incidência de câncer em indivíduos pardos e negros, etnia mais preponderante na população brasileira. Esses achados corroboram com os resultados da presente pesquisa, considerando um percentual de 50% de indivíduos autodeclarados pardos e 50% autodeclarados brancos dentre os diagnósticos dos prontuários analisados.

Cabe destacar, que os valores da tabela 2, partem da mediana dos valores de referência do somatório, com uma variabilidade, em termos de medidas de tendência central e dispersão (valores de mediana e intervalo interquartil), considerando o fato destas medidas incluírem dados de apenas seis casos, ou seja, casos de linfocitose (gradativo aumento no número de linfócitos) não deve ser definida apenas com o valor de referência apresentado no hemograma, mas comparando com a presença de sinais clínicos como anemia e plaquetopenia.

A anemia Normocítica-Normocrômica é um achado laboratorial comum entre pacientes portadores de doenças hematológicas, esta não é uma doença, apenas um sintoma recorrente ao portador de uma doença crônica que tem a medula óssea depreciada, devido à deficiência na produção de eritrócitos durante o processo de eritropoiese normal de um indivíduo sadio (Zago et al, 2013). Nos casos de leucemias crônicas, pacientes tendem a apresentar uma diminuição da hemoglobina, mesmo que a concentração de hemoglobina corpuscular média e o volume corpuscular médio estejam normais no hemograma (Oliveira, 2014). Assim como a presença da trombocitopenia (plaquetopenia) devido a infiltração medular do paciente sem provocar alterações nas demais séries celulares (Zago et al., 2013).

As linfocitoses se tornaram um marcador laboratorial comum em pacientes com linfoproliferações, por esta identificar a célula preditora, o linfócito B (responsável pela imunidade humoral produzindo imunoglobulinas), da patologia hematológica em estado de ataque leucêmico, linfômico ou mielômico à medula óssea (Williamson & Snyder, 2016). Nesse sentido, segundo o Tratado de Exames laboratoriais proposto por Wallach, o aumento observado no leucograma com taxas hematimétricas superiores a 4000/ μL L pode ser considerado uma linfocitose, como foram identificados em todos os prontuários dos casos de diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) compilados neste estudo (Williamson & Snyder, 2016).

Na Tabela 3 são apresentados os resultados dos exames imuno-histoquímicos dos seis casos de pacientes com LLC identificados. Em relação à biópsia da medula óssea e/ou mielograma, observou-se um alto percentual hiper celular dos mielogramas realizados em quatro casos (66%): caso 1 (91,6%), caso 4 (86%), caso 5 (63%) e caso 6 (86%). Por outro lado, verificou-se um caso negativo, incluindo <8% de hipocelularidade (caso 3).

Tabela 3 - Características imuno-histoquímicas dos casos de pacientes com LLC. UNACON, Teixeira de Freitas, Extremo Sul da Bahia, Brasil, 2015 a 2019.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Exames Imuno-Histoquímicos						
Biópsia da medula óssea e/ou Mielograma						
Ref.: >8% hiper celularidade	91,6% hiper celularidade	12% hiper celularidade	Infiltrado linfócito B não-circulante <8%	86% hiper celularidade	Infiltrado 63% hiper celularidade	86% hiper celularidade
Esfregaço Sanguíneo	Reticulócitos absolutos 48.000	-	-	-	Megacariócitos	-
Alterações cromossômicas em doenças linfóides						
Translocação 13q13-12, 11q22-23 e 17p – LLC e seus subtipos [B, T e NK]	Sim	-	-	-	-	-
Paraproteína (Ig) V para LLC	IgA, IgG, IgM	IgH	-	IgH	-	-
Citometria de Fluxo						
Imunofenotipagem						
Linfócitos B como CD19, CD20 e CD79	CD19, CD79	CD19	-	CD19	-	CD19
CD15	-	Sim	-	-	-	-
Presuntiva de confirmação no diagnóstico diferencial						
Linfoma do manto	-	-	-	-	-	-
Leucemia de Células B	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Leucemia de Células T	-	-	-	-	-	-
Leucemia de Células NK ou Granular	-	-	-	-	-	-
Tricoleucemia ou leucemia de células pilosas	Sim	-	-	-	-	-

Legenda: SIM: presença; (-): hífen - exame não realizado. Fonte: Dados obtidos da compilação dos prontuários dos pacientes de Leucemia Linfocítica Crônica diagnosticados na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON, Autor, 2022.

Nas dosagens das imunoglobulinas, a identificação da IgVH, para proteína da LLC, foi verificada em dois casos (33%). Já no esfregaço sanguíneo, observou-se a presença de reticulocitose em um caso e hemácias megacariocíticas (sugestiva de anemia megaloblástica) em um caso. Na imunofenotipagem, quatro casos apresentaram marcador celular para Linfócito B (CD19), e em um caso foi observado, concomitantemente, a expressão de CD 79. Por outro lado, destaca-se que o caso 2, mesmo com o mielograma negativo, ao analisar a coexpressão das moléculas marcadoras de diagnóstico (CDs), observou-se a presença da CD15 (coenzima tetradimérica) para doenças de caráter hematológico crônico (Tabela 3).

Em relação ao confirmatório do desfecho, baseando-se nos dados clínicos e pela presença de alterações hematológicas, cinco dos seis casos (83,3%) apresentaram diagnóstico presuntivo de Leucemia de células B, enquanto apenas um caso (caso 1) apresentou uma presuntiva de Tricoleucemia ou Leucemia de células Pilosas (Tabela 3).

Em relação ao confirmatório do desfecho, baseando-se nos dados clínicos e pela presença de alterações hematológicas, cinco dos seis casos (83,3%) apresentaram diagnóstico presuntivo de Leucemia de células B, enquanto apenas um caso (caso 1) apresentou uma presuntiva de Tricoleucemia ou Leucemia de células Pilosas (Tabela 3). O estabelecimento do diagnóstico ao paciente, foi realizado por meio da anamnese clínica dada pelo hematologista, ao paciente, portanto alterações fisiopatológicas como adenomegalia, esplenomegalia e linfonomegalia, específicas da LLC, levaram a definição de cada caso.

Por fim, o resultado para o exame de eletroforese de proteínas foi identificado em apenas um dos seis prontuários

incluídos no estudo, o que impossibilitou uma análise mais criteriosa desse exame que tem como finalidade realizar a identificação das proteínas como a albumina, betamicroglobulina e gamaglobulina, sendo tais proteínas chaves para o diagnóstico de doenças linfoproliferativas crônicas.

O estabelecimento do diagnóstico ao paciente, foi realizado por meio da anamnese clínica dada pelo hematologista, ao paciente, portanto alterações fisiopatológicas como adenomegalia, esplenomegalia e linfonomegalia, específicas da LLC, levaram a definição de cada caso. Essas informações não são apresentadas na Tabela 3, devido não serem solicitadas no formulário de coleta de dados.

Dentre os principais marcadores hematológicos de diagnóstico de LLC nos prontuários analisados, observou-se nos prontuários uma predominância da presença de Anemia Normocítica-Normocrômica (ANN) no hemograma, Plaquetopenia no plaquetograma e Leucocitose no leucograma. Além disso, a presença de CD19 foram predominantemente observada nos achados dos prontuários no exame de imunofenotipagem, além de hipocelularidade >8% em 83% dos resultados das biópsias. Segundo Lorand-Metze (2005), os critérios definitivos de diagnóstico para LCC são baseados em dados do hemograma e da imunofenotipagem dos linfócitos periféricos: linfocitose acima de $5 \times 10^9/L$ com fenótipo CD19, CD5, CD23, assim como pela presença de linfadenomegalia e esplenomegalia visualizadas em exames de tomografias.

Cerca de 39 pacientes foram avaliados no estudo de Theodoro et al., (2022), utilizando exames como hemograma e a citometria de fluxo, a idade média foi de 68,8 anos de idade, 26 eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino, havendo a presença de linfócitos anômalos no sangue periférico. Na análise da imunofenotipagem dos pacientes observou-se CD5+ CD19+, CD20+CD22+, CD23+, CD45+, características significativas de portadores de LLC.

Moléculas marcadoras de diferenciação (CD) são indispensáveis para compreender o grau de progressão de uma doença. Assim, a presença de CD19 e 79 são considerados marcadores fundamentais na avaliação da progressão da doença em pacientes portadores de LLC (Wierda et al, 2010; Zago, et al, 2013). Os achados, dos exames dos prontuários analisados, revelaram a presença desses CDs na maioria dos pacientes.

Num estudo de caso, um paciente foi diagnosticado com alto percentual de (80%) de linfocitose em $30,4 \times 10^9/L$, hemoglobina 14 g/dL e contagem Plaquetária $179 \times 10^3 /\mu L$. A citometria de fluxo sanguíneo periférico na época mostrou (61%) de células B monoclonais positivas para CD5, CD11, CD19, CD20, CD22 e CD23, e negativas para CD38 e ZAP-70. A hibridização in situ por fluorescência (FISH) foi positiva para del(11q) e del(13q), mas negativa para t(11:14) rearranjo e deleção TP53, características da LLC (Selene et al., 2023).

Pacientes diagnosticados com LLC que apresentam as moléculas marcadores CD19 e CD79 possuem um prognóstico ruim, em relação a sinais e sintomas com sobrevida pós-tratamento, cujos pacientes estão em fase avançada da doença, possuem chances de desenvolver hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia e esplenomegalia. Essas semiologias são consideradas agudas, pois promovem uma rápida debilidade física e motora do paciente, quando comparadas à linfocitose e a plaquetopenia (Zago et al., 2013).

Sinais agudos levam a uma progressão da supressão da medula óssea envolvendo a tríade celular: eritrócitos, linfócitos e plaquetas. Estes são fundamentais na avaliação clínica de um diagnóstico, assim como na observação da progressão de uma doença, dado o aumento ou a baixa da produção dessas células vistas no quantitativo do hemograma de rotina (Zago et al., 2013; Matutes et al., 2010).

O mielograma, ou biópsia de medula óssea, se tornou o exame de diagnóstico diferencial e fundamental na análise da coexpressão quantitativa de uma célula neoplásica hematológica ou sistêmica, sendo que à medida que a célula é vista aumentada, sugere-se que a doença está em estado de progressão, principalmente devido aos altos índices dessa célula nos níveis séricos. A presença de clones de células B na corrente sanguínea de pacientes idosos demonstra que a doença está em

hiperatividade cancerígena, indicando que o paciente tem pouca estimativa de vida (Marques, 2017; Montserrat; Moreno, 2008).

Em relação aos sistemas e protocolos de progressão/prognóstico, ao comparar os protocolos Rai e Binet, MDACC nomograma, modelo GCLLSG e CLL-IPI, verificou-se que as variáveis como sexo, idade, etnia, presença de marcadores de diagnóstico como proteínas não foram predominantes entre os achados dos prontuários compilados, além de as análises citogenéticas como mielograma e hibridização *in situ* por fluorescência, não estarem disponíveis a todos os grupos prioritários de diagnósticos para LLC pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Quando compara-se aos resultados laboratoriais dos exames hematológicos, bioquímicos e imunofenotípicos encontrados nos prontuários dos pacientes com LLC, as características mais precisas de um diagnóstico como as dispostas nos protocolos Internacionais supracitados, não se adequam à realidade dos pacientes no Extremo Sul da Bahia.

Os modelos de prognóstico Rai e Binet, apesar de serem validados por possuírem parâmetros hematológicos, como a presença de anemia, plaquetopenia, linfocitose e presença de linfadenomegalia e esplenomegalia em pacientes com idade média de 70 anos, não possuem análise molecular da fisiopatologia da doença, por isso foi acrescido outros modelos de prognóstico que incluíssem a biologia molecular do linfócito clonal, principal agente da doença (Silva et al., 2009). Assim, tem-se a verificação das proteínas de superfície, como também o reconhecimento de clones celulares que desenvolvem doenças cancerígenas (Antunes et al., 2019).

Nota-se que os exames para diagnóstico de LLC disponíveis pelo SUS não se assemelham ao sugerido internacionalmente, como observado na sugestão do Grupo de Estudos sobre Sobrevida Global de pacientes com LLC (GCLLSG) da Alemanha (Yun et al., 2020). Nosso levantamento informa a utilização de hemograma de rotina, mielograma para método diferencial e Citometria de Fluxo e o RT-PCR. Entretanto, nos protocolos Internacionais tais como o Nomograma, busca-se avaliar na LLC a faixa etária dos pacientes, o status mutacional de proteínas como betamicroglobulina, as fases iniciais dos índices prognósticos Rai e Binet, que avaliaria del(17p), del(11q), IGHV, em exames de Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e estado de mutação, Betamicroglobulina e timidina quinase sérica (Eletroforese de Proteínas e o Índice Internacional de Prognóstico de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica – LLC avaliando o status TP53 e suas translocações T4(14), status mutacional IGHV, e betamicroglobulina, além dos estágios I a IV Rai e Binet (Yun et al., 2020).

Nos estudos de Coelho; Michels & Fáveri, (2021) haviam 36 pacientes diagnosticados com LLC, no Vale do Itajaí, no Rio Grande do Sul, igualmente distribuídos conforme o sexo, a mediana de etária foi de 73,67, o município com mais casos é Rio do Sul (33,3%). Com relação ao prognóstico, prevaleceu BINET A (61,1%), RAI 0 (50%) e LCC-IPI de alto risco (44,4%). Um paciente (2,8%) apresentou mutação do 17p e 33,3% não tinham mutação do IGVH. A maioria dos pacientes (77,8%) não iniciou tratamento para o diagnóstico. Houve 5 (13,9%) óbitos.

Pacientes com genes IGHV não mutado e TP53 exibem um padrão de comportamento semelhante, são idosos com doenças refratárias, quando tratados com Ibrutinib, um inibidor celular da célula B em expansão possuindo pouca sobrevida global (SG) (Moya et al., 2021). Vários fenótipos são descritos, embora predomine a expansão clonal de células B CD5+CD23+. Os fatores prognósticos na LLC incluem subgrupo citogenético, estado mutacional da imunoglobulina, expressão de ZAP-70, CD38 (Marrero, et al., 2019).

Quando comparado ao número de pacientes obtidos no levantamento do DATASUS pelo presente estudo, e observados em coortes com grande número de pacientes, como segundo Hasserjian (2023), onde uma análise de coorte com 1.095 pacientes com genes B para LLC foi identificada, conseguindo inferir devido ao número amostral significativo com melhor precisão, a melhor condução diagnóstica e terapêutica observando que em cada predileção citogenética, grandes conjuntos de dados de pacientes em vários níveis (alterações de DNA, padrões de expressão de RNA e assinaturas

epigenéticas) informará cada vez mais a modelagem prognóstica para orientar com mais precisão o manejo do paciente no futuro.

Embora muitos escores e fatores prognósticos com objetivos diversos tenham sido validados na Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) chegam-se a conclusão que dois parâmetros, o status de mutação da região variável de cadeia pesada (IGHV) da imunoglobulina e as aberrações no TP53 incluindo a deleção 17p, se tornaram o objeto de estudo mais avaliado e com relação direta na sobrevida dos pacientes, ante a infusão de drogas quimioterápicas para o tratamento (Owen, et al., 2023).

Entre os anos de 2016 e 2019, o Laboratório Municipal de Referência Regional (LMRR) de Teixeira de Freitas, mantido pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) de Salvador/BA, realizou um total de 61.391 (sessenta e um mil, trezentos e noventa e um) diagnósticos em exames laboratoriais que incluíram hemogramas, biópsias histopatológicas, além de exames automatizados que avaliaram funções hepáticas e cardíacas que corroboraram para os respectivos diagnósticos que influenciam no prognóstico de doenças e agravos de patologias crônicas transmissíveis e não-crônicas não-transmissíveis (Bahia, 2019).

Segundo o Relatório Anual de Gestão (RAG), divulgado em 2021, os diagnósticos laboratoriais realizados pelo LMRR, na capital do Extremo Sul, quando analisado em anos anteriores, revelaram poucos diagnósticos, entre os anos de 2015 a 2016, devido principalmente pelo baixo investimento advindo da receita municipal e ao não repasse do governo Estadual para a Sala de Apoio de Gestão Estratégica do Ministério da Saúde (SAGE/MS). Contudo, quando observados os números, entre 2017 a 2019, verificou-se que houve uma progressão positiva na realização de mais diagnósticos, principalmente pelo orçamento anual, mantido pela Lei de Diretrizes Orçamentárias (LOA) e o Plano Plurianual (PPA), somado ao Plano Municipal de Saúde pensados entre 2015/2019 com metas e objetivos pré-definidos para os próximos quatro anos. Além disso, estes receberam inserção de investimento para que fosse realizado mais exames, possibilitando o sucessivo aumento nos diagnósticos de cânceres realizados pela Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (Bahia, 2021).

Dentre os pontos fortes deste estudo, pôde-se destacar a possibilidade de identificação de todos os casos de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) no Extremo Sul da Bahia, considerando os dados obtidos no Painel de Oncologia do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e posterior busca direta no almoxarifado da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON localizado no Hospital Municipal de Teixeira de Freitas. Ademais, ressaltou-se a utilização de um formulário padronizado para a obtenção das informações, incluindo os dados de características demográficas, hematológicas/bioquímicas e imuno-histoquímicos.

Contudo, algumas limitações devem ser apontadas. Primeiramente, destaca-se que DATASUS não revela o município de residência dos pacientes diagnosticados com LLC no TABNET, essas informações foram apresentadas no próprio prontuário do paciente, por isso às questões éticas de exposição do paciente estão resguardadas pelas leis 12.732/12 (sobre o tratamento do paciente oncológico) e 14.238/21 (criação do Estatuto do paciente com câncer). Por esse motivo, dados específicos de incidência não estão situados nos resultados do estudo.

Ademais, o apontamento dos dados sobre a incidência e prevalência por raça não foi possível em decorrência do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) não gerar informações tão específicas, incluindo dados apenas para a morbidade por patologia, no caso as leucemias, sem distinguir os seus subtipos. Nesse sentido, há uma necessidade da inclusão dos CIDs específicos a todos os cânceres hematológicos pelo Ministério da Saúde (MS), visando com isso regular a notificação do agravo à saúde, por meio da inclusão dos dados de diagnóstico a nível regional, para assim atender às necessidades de pesquisas epidemiológicas de coorte/ecológica retrospectiva e prospectiva.

4. Conclusão

Com base nos achados do estudo, por meio do DATASUS e da UNACON, foi possível categorizar a prevalência dos

pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica no Extremo Sul da Bahia, com 7,3% de casos entre os 82 diagnósticos de doenças linfoproliferativas na coorte de 2015 a 2019. Onde é realizado exames laboratoriais de Hemograma, Mielograma e RT-PCR, disponíveis pelo Sistema Único de Saúde, quando analisados demonstram diferenças significativas nos escores prognósticos Rai e Binet, Nomograma, CLL-IPI e GCLLSG, que são a chave para definição de um bom diagnóstico, tendo a análise genética a resposta direta na taxa de sobrevida após tratamento, que são exames como citometria de fluxo, dosagem de Betamicroglobulina e Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH), não disponíveis a essa população.

Os dados alcançados reportam a significativa necessidade de novos estudos epidemiológicos que visem avaliar e monitorar a incidência e prevalência de LLC e outras doenças linfoproliferativas crônicas. Analisando principalmente aspectos relacionados a marcadores de diagnósticos e prognóstico, mapeados de modo Estadual, correlacionando intercorrências com as tendências de mortalidade neoplásicas.

Conflitos de interesses

Os autores alegam não possuir nenhum conflito de interesse quanto a estruturação, fundamentação, elaboração e publicação do artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UNACON, ao Programa de Pós-graduação stricto sensu em Ciências da Saúde (PPGCS) e a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus Dimantina, Minas Gerais.

Referências

- ACS. (2022). Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia: American Cancer Society.
- ACS. (2023). Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia: American Cancer Society.
- Albi, E. et al. (2022). Are we finally getting personal? Moving towards a personalized approach in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Cancer Biology*. 84, 329-338. ISSN 1044-579X. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.01.009>.
- Amaya-Chanaga, C. I. & Rassanti, L. Z. (2016). Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: clinical applications and prognostic markers. *Best Pract Res Clin Haematol*. 29(1), 79- 89.
- Andrade, T. A., & Ferreira, G. R (2020). Leucemia Linfocítica Crônica- B (LLC-B): Uma Revisão da Abordagem Terapêutica Monoclonal. *Revista NBC – 10*(19).
- Antunes, S. R. et al. *Hematologia Clínica*. SAGAH, 2019. v. 1.
- Bahia (2016). Bahia. (2016). *Plano Estadual de Saúde 2016-2019*./ Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Revista Baiana de Saúde Pública.
- Bahia. (2019). *Relatório Anual de Gestão (RAG)*. Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN). Teixeira de Freitas, Bahia. Governo do Estado da Bahia. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. 9-12. 32p
- Bahia. (2021). *Relatório Anual de Gestão (RAG)*. Governo do Estado da Bahia. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. 2021. 372-379. 382p
- Binet, J. L. et al., (1981). A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1981,40(2):855-64
- Brasil. (2013). *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia*. Centro Estadual de Oncologia – Cican– Bahia: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.
- Brasil.(2020). *Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia CACON – Bahia*: Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. 2020.
- Brown, J. R. et al. (2023). Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.2023.*NenglJMed*2023, 388:319-332DOI: 10.1056/NEJMoa2211582
- Chang Chih-Chun et al. (2016). Clinical significance of smudge cells in peripheral blood smears in haematological malignancies and other diseases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016, 17(4):1847-50. Doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1847. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27221863/> >. Acesso em 13 out 2022.
- Chauffaille, M. L. L. F., & Campos, M. G. V. Leucemia Linfoide Aguda. In: Figueiredo, M. S., Kerbauy, J., Lourenço, D. M. (2010). *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM*: Hematologia. UNIFESP: São Paulo, SP: Nestor Schor, 2010. cap. 46, p. 373-382.

- Chowdhury, Z. et al. (2021). Chronic lymphocytic leukaemia/prolymphocytic leukaemia or B-cell prolymphocytic leukaemia? The importance of integrating clinical-morphological and immunophenotypic findings in distinguishing chronic lymphoproliferative diseases with circulating phase. *Autops Case Rep.* 2021, 11:e2020196.
- Coelho, A., Michels, A. C & Fáveri, A. (2021). Perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia linfóide crônica na região do Alto Vale do Itajaí e a prevalência das mutações genéticas. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.202>.
- Concepción F., Quintero S. Y. & Romero, A. (2021). Actualidades terapéuticas en la leucemia linfóide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, Ciudad de la Habana* 37(3), e1344.
- Condoluci A. et al. (2020) International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Blood.* 2020, 135, 1859-186.
- Dong, Y. et al. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020, Jun 19;9:14. 10.1186/s40164-020-00170-6.
- Failace, R. & Fernandes, F. (2015). Hemograma: manual de interpretação. (6a ed.), *Artmed*, 2015
- Figueredo, M.S. et al. (2010). Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp. Hematologia. *Editora Manole*, 2010
- Frassetto, et al., (2021). Câncer de medula óssea: perfil-clínico epidemiológico no Brasil entre 2009 e 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* Volume 43. Supplement 1. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.860>
- Gaidano, V. et al., (2020). A clinically applicable approach to the classification of B-Cell non-Hodgkin lymphomas with flow cytometry and machine learning. *Cancers (Basel).* 2020,12(6):1684. <https://doi.org/10.3390/cancers12061684>
- Geller, M., & Scheinberg, A. M. (2015). Diagnóstico e Tratamento de doenças Imunológicas. 2ª Edição. *Editora Guanabara Koogan-ELSEVIER*, 2015
- Giudice, V. et al. (2022). Implementation of the International Prognostic Index with flow cytometry immunophenotyping for better stratification. *Eur J Haematol.* 2022 Nov,109(5):483-493.
- Gonçalves, R. P. (2009). Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009,31(4):228-234
- Hallek M. (2020). Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology.* 2020. 94:1266-1287
- Hallek, M. & Al-Sawaf, O. (2021). Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021 Dec 1,96(12):1679-1705. 10.1002/ajh.26367.
- Hasserjian, R. P. (2023). This Year's Best in Hematology Diagnosis: Mapping the Heterogeneity of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologist*, 2023. <<https://doi.org/10.1182/hem.V20.1.202313>
- Ibge. (2019). Pesquisa Regional do Extremo Sul Baiano: *Teixeira de Freitas-Bahia*. Bahia: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 2019.
- Inca (2017). *Estudo Nacional da Incidência de neoplasias de caráter linfóide e mieloide no país*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. São Paulo: INCA, 2017.
- Inca. (2020). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional do Cancer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa de casos novos de câncer para o triênio 2020-2022. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2019.
- Jacque, N., & Leblond, V. (2019). La leucémie lymphoïde chronique: mise au point. *La Presse Médicale.* 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.019>.
- Jain, N., & O'brien, S. (2015). Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood* 2015, 126 (4): 463-470. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-58506>
- Korubo, K.I., Okite, P.U. & Ezeugwu, S.I. (2021). Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Factors at Presentation in a Resource-Limited Center. *JCO Glob Oncol.* 7:56-62. 10.1200/GO.20.00276.
- Marrero, T. Y., Suárez, M.V. & Pérez, D. Y. (2020). Diagnóstico por citometria de flujo de paciente con leucemia linfóide crónica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2020, 36(4): e 1244.
- Matutes, E. et al. (2010). Diagnostic issues in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Practice & Research Clinical Hematology.* 23, 3-20. <[http://www.bprch.com/article/S1521-6926\(10\)00002-2/abstract](http://www.bprch.com/article/S1521-6926(10)00002-2/abstract) >.
- Montserrat, E., & Moreno, C. (2008). Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Annals of Oncology.* Barcelona, 19, 320-325, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790975/>
- Moreno C. et al. (2019). Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019, 20(1):43-56
- Muñoz-Novas, C. et al. (2018). The International Prognostic Index for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Has the Higher Value in Predicting Overall Outcome Compared with the Barcelona-Brno Biomarkers Only Prognostic Model and the MD Anderson Cancer Center Prognostic Index. *Bio Med research international*, 2018, 9506979. <https://doi.org/10.1155/2018/9506979>.
- Oliveira, R. A. G. (2014). Hemograma: como fazer e interpretar. *Editora:LMP*, 2014. 270p.

- Owen, C. et al. (2023). Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. *Leukemia Research*, Volume 125, 2023,107016, <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.10701>
- Paula, M. I. P. (2009). Gestão da política de saúde de Teixeira de Freitas, Ba: um estudo de caso. *Revista Mosaicum*. 20-31.
- Pflug, N. et al. (2014). Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014. 124(1), 49–62. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-556399>.
- Rai, K. R., et al. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975,46(2):219-34.
- Rai, K.R. & Jain, P. (2016). Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*, 2016. 91:330/1975,46(2):219-234.
- Robbe, P. et al. (2022). Whole-genome sequencing of chronic lymphocytic leukemia identifies subgroups with distinct biological and clinical features. *Nat Genet* 54, 1675–1689 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01211-y>.
- Rodrigues, C. A. et al. (2016). Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Brazilian Group for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Brazilian Journal of Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy*, 2016. 3 8(4):346-357.
- Sall, A. et al. (2016). Characteristics of chronic lymphocytic leukemia in Senegal. *BMC Hematol*, 2016, 23,16:10.<https://doi.org/10.1186/s12878-016-0051-y8>.
- Selene, I. et al. (2023). A Tale of Two Hematological Malignancies: CML Followed by CLL in the Same Patient. *AIM Clinical Cases*.2023,2:e220116. doi:10.7326/aimcc.2022.0116
- Shimoyama, M. (1991). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br. J. Haematol*, 79, 428–437. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.
- Silva, L.B. et al. (2009). Evaluation of the hematologic profile of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-B) in a state hemocentre. *Rev. bras. Hematol. Hemoter.*, 2009. 31(4):228-234.
- Suárez-Cabrera, A. et al. (2022). Diagnosis Has Prognostic Value in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia including at Early Stages. *Diagnostics*, 12, 1802. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081802>.
- Theodoro, F.C.M et al., (2022). Clinical-laboratorial markers in the prognostic investigation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.960>.
- Vasconcelos, Y. (2005). Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 27, 27(4).
- Villavicencio, A. et al. (2021). Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, 18, 701. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020701>.
- Wierda, W. G. et al. (2007). Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Rev. Blood*, 109(11), 4679-4685
- Wierda, W. G. et al. (2010). Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine- refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28:1749- 1755. 10.1200/JCO.2009.25.3187.
- Williamson, A.M., & Snyder, L.M. (2016). *Wallach: interpretação de exame laboratoriais*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1250 p.
- Yun, X. et al. (2020). Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leucemia. *Biomarker Research*, 2020. 8:40 <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00222-3>.
- Zago, M. A. et al. (2013). *Tratado de hematologia*. Atheneu, 2013.