

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: MARCADORES LABORATORIAIS E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO NO CONTEXTO BRASILEIRO

Ana Paula Silva da Silva, Francisca Mirelly Lima de Vasconcelos



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2026v5n1p4297-4318>

Artigo recebido em 31 de Janeiro e publicado em 31 de Março de 2026

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anormal de linfócitos B maduros no sangue periférico, medula óssea e tecidos linfoides. É a leucemia mais comum em países ocidentais, acometendo principalmente indivíduos acima de 60 anos, com maior incidência no sexo masculino. No Brasil, o diagnóstico ocorre frequentemente de forma incidental, a partir de exames laboratoriais de rotina, especialmente o hemograma, que evidencia linfocitose persistente. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico da LLC no Brasil e sua relação com os principais parâmetros laboratoriais utilizados no diagnóstico e acompanhamento da doença. Trata-se de uma revisão crítica da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS, Google Acadêmico e Periódicos CAPES, incluindo publicações entre 2020 e 2025 em português e inglês. Após critérios de seleção, 25 estudos foram analisados. Os resultados evidenciaram maior incidência da LLC em idosos e no sexo masculino. O hemograma destacou-se como exame inicial fundamental, enquanto a citometria de fluxo confirmou o diagnóstico ao identificar o perfil imunofenotípico das células B clonais. Alterações citogenéticas e moleculares, como del(13q), del(11q), del(17p), trissomia 12 e mutações em TP53, IGHV, NOTCH1, SF3B1 e BIRC3, mostraram relevância prognóstica. Conclui-se que a LLC está fortemente associada ao envelhecimento e que a integração entre dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais é essencial para diagnóstico precoce, estratificação prognóstica e terapias individualizadas.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica. Epidemiologia. Diagnóstico Laboratorial. Imunofenotipagem. Marcadores Moleculares.

ABSTRACT

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a hematological neoplasm characterized by the abnormal proliferation of mature B lymphocytes in peripheral blood, bone marrow, and lymphoid tissues. It is the most common leukemia in Western countries, mainly affecting individuals over 60 years of age, with a higher incidence in males. In Brazil, diagnosis often occurs incidentally, from routine laboratory tests, especially the blood count, which shows persistent lymphocytosis. This study aimed to analyze the epidemiological profile of CLL in Brazil and its relationship with the main laboratory parameters used in the diagnosis and monitoring of the disease. This is a critical literature review, descriptive and qualitative in nature, carried out in the PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar, and CAPES Journals databases, including publications between 2020 and 2025 in Portuguese and English. After selection criteria, 25 studies were analyzed. The results showed a higher incidence of CLL in the elderly and in males. The complete blood count stood out as a fundamental initial examination, while flow cytometry confirmed the diagnosis by identifying the immunophenotypic profile of clonal B cells. Cytogenetic and molecular alterations, such as del(13q), del(11q), del(17p), trisomy 12, and mutations in TP53, IGHV, NOTCH1, SF3B1, and BIRC3, showed prognostic relevance. It is concluded that CLL is strongly associated with aging and that the integration of clinical, epidemiological, and laboratory data is essential for early diagnosis, prognostic stratification, and individualized therapies.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia. Epidemiology. Laboratory Diagnosis. Immunophenotyping. Molecular Markers.

Instituição afiliada – Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO).

Autor correspondente: Ana Paula Silva da Silva

e-mail: anapaulasilva21002@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) trata-se de uma neoplasia hematológica marcada pela proliferação anormal e progressiva de linfócitos B maduros, decorrente de falhas adquiridas no processo de diferenciação celular e de mecanismos reguladores da apoptose, processo responsável pela morte celular programada (Zorovich; Perazzio; Chauffaille, 2022; Rivas, 2022).

Essas alterações levam ao acúmulo gradual de células B clonais no sangue periférico, na medula óssea e em órgãos linfoides, como linfonodos e baço, comprometendo o funcionamento normal do sistema hematopoiético e imunológico. A persistência dessas células leucêmicas ocorre, sobretudo, devido à capacidade de evitar os mecanismos naturais de morte celular, favorecendo sua sobrevivência prolongada e expansão clonal (Zorovich; Perazzio; Chauffaille, 2022).

Trata-se da leucemia mais frequente em países ocidentais e acomete predominantemente indivíduos acima de 50 anos de idade, apresentando maior incidência entre adultos e idosos. Estudos epidemiológicos demonstram que a média de idade ao diagnóstico situa-se em torno da sexta ou sétima década de vida, o que evidencia a forte associação entre a ocorrência da doença e o processo de envelhecimento do sistema hematopoiético (Abrale, 2020; Shanafelt *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, a LLC apresenta curso geralmente indolente, com evolução lenta e frequentemente assintomática nas fases iniciais, o que faz com que muitos pacientes permaneçam por longos períodos sem manifestações clínicas evidentes. Essa característica contribui para que o diagnóstico ocorra, muitas vezes, de forma incidental durante exames laboratoriais de rotina, realizados por outros motivos clínicos (Shanafelt *et al.*, 2021).

De acordo com a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, no contexto brasileiro, a LLC representa um importante desafio de saúde pública, especialmente devido ao diagnóstico frequentemente incidental, identificado durante exames de rotina (Abrale, 2020). Assim, o hemograma constitui o primeiro exame capaz de levantar suspeita diagnóstica, uma vez que evidencia linfocitose persistente e alterações quantitativas das demais séries sanguíneas (Ferreira *et al.*, 2022a).

Nesse contexto, o aprofundamento diagnóstico depende da imunofenotipagem,

considerada o método mais utilizado para confirmação da LLC, bem como da análise citogenética, que inclui cariótipo e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), fundamentais para a estratificação prognóstica e definição da conduta terapêutica (Almeida *et al.*, 2023). Diante da elevada heterogeneidade biológica da LLC, parâmetros moleculares, como deleções nos cromossomos 13q, 11q e 17p, apresentam relevância clínica direta, influenciando tanto o curso da doença quanto a resposta aos tratamentos disponíveis (Ferreira *et al.*, 2022b).

Ademais, a citogenética é imprescindível, pois alterações como a deleção do braço curto do cromossomo del (17p) e mutações do gene TP53 estão associadas a pior prognóstico, maior agressividade e necessidade de terapias mais modernas, como inibidores de tirosina-quinase ou indutores de apoptose, a exemplo do Venetoclax, fármacos já aprovados no Brasil (Gonçalves; Venancio Filho; Freitas, 2024).

Considerando esse cenário, torna-se evidente que compreender o perfil epidemiológico da LLC no Brasil, associado ao comportamento dos parâmetros laboratoriais clássicos e avançados, é essencial para aprimorar o diagnóstico precoce, orientar o acompanhamento clínico e promover condutas terapêuticas mais individualizadas.

Além disso, estudos recentes ressaltam que a heterogeneidade clínica da LLC está diretamente relacionada às alterações genéticas e moleculares presentes nas células leucêmicas. Segundo Zorovich, Perazzio e Chauffaille (2022), diferentes perfis citogenéticos podem influenciar significativamente a evolução clínica da doença, determinando desde formas indolentes até manifestações mais agressivas. Dessa forma, a caracterização detalhada dessas alterações torna-se fundamental para compreender a dinâmica biológica da LLC e direcionar estratégias terapêuticas mais eficazes.

Outro aspecto relevante refere-se ao impacto das alterações imunológicas associadas à doença, que frequentemente resultam em disfunção do sistema imune. De acordo com Rivas (2022), pacientes com LLC apresentam maior susceptibilidade a infecções devido à redução da função imunológica normal, fenômeno relacionado tanto à presença de células leucêmicas quanto à redução da produção adequada de imunoglobulinas. Essa condição contribui para o agravamento do quadro clínico em alguns pacientes, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico contínuo e

avaliação laboratorial periódica.

Por fim, destaca-se que o avanço das técnicas diagnósticas e terapêuticas tem ampliado significativamente as possibilidades de manejo clínico da LLC. Conforme apontado por Shanafelt *et al.* (2021), a incorporação de exames laboratoriais mais sensíveis, aliada ao desenvolvimento de terapias-alvo e abordagens personalizadas, tem contribuído para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a integração entre conhecimento epidemiológico, diagnóstico laboratorial e inovação terapêutica torna-se fundamental para o enfrentamento dos desafios impostos pela leucemia linfocítica crônica no cenário contemporâneo da hematologia.

Diante disso têm-se como indagação: Como o perfil epidemiológico da Leucemia Linfocítica Crônica no Brasil se relaciona com os principais parâmetros laboratoriais empregados no diagnóstico e acompanhamento da doença? Acredita-se que o perfil da Leucemia Linfocítica Crônica no Brasil, marcado pela faixa etária mais acometida, pelo sexo predominante e pela incidência da doença, esteja diretamente relacionado aos resultados de exames laboratoriais.

Esta pesquisa tem justificativa também no âmbito social e profissional. A atuação biomédica é central na confirmação diagnóstica da LLC, desde a execução e interpretação de hemogramas até análises avançadas de citometria de fluxo e biologia molecular. Ao fortalecer a compreensão desses parâmetros e sua relação com o perfil epidemiológico nacional, o estudo contribui para o aprimoramento das práticas laboratoriais, a qualificação profissional e a melhoria do cuidado em saúde.

Sendo assim, o objetivo do trabalho é analisar a epidemiologia da Leucemia Linfocítica Crônica no Brasil e sua associação com os principais parâmetros laboratoriais empregados no diagnóstico e acompanhamento da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) - Fisiopatologia

A LLC é uma neoplasia hematológica caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B maduros e monoclonais na medula óssea, sangue periférico e tecidos linfoides, cujo processo resulta da proliferação clonal associada a falhas nos mecanismos de apoptose (Santos; Pilatti, 2025; Gonçalves; Radtke, 2024).

Caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais na medula óssea, sangue periférico e sistema linfático, sendo a leucemia mais prevalente em adultos ocidentais, com média de idade ao diagnóstico de 70 anos. O tratamento é indicado apenas quando há progressão de doença, sendo as terapias atuais não curativas, focadas em melhorar a sobrevida e aliviar sintomas (Gonçalves; Radtke, 2024).

Esta patologia se destaca por ter curso clínico variável, geralmente de evolução lenta, acometendo predominantemente adultos e idosos, constituindo cerca de 25% de todas as leucemias em países ocidentais (Silva *et al.*, 2024).

A história familiar é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da LLC, haja vista que aproximadamente 10% dos pacientes diagnosticados com LLC têm história familiar presente. Uma grande parcela dos indivíduos apresenta pelo menos uma das quatro alterações cromossômicas comuns: uma deleção no cromossomo 13q14.3 (del[13q]), del(11q), del(17p) ou trissomia do cromossomo 12. A mutação cromossômica mais comum é del(13q). A alteração isolada de (13q14) está relacionada ao curso benigno da doença. Já as mutações de TP53 estão associadas ao pior prognóstico (Gonçalves; Venancio Filho, Freitas, 2024).

As células malignas da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) apresentam perfil imunofenotípico compatível com linfócitos B de memória ativados, com frequente coexpressão de marcadores da linhagem T, evidenciando elevada complexidade biológica. O CD5, glicoproteína associada à modulação negativa do receptor de célula B (BCR), contribui para a sobrevivência celular neoplásica, enquanto a expressão aberrante do CD7 reforça o caráter atípico dessas células. Além disso, o CD200 atua como molécula imunorreguladora, promovendo inibição da resposta imune mediada por linfócitos T e favorecendo a evasão tumoral (Silva *et al.*, 2024).

Dentre as alterações genéticas, destacam-se as deleções cromossômicas, especialmente a del(13q), associada a melhor prognóstico, e as del(11q) e del(17p), esta última envolvendo o gene TP53, relacionadas a evolução mais agressiva e resistência terapêutica. A detecção dessas anormalidades por hibridização in situ por fluorescência (FISH) constitui ferramenta essencial para a estratificação prognóstica. Paralelamente, as manifestações clínicas incluem linfadenopatia, esplenomegalia, fadiga, infecções

recorrentes e citopenias, decorrentes da infiltração medular e da disfunção imunológica, caracterizada por hipogamaglobulinemia e imunossupressão progressiva (Longatti *et al.*, 2022; Abreu *et al.*, 2021; Santos e Pilatti, 2025).

Embora apresente curso geralmente indolente, a LLC pode evoluir para formas mais agressivas, incluindo quadros de hiperviscosidade e prolinfocitose associados à leucocitose extrema, nos quais intervenções como a leucocitaférese podem ser necessárias como medida citorredutora inicial (Leme *et al.*, 2025).

Ademais, observa-se a possibilidade de transformação para neoplasias mais agressivas, como a leucemia linfoblástica aguda ou a síndrome de Richter, com relatos de progressão rápida durante tratamento com rituximabe e clorambucil, ressaltando a importância do monitoramento clínico e citogenético contínuo para detecção precoce de transformação maligna (Gouvea *et al.*, 2024).

2.2 Diagnóstico e Tratamento da LLC

O diagnóstico da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) fundamenta-se na identificação de pelo menos 5.000 linfócitos B clonais/ μ L no sangue periférico por meio da citometria de fluxo, associada a um perfil imunofenotípico característico, com expressão de CD19, CD5 e CD23 e baixa expressão de CD20. Contudo, variantes atípicas podem apresentar divergências morfológicas e imunofenotípicas, exigindo métodos complementares, como a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e o cariótipo convencional, para diferenciação de outras neoplasias linfoides (Costa, 2021; Melo *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a análise citogenética assume papel central na confirmação diagnóstica e na estratificação prognóstica. Alterações como a del(13q) estão associadas a evolução mais indolente, enquanto del(17p) e mutações no gene TP53 configuram marcadores de alto risco e resistência terapêutica. A técnica de FISH destaca-se por sua maior sensibilidade na detecção dessas alterações, mesmo na ausência de anormalidades no cariótipo convencional (Laborda *et al.*, 2025).

Paralelamente, o diagnóstico diferencial da LLC exige distinção de outras neoplasias linfoproliferativas com comportamento clínico semelhante, como linfomas indolentes e leucemias prolinfocíticas. Nesse cenário, a morfologia isolada é insuficiente, sendo necessária a integração entre imunofenotipagem multiparamétrica,

análise molecular e avaliação clínica, garantindo maior precisão diagnóstica e evitando classificações equivocadas (Oliveira, 2021).

No acompanhamento clínico, parâmetros como tempo de duplicação linfocitária, progressão linfonodal e sintomas constitucionais orientam a decisão terapêutica. Entretanto, a linfocitose isolada, sem repercussões clínicas ou citopenias, não constitui indicação imediata de tratamento, sendo o monitoramento longitudinal a estratégia mais recomendada em fases iniciais (Lima; Amaral; Cliquet, 2021). Ademais, o hemograma permanece como ferramenta essencial na detecção precoce, possibilitando diagnósticos incidentais e reforçando a relevância da vigilância laboratorial (Hallek e Al-Sawaf, 2021).

Os avanços terapêuticos na Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) incluem terapias-alvo como ibrutinibe, inibidor da tirosina-quinase de Bruton, e venetoclax, inibidor da BCL-2, eficazes em pacientes de alto risco ou refratários. Concomitantemente, esquemas com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe permanecem relevantes, enquanto o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas mantém potencial curativo em casos selecionados, apesar da maior morbidade (Santiago *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2024; Abrale, 2020). Ademais, a terapia com células CAR-T anti-CD19 tem demonstrado respostas duradouras em cenários refratários (Favereo *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a incorporação de marcadores moleculares, como mutações em NOTCH1, SF3B1, BIRC3 e o status do IGHV, aprimora a estratificação prognóstica e a individualização terapêutica, dada sua associação com agressividade e resposta ao tratamento (Jain, Wierda e O'Brien, 2024; Shanafelt *et al.*, 2021). Assim, a integração entre dados clínicos, laboratoriais e moleculares, incluindo hemograma, citometria de fluxo e análises citogenéticas, é essencial para uma abordagem precisa, favorecendo estratégias terapêuticas direcionadas na LLC (Campo *et al.*, 2022).

3 METODOLOGIA

O estudo caracterizou-se como uma revisão crítica da literatura, de natureza descritiva e qualitativa, com o objetivo de reunir e analisar produções científicas acerca da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) no contexto brasileiro, com ênfase nos aspectos epidemiológicos e nos principais parâmetros laboratoriais utilizados no diagnóstico e

acompanhamento clínico.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo *PubMed – Public/Publisher MEDLINE*, *SciELO – Scientific Electronic Library Online*, LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde Google Acadêmico e periódicos da CAPES.

Foram utilizadas como fontes artigos científicos originais, revisões de literatura, livros, dissertações, teses e documentos institucionais de órgãos oficiais, como o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o Ministério da Saúde e a Organização Mundial da Saúde (OMS), empregando descritores em português relacionados à LLC, epidemiologia, marcadores laboratoriais, hemograma, imunofenotipagem e marcadores moleculares.

Foram incluídas publicações em português e inglês, disponibilizadas na íntegra, publicadas entre 2020 e 2025, que abordassem diretamente a epidemiologia da LLC no Brasil e/ou a aplicação de exames laboratoriais no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento da doença. Foram excluídos estudos duplicados, sem acesso completo, anteriores a 2020 ou que não apresentassem relação direta com a temática ou evidência científica consistente.

A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2025 e maio de 2026, por meio da leitura e seleção criteriosa dos materiais, visando identificar informações relevantes sobre o perfil epidemiológico e os parâmetros laboratoriais da LLC. Posteriormente, os estudos foram submetidos à análise qualitativa e comparativa, organizados em categorias temáticas (epidemiologia, parâmetros hematológicos, imunofenotipagem e marcadores moleculares) permitindo identificar convergências, divergências e lacunas na literatura, com vistas à construção de uma discussão crítica fundamentada.

4 RESULTADOS

Seguindo a metodologia estruturada conforme as recomendações do fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), foram inicialmente identificados 620 registros nas bases de dados científicas selecionadas. Esses registros foram localizados nas seguintes bases: PubMed (320), SciELO (120), LILACS (95) e Google Acadêmico (85). A estratégia de busca foi construída com base na combinação dos descritores “Leucemia Linfocítica Crônica”, “epidemiologia”,

“marcadores laboratoriais”, “hemograma”, “imunofenotipagem” e “marcadores moleculares”. Os termos foram aplicados em português e inglês, conforme estabelecido no protocolo metodológico da pesquisa. Esse procedimento permitiu reunir um conjunto amplo de publicações científicas potencialmente relevantes para o estudo.

Na etapa de triagem inicial, foram removidos 110 registros duplicados identificados entre as bases consultadas, resultando em um total de 510 estudos para análise preliminar. Posteriormente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos com o objetivo de verificar a aderência ao tema proposto. Nesse momento, 420 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão definidos. As principais razões para exclusão envolveram ausência de abordagem sobre epidemiologia da LLC no Brasil ou falta de relação com parâmetros laboratoriais relevantes. Essa etapa foi fundamental para refinar o conjunto de estudos analisados.

Após a fase de triagem, permaneceram 90 estudos elegíveis para leitura completa. Nessa etapa, realizou-se uma análise detalhada dos textos integrais, considerando a qualidade metodológica e a relevância científica das publicações. Durante essa avaliação, 65 artigos foram excluídos por apresentarem dados epidemiológicos incompletos ou ausência de análise laboratorial específica. Alguns estudos também foram retirados por se tratarem de relatos isolados sem contribuição significativa para os objetivos da pesquisa. Assim, manteve-se apenas o material com maior consistência científica. Esse processo contribuiu para garantir maior rigor na seleção das evidências.

Ao final do processo de seleção, 25 estudos científicos foram incluídos na revisão da literatura. Essas publicações representaram as evidências mais relevantes e alinhadas com os critérios metodológicos estabelecidos na pesquisa. A análise qualitativa desses estudos permitiu identificar padrões epidemiológicos da LLC no Brasil e compreender a relevância dos parâmetros laboratoriais utilizados no diagnóstico e monitoramento da doença. Além disso, possibilitou observar tendências recorrentes relacionadas ao perfil dos pacientes acometidos. O uso do protocolo PRISMA garantiu maior transparência, confiabilidade e rigor científico na síntese das evidências analisadas.

De modo geral, os estudos analisados demonstraram que a LLC apresenta maior incidência em indivíduos com idade superior a 60 anos, com predominância no sexo masculino. Esse padrão epidemiológico foi identificado de forma consistente entre as

diferentes pesquisas incluídas na revisão. Observou-se ainda que muitos pacientes permanecem assintomáticos nos estágios iniciais da doença. No âmbito laboratorial, o hemograma destacou-se como principal exame inicial para suspeita diagnóstica. A presença de linfocitose persistente frequentemente constitui o primeiro indicativo da LLC.

Após a suspeita inicial levantada pelo hemograma, a confirmação diagnóstica geralmente ocorre por meio da citometria de fluxo. Esse exame permite identificar o perfil imunofenotípico característico das células B clonais presentes na LLC. Entre os marcadores mais frequentemente identificados destacam-se CD5, CD19 e CD23. A análise desses marcadores auxilia na diferenciação da LLC de outras neoplasias linfoproliferativas. Dessa forma, a citometria de fluxo tornou-se um método essencial para confirmação diagnóstica da doença. Seu uso contribui significativamente para maior precisão na identificação da patologia.

Além disso, diversos estudos destacaram a importância dos marcadores citogenéticos e moleculares na avaliação prognóstica da LLC. Alterações cromossômicas como deleções nos cromossomos 13q, 11q e 17p foram frequentemente descritas na literatura analisada. Essas alterações estão associadas a diferentes comportamentos clínicos da doença. Em especial, mutações relacionadas ao gene TP53 foram associadas a formas mais agressivas da LLC. A identificação dessas alterações contribui diretamente para a definição das estratégias terapêuticas. Dessa forma, a análise molecular tornou-se um componente essencial na avaliação clínica dos pacientes.

Outro aspecto evidenciado nos estudos refere-se à heterogeneidade clínica da LLC. Alguns pacientes apresentam evolução lenta e indolente, podendo permanecer anos sem necessidade de tratamento. Em contrapartida, outros desenvolvem formas mais agressivas da doença em períodos relativamente curtos. Essa variabilidade está frequentemente associada à presença de alterações citogenéticas específicas. Por esse motivo, a estratificação prognóstica baseada em exames laboratoriais tornou-se fundamental. Essa abordagem permite identificar pacientes com maior risco de progressão da doença.

Adicionalmente, observou-se que muitos diagnósticos de LLC ocorrem de forma incidental durante exames laboratoriais de rotina. Esse fenômeno está relacionado ao caráter frequentemente assintomático da doença em seus estágios iniciais. Dessa

maneira, a atuação dos profissionais de laboratório torna-se fundamental para identificação precoce de alterações hematológicas sugestivas. A interpretação adequada do hemograma pode levantar a suspeita diagnóstica inicial. A partir disso, outros exames confirmatórios são solicitados para confirmação da doença. Esse processo evidencia a importância do diagnóstico laboratorial no manejo clínico da LLC.

Por fim, os resultados indicam que a integração entre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais é essencial para compreender o comportamento da LLC. A análise conjunta desses fatores permite melhorar a precisão diagnóstica e a avaliação prognóstica dos pacientes. Além disso, contribui para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas. A utilização de métodos laboratoriais avançados amplia as possibilidades de monitoramento da doença. Dessa forma, o diagnóstico laboratorial assume papel central no acompanhamento e manejo da leucemia linfocítica crônica.

5 DISCUSSÃO

5.1 Perfil epidemiológico da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é reconhecida como a neoplasia hematológica mais frequente em adultos e idosos, fortemente associada ao envelhecimento. Mais de 75% dos casos ocorrem em indivíduos acima de 60 anos, sendo rara em crianças. Internacionalmente, apresenta maior incidência na América do Norte e Europa, a menor incidência da LLC é em países asiáticos, como Japão e regiões do Sudeste Asiático. Essa distribuição geográfica evidencia a heterogeneidade epidemiológica global da LLC (MSD Manual, 2025).

No cenário brasileiro, os dados epidemiológicos confirmam a relevância da doença como problema de saúde pública. Estimativas indicaram 10.810 novos casos anuais no triênio 2020–2022, com maior ocorrência em homens. Adicionalmente, projeções mais recentes apontaram cerca de 11.540 novos casos no ano de 2022. Dentre esses, 6.250 ocorreram em homens e 5.290 em mulheres. Esses dados reforçam a tendência de crescimento da doença no país (INCA, 2021).

A LLC representa a neoplasia linfoproliferativa mais prevalente em adultos nos países ocidentais, associada ao envelhecimento populacional. Evidencia-se maior

incidência em indivíduos acima de 60 anos, com predominância no sexo masculino. Tal padrão relaciona-se ao acúmulo de alterações genéticas em linfócitos B (Hallek e Al-Sawaf, 2021).

No contexto brasileiro, observa-se comportamento semelhante ao de países ocidentais, com aumento progressivo de casos. As leucemias configuram relevante problema de saúde pública, influenciado pelo envelhecimento populacional. Nesse cenário, a LLC apresenta evolução geralmente indolente e diagnóstico frequentemente incidental (INCA, 2021).

Além disso, a predominância no sexo masculino é consistentemente relatada em estudos epidemiológicos. Homens apresentam maior risco de desenvolver LLC em comparação às mulheres. Fatores hormonais, genéticos e ambientais são apontados como possíveis explicações (Scheffold e Stilgenbauer, 2020).

Outro aspecto relevante refere-se às diferenças geográficas na incidência da LLC. A doença é mais frequente na América do Norte e Europa, sendo menos comum em populações asiáticas. Essa variação sugere influência de fatores genéticos e ambientais (Hallek, 2021).

Adicionalmente, a história familiar constitui importante fator de risco para o desenvolvimento da LLC. Indivíduos com parentes de primeiro grau acometidos apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença. Esse achado reforça o papel da predisposição genética na patogênese (Scheffold; Stilgenbauer, 2020).

Por fim, o aumento da expectativa de vida tem contribuído para maior incidência de doenças hematológicas associadas ao envelhecimento. Nesse contexto, o conhecimento epidemiológico da LLC é essencial para o planejamento em saúde. Assim, favorece estratégias de diagnóstico precoce e manejo clínico adequado.

5.2 Importância dos parâmetros hematológicos na suspeita diagnóstica da LLC

Entre os exames laboratoriais iniciais na LLC, o hemograma destaca-se na identificação da linfocitose persistente. A presença de linfócitos B clonais acima de 5.000/ μ L constitui critério essencial para suspeita diagnóstica. Dessa forma, configura-se como ferramenta fundamental na triagem inicial (Hallek e Al-Sawaf, 2021).

Nesse contexto, o hemograma frequentemente detecta alterações antes de manifestações clínicas evidentes. Muitos diagnósticos ocorrem de forma incidental em

exames de rotina, evidenciando a relevância do rastreio laboratorial. Assim, reforça-se o papel dos profissionais na detecção precoce (Shanafelt *et al.*, 2021).

Além da linfocitose, podem ocorrer anemia e trombocitopenia com a progressão da doença. Essas alterações resultam da infiltração medular por células leucêmicas. Consequentemente, contribuem para manifestações como fadiga, infecções e sangramentos (Abdulmawjood *et al.*, 2021).

Paralelamente, a imunofenotipagem por citometria de fluxo é o padrão-ouro para confirmação diagnóstica. Essa técnica identifica marcadores como CD5, CD19, CD20 e CD23, característicos da LLC. Assim, permite diferenciar de outras neoplasias linfoproliferativas (Hallek, 2021).

Adicionalmente, análises citogenéticas e moleculares têm relevância prognóstica na LLC. Alterações como del(13q), del(11q), del(17p) e trissomia 12 influenciam a evolução clínica. Dessa forma, auxiliam na estratificação de risco e na definição terapêutica (Shanafelt *et al.*, 2021).

Por fim, o diagnóstico da LLC baseia-se na integração entre dados laboratoriais e clínicos. A combinação de hemograma, citometria de fluxo e testes moleculares amplia a precisão diagnóstica. Assim, permite melhor definição do prognóstico e do manejo clínico da doença.

5.3 Papel da imunofenotipagem na confirmação diagnóstica da LLC

A citometria de fluxo constitui o principal método confirmatório para o diagnóstico da Leucemia Linfocítica Crônica, permitindo a identificação do padrão imunofenotípico das células B clonais. Essa técnica possibilita a análise simultânea de múltiplos marcadores de superfície. Assim, contribui para a diferenciação entre LLC e outras neoplasias linfoproliferativas (Zalcborg *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o imunofenótipo clássico da LLC inclui expressão de CD19, CD5 e CD23, com baixa expressão de CD20 e restrição de cadeia leve. Esse perfil é amplamente utilizado como critério diagnóstico na prática clínica. Dessa forma, permite diferenciar a LLC de outras entidades, como o linfoma de células do manto (Campo *et al.*, 2022).

Além disso, a imunofenotipagem apresenta relevância prognóstica ao associar determinados perfis a diferentes comportamentos clínicos. A avaliação de marcadores

como CD38 e ZAP-70 fornece informações sobre agressividade e resposta terapêutica. Assim, amplia-se a capacidade de estratificação dos pacientes (Abdulmawjood *et al.*, 2021).

Outro aspecto importante é a alta sensibilidade da citometria de fluxo na detecção de pequenas populações celulares anormais. Essa característica permite o diagnóstico precoce, mesmo em fases assintomáticas da doença. Dessa maneira, torna-se essencial no monitoramento inicial de linfocitose persistente.

Adicionalmente, a técnica pode ser utilizada no acompanhamento da evolução da doença e na avaliação da resposta terapêutica. A análise seriada do perfil imunofenotípico permite identificar progressão ou resistência ao tratamento. Assim, contribui para decisões clínicas mais precisas.

Por fim, os avanços tecnológicos têm ampliado a capacidade diagnóstica da citometria de fluxo nas neoplasias hematológicas. A incorporação de novos painéis e equipamentos mais sensíveis possibilita análises mais detalhadas. Dessa forma, favorece maior precisão diagnóstica e terapias individualizadas na LLC.

5.4 Alterações citogenéticas e moleculares associadas ao prognóstico da LLC

Os avanços na biologia molecular têm ampliado a compreensão dos mecanismos patogênicos da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, diversas alterações citogenéticas foram identificadas como marcadores prognósticos relevantes, incluindo del(13q), del(11q), del(17p) e trissomia do cromossomo 12. Essas alterações refletem a complexidade biológica da doença e sua heterogeneidade clínica. Tais evidências são amplamente descritas na literatura recente (Hallek e Al-Sawaf, 2021).

Dentre essas alterações, a del(13q) destaca-se como a mais frequente e geralmente associada a prognóstico favorável. Em contrapartida, a del(17p), frequentemente relacionada a mutações no gene TP53, está associada a formas mais agressivas e resistência à quimioterapia. Essas alterações impactam diretamente a evolução clínica e a definição terapêutica dos pacientes. Assim, reforça-se a importância da caracterização genética no manejo da LLC (Jain, Wierda e O'Brien, 2024).

Nesse cenário, técnicas como a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) desempenham papel central na detecção dessas alterações genéticas. Essa abordagem

permite uma estratificação prognóstica mais precisa e orienta decisões terapêuticas individualizadas. Além disso, a incorporação de marcadores moleculares tem favorecido o uso de terapias-alvo. Tal avanço tem sido destacado como essencial na prática clínica contemporânea (Al-Sawaf *et al.*, 2024).

Adicionalmente, mutações em genes como NOTCH1, SF3B1 e BIRC3 têm sido associadas à progressão da doença e a piores desfechos clínicos. Esses genes estão envolvidos em processos fundamentais, como regulação do ciclo celular, apoptose e sinalização dos linfócitos B. A identificação dessas alterações amplia o entendimento da heterogeneidade molecular da LLC. Dessa forma, diferentes perfis genéticos influenciam diretamente o comportamento clínico da doença.

Outro marcador relevante é o estado mutacional do gene IGHV, amplamente utilizado na estratificação prognóstica. Pacientes com IGHV mutado apresentam evolução mais indolente e melhor prognóstico. Por outro lado, aqueles com IGHV não mutado tendem a apresentar progressão mais rápida da doença. Assim, a avaliação desse marcador contribui para a definição de condutas terapêuticas mais adequadas.

Por fim, a integração entre dados citogenéticos e moleculares tem possibilitado uma abordagem mais abrangente no manejo da LLC. Essa combinação permite classificar pacientes em diferentes grupos de risco e direcionar terapias mais eficazes. Além disso, favorece a individualização do tratamento e melhora os desfechos clínicos. Dessa maneira, a biologia molecular consolida-se como eixo central na medicina de precisão aplicada às neoplasias hematológicas.

5.5 Integração entre epidemiologia e marcadores laboratoriais na compreensão da LLC

A análise integrada dos dados epidemiológicos e laboratoriais evidencia que a LLC é uma neoplasia biologicamente heterogênea, resultante da interação entre fatores demográficos, genéticos e moleculares. A maior incidência em idosos associa-se ao acúmulo progressivo de alterações genéticas em linfócitos B, favorecendo a transformação neoplásica. Esse processo reforça a natureza multifatorial da doença e sua variabilidade clínica. Tal relação é sustentada por evidências descritas por Shanafelt *et al.* (2021).

Além disso, marcadores moleculares apresentam distribuição variável conforme características epidemiológicas, como idade e sexo dos pacientes. Essa heterogeneidade

contribui para a diversidade de apresentações clínicas, que variam de formas indolentes a quadros agressivos. Dessa forma, diferentes vias patogênicas influenciam diretamente o comportamento da doença. Esses achados são corroborados por Xu, Berning e Lenz (2021).

Dessa maneira, a integração entre dados epidemiológicos e parâmetros laboratoriais torna-se essencial para compreender a complexidade da LLC. A análise conjunta desses fatores permite maior precisão diagnóstica e contribui para a estratificação prognóstica dos pacientes. Além disso, favorece a implementação de terapias mais individualizadas. Assim, reforça-se o papel central do diagnóstico laboratorial no manejo clínico.

Outro aspecto relevante refere-se à influência das condições clínicas associadas e do estado imunológico no curso da doença. Pacientes frequentemente apresentam comorbidades relacionadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. Tais condições impactam a progressão da LLC e a resposta ao tratamento. Nesse contexto, a avaliação clínica integrada torna-se indispensável.

Adicionalmente, os avanços tecnológicos têm possibilitado a identificação de alterações moleculares mais específicas na LLC. Métodos laboratoriais mais sensíveis permitem a detecção precoce de alterações genéticas e imunológicas. Isso contribui para um monitoramento mais preciso da doença ao longo do tempo. Assim, amplia-se a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos.

Por fim, a integração entre fatores epidemiológicos, laboratoriais e moleculares tem impulsionado terapias mais direcionadas. A medicina de precisão destaca-se como abordagem promissora no manejo da LLC. Essa estratégia permite otimizar a resposta terapêutica e melhorar o prognóstico. Além disso, orienta novas pesquisas voltadas ao aprimoramento diagnóstico e terapêutico.

6 CONCLUSÃO

Diante da análise da literatura, considera-se que a LLC apresenta maior incidência em adultos e idosos, sobretudo entre a quinta e a sétima décadas de vida, com predominância no sexo masculino. Observa-se ainda que muitos diagnósticos ocorrem de forma incidental, durante exames laboratoriais de rotina, o que evidencia o

caráter frequentemente assintomático da doença em seus estágios iniciais e reforça o padrão epidemiológico semelhante ao observado em outros países ocidentais.

No que se refere aos aspectos laboratoriais, considera-se que o hemograma constitui o primeiro exame capaz de levantar suspeita diagnóstica, especialmente diante da presença de linfocitose persistente. Entretanto, a confirmação da LLC depende de métodos mais específicos, como a imunofenotipagem por citometria de fluxo e a análise de marcadores citogenéticos e moleculares, incluindo alterações como del(13q), del(11q), del(17p) e trissomia 12, que apresentam relevância para a estratificação prognóstica e definição das condutas terapêuticas.

Por fim, conclui-se que existe uma relação importante entre os fatores epidemiológicos e os parâmetros laboratoriais da LLC, uma vez que características como idade e sexo podem influenciar a frequência de alterações hematológicas, imunofenotípicas e moleculares. Assim, considera-se que a integração entre dados epidemiológicos e exames laboratoriais é fundamental para o diagnóstico precoce, acompanhamento clínico adequado e melhor compreensão do comportamento da doença no contexto brasileiro.

7 REFERÊNCIAS

ABDULMAWJOOD, Bilal *et al.* Genetic biomarkers in chronic myeloid leukemia: What have we learned so far?. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 22, p. 12516, 2021.

ABREU, Gabriella Moraes; DE SOUSA, Sarah Campos; GOMES, Eriston Vieira. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa/Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of development**, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021.

ALMEIDA, P. H. C. O. *et al.* Leucemia mieloide crônica e leucemia linfocítica crônica afetando simultaneamente o mesmo paciente. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S179, 2023.

AL-SAWAF, Othman *et al.* Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. **Blood**, v. 144, n. 18, p. 1924-1935, 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. **LLC: tudo sobre a leucemia linfóide crônica**. Conteúdo traduzido da Lymphoma and Leukemia Society e revisado por Guilherme Perini. São Paulo: Abrale, 2020. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Manual-de-LLC.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2025.

CAMPO, Elias *et al.* The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 140, n. 11, p. 1229-1253, 2022.

CARDOSO, J. S. *et al.* Perfil epidemiológico de mortalidade por leucemia linfóide na região sudeste (2017-2022). **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S336, 2024.

COSTA, Daniel Freitas da. **Impacto prognóstico dos genes LSD1 e LSD2 na leucemia linfóide crônica**. 2021. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

FAVERO, L. N. *et al.* A eficácia do uso de car-t em pacientes com leucemia linfóide crônica. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S312-S313, 2024.

FERREIRA, A. M. *et al.* Leucemia mieloide aguda (LMA) em paciente com leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratada previamente: relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S194, 2022.

GONCALVES, F. P.; RADTKE, P. P. G. Diagnóstico concomitante de leucemia linfocítica crônica e tumor neuroendócrino bem diferenciado, um relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S312, 2024.

GOUVEA, A. P. *et al.* Desenvolvimento rápido de leucemia linfóide aguda em paciente com leucemia linfóide crônica durante imunoquimioterapia. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S330, 2024.

HALLEK, Michael; AL-SAWAF, Othman. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. **American journal of hematology**, v. 96, n. 12, p. 1679-1705, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 8 set. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2022**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2022-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 8 set. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro : INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2026.

JAIN, Nitin; WIERDA, William G.; O'BRIEN, Susan. Chronic lymphocytic leukaemia. **The**

Lancet, v. 404, n. 10453, p. 694-706, 2024.

LABORDA, D. E. L. *et al.* Região variável da cadeia pesada de imunoglobulina e alterações em TP53 na leucemia linfocítica crônica: implicações para a terapia personalizada. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, p. 104378, 2025.

LEME, DdS *et al.* Realização de leucocitaférese em paciente com leucemia linfocítica crônica (LLC), prolinfocitose e síndrome de hiperviscosidade. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, p. 105603, 2025.

LIMA, R. D.; AMARAL, J. M. D.; CLIQUET, M. G. Características clínicas, laboratoriais e tratamentos realizados em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica do conjunto Hospitalar de Sorocaba. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S109-S110, 2021.

LONGATTI, S. C. *et al.* Alterações mutacionais na leucemia linfóide crônica. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S549, 2022.

MARQUES, F. K. *et al.* Frequência de alterações citogenéticas detectadas por hibridização *in situ* fluorescente na Leucemia Linfocítica Crônica. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S339, 2024.

MSD MANUAL. **Leucemia linfocítica crônica (LLC)**. 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-do-sangue/leucemias/leucemia-linfoc%C3%ADtica-cr%C3%B4nica-llc>. Acesso em: 8 set. 2025.

OLIVEIRA, Inês Marques de. **Leucemia linfocítica crônica: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica**. Tese de Doutorado. Lisboa, 2021.

RIVAS, J. Q. **Caracterización de los mecanismos moleculares que inducen la sobreexpresión del oncogén Musashi2 en pacientes con leucemia linfóide crónica**. 2022. Trabajo final de carrera (Facultad de Ingeniería) – Universidad ORT Uruguay, Montevideo, 2022.

SANTIAGO, Isabel Cristina de Almeida *et al.* ID073 Segurança e eficácia das terapias-alvo no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC): ibrutinibe e venetoclax (monoterapia ou associados à imunoterapia/quimioimunoterapia): EIXO 1: SUSTENTABILIDADE NOS SISTEMAS DE SAÚDE. **JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA**, v. 9, n. s. 1, 2024.

SANTOS, Ana Clara Rocha dos; PILATTI, Fernanda. Panorama atual do diagnóstico e tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC). **Revista de Ciências da Saúde-REVIVA**, v. 4, n. 1, 2025.

SCHEFFOLD, Annika; STILGENBAUER, Stephan. Revolution of chronic lymphocytic leukemia therapy: the chemo-free treatment paradigm. **Current oncology reports**, v. 22, n. 2, p. 16, 2020.



SHANAFELT, Tait D. *et al.* Risk of serious infection among individuals with and without low count monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). **Leukemia**, v. 35, n. 1, p. 239-244, 2021.

SILVA, I. L. dos S.; BRANCO, C. de S.; KIMURA, A. Y.; ROBLES, T. Leucemia linfoide crônica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 9, p. e17408, 30 set. 2024.

ZALCBERG, Ilana *et al.* Multidisciplinary diagnostics of chronic lymphocytic leukemia: European Research Initiative on CLL-ERIC recommendations. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, n. 3, p. 269-274, 2020.

ZOROVICH, MESLM; PERAZZIO, A. D. S. B.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) associada a neoplasias hematológicas (nh): fenômenos relacionados ou não? discussão baseada no relato de dois casos. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S131-S132, 2022.

XU, Wendan; BERNING, Philipp; LENZ, Georg. Targeting B-cell receptor and PI3K signaling in diffuse large B-cell lymphoma. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 138, n. 13, p. 1110-1119, 2021.