

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

BIANCA BRAZ GOMES

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA**

PASSO FUNDO/RS

2023

BIANCA BRAZ GOMES

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Orientador: Prof. Dr. Ricieri Naue Mocelin

Coorientador: Médico Esp. William Scheffer Chaves

PASSO FUNDO/RS

2023

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Gomes, Bianca Braz
PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA / Bianca
Braz Gomes. -- 2023.
69 f.

Orientador: Doutor Ricieri Naue Mocelin
Co-orientador: Médico especialista William Scheffer
Chaves

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2023.

1. Leucemia Linfocítica Crônica. 2. Hematologia. I.
Mocelin, Ricieri Naue, orient. II. Chaves, William
Scheffer, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BIANCA BRAZ GOMES

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO PACIENTE DIAGNOSTICADO COM LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como requisito parcial
para obtenção do grau de bacharel em Medicina na Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricieri Naue Mocelin
Orientador

Médica Me. Denise Ramos de Almeida
Avaliador

Prof^a. Dr^a. Lissandra Gluszczak
Avaliador

APRESENTAÇÃO

O presente Trabalho de Curso foi apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo/RS, intitulado “Perfil Clínico-epidemiológico de Pacientes Portadores de Leucemia Linfocítica Crônica” foi elaborado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da instituição e com o Regulamento de Trabalho de Curso. Este volume é composto pelo projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico e foi realizado com orientação do Prof. Dr. Ricieri Naue Mocelin e coorientação do Médico Esp. William Scheffer Chaves. O trabalho foi desenvolvido no período compreendido entre março de 2022 e julho de 2023, como método avaliativo dos componentes curriculares de Trabalho de Curso I, em que foi desenvolvido o projeto de pesquisa; II no qual foi feita a apreciação ética e III em que se desenvolveu a coleta de dados, análise estatística, artigo e apresentação do trabalho. Ressalta-se que o objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico e clínico de pacientes adultos e idosos portadores de Leucemia Linfocítica Crônica atendidos em um hospital de referência na região norte do Rio Grande do Sul.

RESUMO

As neoplasias hematológicas são condições clínicas que afetam a qualidade de vida do indivíduo, gerando altos custos ao sistema de saúde e responsável por altas taxas de mortalidade no Brasil. Dentre as neoplasias hematológicas, destacam-se as leucemias, cuja fisiopatologia é a disfunção na produção de células de defesa do organismo. No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a leucemia foi o 13º tipo de câncer mais frequente em 2017, correspondendo a 1,7% do total de novos casos. Com relação à mortalidade, os óbitos por leucemia no Brasil representaram 3,1% do total de óbitos por câncer em 2017, sendo o 8º tipo de câncer com maior mortalidade. Existem 12 formas que a doença se apresenta, sendo a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) a mais prevalente entre os indivíduos acima de 50 anos, está induz alterações de células em precursoras de linfócitos B com elevados índices de casos no Brasil e responsável por 1,2% de mortes no ano de 2020. Desse modo, este trabalho, realizado no período de agosto de 2022 e julho de 2023, trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo, o qual objetiva delinear o perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Os elementos coletados são referentes às particularidades epidemiológicas dos indivíduos, como sexo, idade, raça e hábitos, além das características clínicas, como os sinais e sintomas causados pela doença e comorbidades prévias. Também foram analisados os exames de apoio diagnóstico. Após a coleta, os dados foram transferidos para uma planilha eletrônica e analisados com o auxílio de tabelas e gráficos. Com os resultados, foi possível observar populações mais atingidas pela doença, bem como suas características clínicas, tais quais exames laboratoriais, sintomatologia e estado geral. Desse modo, é possível traçar um plano de rastreamento mais efetivo desde os primeiros sinais da doença e auxiliar em um melhor diagnóstico e prevenção.

Palavras-chave: leucemia linfocítica; linfócitos B; neoplasia hematológica.

ABSTRACT

Hematological neoplasms are clinical conditions that affect the quality of life of the individual, generating high costs for the health system and responsible for high mortality rates in Brazil. Among the hematological neoplasms, leukemias stand out, whose pathophysiology is the dysfunction in the production of the body's defense cells. In Brazil, according to estimates by the National Cancer Institute (INCA), leukemia was the 13th most frequent type of cancer in 2017, corresponding to 1.7% of all new cases. Regarding mortality, deaths from leukemia in Brazil accounted for 3.1% of total cancer deaths in 2017, being the 8th type of cancer with the highest mortality. There are 12 forms of the disease, with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) being the most prevalent among individuals over 50 years of age, it induces cell changes in B lymphocyte precursors with high rates of cases in Brazil and responsible for 1, 2% of deaths in the year 2020. Thus, this work, to be carried out between August 2022 and July 2023, is a quantitative, observational, cross-sectional and descriptive study, which aims to outline the clinical-epidemiological profile of patients diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia. attended at Hospital de Clínicas de Passo Fundo from January 2012 to December 2021. The elements to be collected refer to the epidemiological particularities of the individuals, such as sex, age, race and habits, in addition to clinical characteristics, such as signs and symptoms. symptoms caused by the disease and previous comorbidities. Diagnostic support tests and treatment performed will also be analyzed. After collection, the data will be transferred to an electronic spreadsheet and analyzed with the help of tables and graphs. With the results, it will be possible to observe populations most affected by the disease, as well as their clinical characteristics, such as laboratory tests, symptoms and general status. In this way, it will be possible to design a more effective therapeutic plan from the first signs of the disease and help in a better diagnosis and prevention

Keywords: lymphocytic leukemia; B lymphocytes; hematological neoplasm.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 PROJETO DE PESQUISA	11
2.1.1. Tema.....	11
2.1.2. Problema.....	11
2.1.3. Hipótese.....	12
2.1.4. Objetivos.....	12
2.1.5. Justificativa.....	13
2.1.6. Referencial Teórico.....	13
2.1.7. Metodologia.....	17
2.1.7.1. Tipo De Estudo.....	17
2.1.7.2. Local e Período De Realização.....	17
2.1.7.3. População e Amostragem.....	17
2.1.7.4. Variáveis, Instrumentos e Coleta De Dados.....	18
2.1.7.5. Análise de Dados	18
2.1.7.6. Aspectos Éticos.....	18
2.1.8. Recursos.....	20
2.1.9. Cronograma.....	20
2.1.10. Referências.....	21
2.1.11. Apêndices.....	25
2.1.12. Anexos.....	54
3. Relatório de Pesquisa	68
4. Artigo Científico.....	69

1.INTRODUÇÃO

Os tumores neoplásicos também denominados cânceres são uma condição clínica altamente prevalente, representando 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes no mundo (WHO, 2021). As neoplasias reduzem a qualidade de vida, diminuição da expectativa de vida, podendo ainda desenvolver no paciente o desenvolvimento de diferentes comorbidades, principalmente transtornos mentais como ansiedade e depressão, que por consequência geram elevados custos para a saúde pública (INCA, 2019).

A fisiopatologia do câncer caracteriza-se principalmente pela perda de controle celular, desse modo, as células multiplicam-se de maneira desordenada, descontrolada e contínua, dividindo-se mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014). Tais células defeituosas, ou cancerígenas, podem apresentar características benignas ou malignas, as últimas com propriedades de divisão mais rápida e com menores diferenciações, as quais têm a possibilidade de se deslocar progressivamente por todo organismo e tecidos, através de vias hematogênica, transcelômica ou linfática, num mecanismo denominado metástase (RUBIN, 2006; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014). Além disso, os tumores se comportam de forma individual a depender da sua localização, célula sadia correspondente e persistência do agente oncogênico (RUBIN, 2006). Conforme as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

Em indivíduos saudáveis os blastos sofrem maturação e se transformam em linfócitos B e T, células responsáveis pela defesa do organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia de linhagem hematológica, entretanto, o mecanismo pelo qual a LLC induz dano ao organismo do indivíduo ainda é pouco esclarecido, contudo, estudos relatam um possível envolvimento genético capaz de afetar o sistema de defesa (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005). Na LLC é possível observar que os linfócitos B maduros sofrem mutação capaz de acelerar sua proliferação de forma descontrolada, acumulando-se em massa pela inibição do sistema de morte celular programada, a apoptose (MATOS E SILVA, 2014). Esta inibição é ocasionada por uma proteína celular chamada c-FLIP (*FLICE-inhibitory protein*), que atua como inibidor competitivo da *FADD-like interleukin-1- beta converting enzyme (FLICE)* descrita como a principal via extrínseca da apoptose (SILVA; CORREA, 2014). O acúmulo dos linfócitos acaba ocupando espaço na medula óssea resultando na diminuição de produção de glóbulos brancos e vermelhos (GONZÁLEZ-HERRERO, 2018). Independente da causa, o diagnóstico precoce da LLC é essencial para o sucesso do tratamento (MATOS; FALCÃO, 2011). A LLC é a neoplasia hematológica A LLC é mais comum entre a população acima dos 50 anos de idade, com incidência anual

média de 2 a 6 casos/100 mil habitantes na faixa etária dos 50 aos 70 anos de vida (SUNG et al., 2021). Na faixa etária dos 65 anos, a incidência pode chegar a 12,8 casos/100 mil habitantes, sendo de até 30 casos/100 mil habitantes em indivíduos com idade superior a 80 anos, sendo extremamente raro em jovens e crianças (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Ainda, é importante ressaltar que além da faixa etária ser delimitada conforme citado acima, a doença é percebida com mais frequência em homens (SIEGEL; MILLER 2020), porém parece ser mais agressiva em mulheres (SMITH et al., 2011). Quanto aos aspectos étnicos, a doença é extremamente rara no continente asiático e mais comum em brancos (SIEGEL; MILLER 2020).

A etiologia da LLC ainda é desconhecida, porém são reconhecidos como fatores ambientais de risco como exposição a substâncias químicas, radiação e tabaco (MUKAMALLA et al, 2021). Relatos de trabalhadores da indústria de fabricação de borracha e trabalhadores com exposição a benzeno e solventes pesados mostraram um risco aumentado de LLC, no entanto, essas associações ainda não foram comprovadas (TALIBOV et al, 2017; KHALADE, 2010; BLAIR; WHITE, 1985). Embora observado um risco aumentado em desenvolvimento de diferentes leucemias, os indivíduos expostos a explosões por bombas atômicas não apresentaram relação com aumento de casos de LLC (PRESTON, 1994). A população que trabalha com mineração de urânio, que sofre exposição a radiações ionizantes e não ionizantes, têm apresentado aumento da incidência de LLC (SCHUBAUER et al., 2007). Também existem estudos randomizados realizados na Europa e nos Estados Unidos da América nos quais mais de 50% dos pacientes sobreviventes do acidente de Chernobyl observados desenvolveram LLC, estatística significativa quando comparada ao grupo controle (MESSMER et al, 2004; GHIA et al, 2005; FAIS et al, 1998). Por sua vez, tabagistas apresentam um risco significativamente elevado de LLC em comparação com os não tabagistas (BROWN et al., 1992).

É imprescindível mencionar que os profissionais devem ficar atentos aos pacientes que procuram o serviço médico com sinais característicos da LLC, os quais incluem palidez cutaneomucosa, fadiga, febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, trombocitopenia e sinais decorrentes da linfocitose. É importante também que sejam solicitados exames de rotina e rastreamento aos pacientes na faixa etária mais prevalente, acima dos 50 anos, pois se trata de uma doença muitas vezes assintomática e facilmente detectada a partir de hemograma, onde são observadas alterações de ordem linfocíticas, como a linfocitose persistente. No exame de punção aspirativa da medula óssea, é possível observar se há ou não infiltração de medula óssea (LORAND-METZE; 2005).

A região noroeste do estado do Rio Grande do Sul presta atendimento a diversos municípios com uma diversidade cultural e étnica. Com base nisso e considerando a necessidade de estudos que descrevam

as características epidemiológicas e clínicas apresentadas pelo paciente portador de LLC, o objetivo do estudo é delinear o perfil clínico-epidemiológico de pacientes portadores de LLC em um hospital de referência do noroeste gaúcho.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica em um hospital de referência.

2.1.2. Problema

Qual é o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos em um centro de referência em oncologia e hematologia?

Existe alguma comorbidade mais prevalente entre a população estudada?

Quais são as alterações na condição clínica (sinais e sintomas) e nos exames laboratoriais apresentadas por esses pacientes atendidos no centro de referência em oncologia e hematologia?

Qual a prevalência de pacientes diagnosticados com LLC cujo estadiamento descrito pelo médico em prontuário se encontra entre III e IV nos parâmetros de Rai?

2.1.3. Hipóteses

Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade entre 50 e 75 anos, brancos.

Acredita-se que as comorbidades mais prevalentes nos pacientes estudados serão hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia, bem como histórico de anemias progressivas.

São esperados sinais como fadiga, palidez cutâneo-mucosa, febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, sendo estes supracitados os sintomas decorrentes da linfocitose. Serão percebidas as alterações de células predominantemente do tipo linfócito B, plaquetopenia e níveis hemoglobina abaixo do valor de referência.

Os pacientes observados que detém o pior prognóstico, isto é, estadiamento de Rai maior ou igual ao estágio III em uma escala de 0 a IV onde IV é o estágio mais avançado da doença, compreendem 20% dos pacientes estudados.

2.1.4. Objetivos

2.1.4.1. Objetivos Gerais

Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em um centro de referência do noroeste do Rio Grande do Sul.

2.1.4.2. Objetivos Específicos

Avaliar as características epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com LLC e atendidos pelo centro de referência.

Observar a ocorrência de comorbidades que acometem pacientes portadores de LLC atendidos pelo centro de referência.

Descrever o perfil clínico, como os sinais e sintomas dos pacientes com LLC atendidos ambulatorialmente pelo centro de referência.

Delimitar os achados laboratoriais dos pacientes portadores de LLC atendidos no centro de referência.

Descrever a prevalência de estadiamento III e IV pelos parâmetros de Rai e Binet nos pacientes portadores de LLC

2.1.5. Justificativa

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é a neoplasia hematológica mais prevalente entre a quinta e a sétima década de vida da população. Entretanto, por conta dos sintomas clínicos se assemelham muito a outras patologias sanguíneas, bem como outras neoplasias. O diagnóstico geralmente é tardio e a doença pode se proliferar por muito tempo até o momento do diagnóstico, uma vez que a doença é praticamente assintomática e percebida exclusivamente em exames hematológicos de rotina. Desse modo, é imprescindível que a doença seja objeto de estudo para que, desse modo, auxilie ações de aprimoramento do rastreamento, de qualificação de atendimento e identificação precoce dos principais sintomas clínicos referentes a LLC.

2.1.6. Referencial Teórico

A origem de grande parte das neoplasias é a proliferação celular desregulada, as quais envolvem mutações gênicas, normalmente ligados a oncogenes que atuam em pelo menos duas vertentes: os genes supressores de tumor (Rb e p53) que retardam a divisão celular, reparam os erros do DNA e induzem a apoptose, os quais são desativados ou tem seu trabalho diminuído durante o processo neoplásico (RUBIN, 2006); os fatores de transcrição e proliferação celular quando atingidos pelos fatores etiológicos do câncer, aumentam de forma desordenada a atividade celular podendo afetar diversos tecidos e formando o câncer, podendo atingir outros órgãos e tecidos pela via hematogênica ou linfática por meio de metástases (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014).

No processo de hematopoese, que ocorre na medula óssea, ocorre a diferenciação de células pluripotentes em maduras. Na leucemia, um processo neoplásico maligno instala-se nas células já maduras, levando a distúrbios de ordem quantitativa e qualitativa de células sanguíneas, incluindo as que atuam na defesa do organismo (BAIN, 2016). Os diversos tipos de leucemia podem ter origem mieloide ou linfoide, também chamada de blastos. Essas células progressivamente substituem a medula óssea, ocasionando uma diminuição na produção de células vermelhas normais, células brancas e plaquetas (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008). Com o tempo, os blastos penetram na corrente sanguínea e podem evoluir para órgãos vitais, se não for tratada é uma doença potencialmente fatal (APPELBAUM, 2014).

Na LLC, a origem e desenvolvimento ainda é pouco esclarecido, entretanto, é de conhecimento que os linfócitos do tipo B continuam a se dividirem sem restrição após terem reagido com a enzima caspase-3 efetora que induziria a apoptose, deixando o organismo mais suscetível ao desenvolvimento de uma neoplasia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Contudo, não está definido se um único ou múltiplos precursores dão origem à LLC. Uma vez que a maioria das células encontra-se na fase G₀ do ciclo celular, o aumento da massa de linfócitos no organismo resulta do acúmulo dessas células, e não da sua rápida

proliferação (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005; MATOS E SILVA, 2014). Na LLC também é possível observar que os linfócitos B maduros sofrem mutação capaz de acelerar sua proliferação de forma descontrolada, acumulando-se em massa pela inibição do sistema de morte celular programada, a apoptose (MATOS E SILVA, 2014; SILVA; CORREA, 2014). O acúmulo dos linfócitos acaba ocupando espaço na medula óssea resultando na diminuição de produção de glóbulos brancos e vermelhos (GONZÁLEZ-HERRERO, 2018).

A LLC é responsável por cerca de um quarto dos novos casos de leucemia no mundo (SIEGEL; MILLER, 2020). O risco de uma pessoa desenvolver LLC é de 0,57%, sendo maior em homens do que em mulheres (INCA, 2020) posto que, relata-se que a possibilidade de desenvolver LLC é aproximadamente de duas vezes maior para homens do que para mulheres e tem o risco aumentado com a idade, sendo que a idade mediana no diagnóstico varia de 70 a 72 anos (KIPPS et al., 2017). Além disso, a incidência da LLC em pessoas brancas é estimada em 6,8/100.000 em homens e 3,5/100.000 em mulheres, 1,7 por 100.000 homens e 1,3 por 100.000 mulheres em indígenas americanos, e 1,7 por 100.000 homens e 0,3 por 100.000 mulheres em pessoas de origem asiática (KIPPS ET AL., 2017; PULTE, et al. 2015).

A etiologia da LLC é desconhecida, porém, estudos sugerem que há uma predisposição genética após membros familiares também apresentaram diagnóstico de LLC (MUKAMALLA et al, 2021). Além disso, diferentes fatores ambientais também podem estar associados ao desenvolvimento de LLC por induzir alterações nas enzimas responsáveis pela apoptose dos linfócitos, como exposição a agentes químicos (KHALADE, 2010; TALIBOV et al. 2017) e derivados do petróleo (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005), no entanto, tais associações não foram totalmente comprovadas. Da mesma forma, indivíduos que tiveram contato com bombas atômicas não apresentaram aumento na incidência de LLC, embora tenha havido um risco aumentado de outros tipos de leucemia (PRESTON, 1994). Tabagistas também apresentam risco significativamente elevado em desenvolver LLC (BROWN et al., 1992).

O diagnóstico da LLC é realizado na sua maioria em pacientes com idade superior a 65 anos, sendo raro o diagnóstico (aproximadamente 10% no Brasil) em pacientes com menos de 50 anos (INCA, 2021). A incidência anual mundial é de dois a seis casos por 100 mil habitantes, aumentando com a idade, chegando a 12,8 casos/100 mil habitantes aos 65 anos, e a 30 casos/100 mil acima dos 80 anos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Nos países ocidentais, a LLC representa 30% de todas as leucemias, em contraste com os países asiáticos, onde corresponde a apenas 5% do total (WHO, 2018). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres (INCA, 2020).

Nos pacientes sintomáticos, os achados mais comuns são a linfadenopatia generalizada, perda de peso e cansaço (LORAND-METZE; 2005). Em casos em que a doença está mais avançada, hepatomegalia e infecções bacterianas são frequentes, bem como ocorrência de infiltração leucêmica em todas as partes do corpo, incluindo as tonsilas, meninges e pele (CHIATTONE, 2005). Sinais e sintomas de anemia como cansaço, fadiga, náuseas e tonturas, também podem estar presentes, mas normalmente não são intensos (SHEPHARD, 2016). Alguns sinais são menos frequentes em pacientes com LLC mas que podem estar presentes, como esplenomegalia (quando presente, não é volumosa), infarto esplênico, petéquias e equimoses (LORENZI, 2006).

Quando procura-se citar os sintomas mais comumente encontrados, foi relatado em um estudo com casos diagnosticados entre 2000 e 2009, em que 4.655 tinham idade ≥ 40 anos, e concluiu-se, com intervalo de confiança de 95%, que os sintomas mais prevalentes foram: linfadenopatia (13% a 36%), perda de peso (2,1% a 4,2%), e hematomas (1,6% a 3,2%) e fadiga (3,3% a 6,0%) (SHEPHARD et al., 2016).

É imprescindível mencionar que em 3% a 15% dos casos durante a evolução da doença ocorre a síndrome de Richter, caracterizada, pelo aparecimento de um linfoma difuso de grandes células, podendo se manifestar por febre, emagrecimento, sudorese, aumento da linfadenopatia, anemia, trombocitopenia e gamopatia monoclonal (LICHTMAN et al, 2021). Na maioria dos casos da síndrome de Richter o prognóstico é ruim, com sobrevida mediana de 6 meses (MELO, 2015). Além disso, a LLC pode evoluir lentamente, durante anos, com o aumento progressivo de pró linfócitos e a piora da anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, enfartamento ganglionar e resistência ao tratamento (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013 b).

O achado laboratorial mais persistente no paciente portador de LLC é a linfocitose sendo o limite para o diagnóstico, segundo o National Cancer Institute Working Group, é de $>5.000/L$ linfócitos B presentes por mais de três meses (TEIXEIRA, 2006). Desse modo, o diagnóstico é feito pelas características morfológicas das células neoplásicas no sangue periférico e nos esfregaços de medula óssea (KERSTING, 2018). Entretanto, muitas vezes a análise da histologia da medula óssea, gânglios linfáticos e baço são indispensáveis para o diagnóstico (FAILACE; FERNANDES, 1995).

O grande percalço encontrado para o diagnóstico precoce, é que frequentemente, por ocasião dos sintomas apresentados serem muito semelhantes aos apresentados, a LLC é confundida com anemia ferropriva ou outros distúrbios metabólicos como vitaminoses em geral, o que acaba retardando o diagnóstico do paciente (LORAND-METZE, 2005), que só será possível a partir de exames complementares. Idealmente, o principal critério diagnóstico seria a linfocitose persistente (RUSAK et al., 2011), portanto, assim que identificadas as queixas características da doença, deve-se observar em

hemograma completo a ocorrência de linfocitose periférica $> 5.000/\text{mm}^3$ que sugere doenças linfoproliferativas (KERSTING et al., 2018). O diagnóstico da Leucemia Linfocítica Crônica pode ser feito também quando há linfadenopatia palpável ou radiográfica presente, no qual o exame de imunofenotipagem é outro exame complementar essencial para diagnóstico diferencial de outras síndromes linfoproliferativas, no caso da LLC indicará o número de células B monoclonais circulantes acima de $5 \times 10^9/\text{L}$ com fenótipo CD19, CD5, CD23 e expressão fraca de imunoglobulinas de superfície monoclonais (LORAND-METZE, 2005). A avaliação histopatológica do linfonodo mostrará células linfóides com núcleos densos e cromatina parcialmente agregada. A punção aspirativa de medula mostrará linfocitose $>30\%$ na medula óssea (TAIT, 2009).

Um indispensável fator que caracteriza o prognóstico e risco da doença para o paciente é o estadiamento (KERSTING, 2018). Em LLC usa-se essencialmente dois modelos de parâmetros que servirá de auxílio ao médico na escolha da melhor forma de manejo do paciente, são os modelos de estadiamento de Rai e Binet, nos quais são analisadas características tanto hematológicas quanto clínicas (HALLEK; AL-SAWAF, 2022). O estadiamento pelos parâmetros Rai são baseados na linfocitose (GONZÁLEZ-HERRERO, 2018) em que o sistema divide a LLC em 5 estágios:

Estágio Rai 0: Linfocitose. Os linfonodos, baço ou fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas normais.

Estágio Rai I: Linfocitose mais linfonodos aumentados. O baço e o fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas normais.

Estágio Rai II: Linfocitose e aumento do baço (e, possivelmente, aumento do fígado), com ou sem aumento dos linfonodos. Glóbulos vermelhos e plaquetas normais.

Estágio Rai III: Linfocitose mais anemia, com ou sem aumento dos linfonodos, baço ou fígado. Plaquetas normais.

Estágio Rai IV: Linfocitose mais trombocitopenia, com ou sem anemia, aumento dos linfonodos, baço ou fígado (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018; CLL SOCIETY, 2018).

Sendo que, para fins práticos, pode-se interpretar estágio 0 como risco baixo, estágio I e II como risco intermediário e fases III e IV como risco alto (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018)

Quanto ao estadiamento de Binet, a LLC é dividida levando em consideração quais grupos de tecido linfóide foram afetados pela doença considerando esses grupos como os linfonodos cervicais, linfonodos

inguinais, linfonodos axilares, baço e fígado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; CLL SOCIETY, 2018).

Estágio Binet A: Menos do que 3 áreas de tecido linfoide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia.

Estágio Binet B: 3 ou mais áreas de tecido linfoide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia.

Estágio Binet C: Anemia ou trombocitopenia presente (BODDU, 2018; CLL SOCIETY, 2018).

Será utilizado para a pesquisa, o estadiamento definido pelo médico assistente do paciente, registrado em prontuário, para descrever o perfil de paciente com LLC em estágio III e IV de RAI e/ou BINET.

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo observacional, com abordagem transversal e de caráter descritivo.

2.1.7.2. Local e período de Realização

Foi realizado durante o período de agosto de 2022 a julho de 2023, no município de Passo Fundo (RS) no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF).

2.1.7.3. População e amostragem

No que se refere à população, ela foi composta por pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A amostra foi obtida no Hospital de Clínicas de Passo Fundo- Rio Grande do Sul (HCPF) e incluiu pacientes portadores de LLC atendidos durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021, localizados pelo CID10-C91.1. A amostragem será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os casos registrados no período. Estimou-se a inclusão de 66 participantes.

Nos critérios de seleção, serão considerados aptos a participar do estudo e compreender a amostra todos os casos de LLC notificados no registro hospitalar do referido centro, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, que façam ou que já tenham, em algum momento, passado por atendimentos ambulatoriais. No que se refere aos casos considerados excluídos, estarão pacientes cujos prontuários não apresentam informações suficientes de caráter epidemiológico (sexo, idade e etnia) e clínico (sinais, sintomas e exames laboratoriais). Serão descritos ainda o estadiamento dos participantes, sob os parâmetros de RAI, que estará presente no prontuário, observado e definido pelo médico assistente do caso.

2.1.7.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados

A pesquisa foi iniciada após a emissão do termo de ciência e concordância do HCPF. A próxima etapa foi a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFS), em seguida solicitou-se ao setor hospitalar da hematologia uma lista com todos os pacientes atendidos e em acompanhamento no hospital, registrados com o CID 10 - C91.1, essa lista foi recebida e mantida em posse da pesquisadora responsável. Transcorrida as etapas de aprovação, a acadêmica responsável pelo projeto coletou os dados dos prontuários em ambiente reservado nas dependências do hospital, mediante login e senha disponibilizados pelo serviço, e consolidou um banco com os dados de interesse do estudo.

As informações pertinentes foram coletadas mediante o uso de ficha de coleta de dados (APÊNDICE A) e contém as variáveis divididas em bloco A, B e C. No bloco A serão coletadas as informações relativas aos dados epidemiológicos e de comportamento, tais quais idade, gênero, cor da pele, peso, altura, tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas. No bloco B serão descritos os fatores clínicos associados, sendo estes: presença de comorbidades e de sintomas persistentes, exposição a fatores de risco, histórico familiar de neoplasias, histórico de saúde e doenças pregressas, últimas internações, tempo de internação. No bloco C serão percebidas as características dos exames laboratoriais, estes são: hemograma, imunofenotipagem, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, TGO, TGP, creatinina sérica e ureia.

2.1.7.5 Análise estatística

Os dados obtidos serão duplamente digitados em banco de dados criado no programa EpiData versão 3.1 (distribuição livre). A análise estatística se dará no programa de análises estatísticas PSPP (distribuição livre) e consistirá em uma estatística descritiva. Para as variáveis numéricas serão estimadas as medidas de posição (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, amplitude, intervalo interquartil) enquanto para as variáveis categóricas serão descritas as frequências absolutas (n) e relativas (%).

2.1.7.6 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos realizados do trabalho serão submetidos a Coordenação de Ensino e Pesquisa do HCPF e posteriormente ao CEP da UFS, de acordo com as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa envolvendo seres humanos.

Os pacientes não mantêm vínculo com a instituição e muitos foram atendidos há bastante tempo, o que dificulta a obtenção do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), sendo, portanto, a dispensa solicitada, conforme o apêndice B. Além disso, por meio do Termo de Compromisso para Utilização de Dados de arquivo, conforme apêndice C, os pesquisadores afirmam o compromisso com a utilização adequada e ética dos dados coletados.

A pesquisa irá auxiliar o centro de referência a ter um panorama do perfil do paciente que necessitará de mais atenção e um manejo mais delicado, bem como ajudar a chamar a atenção para políticas públicas voltadas para as neoplasias sanguíneas com o objetivo de alertar as famílias para sintomas, muitas vezes, imperceptíveis que irão fazer diferença no diagnóstico precoce e impactará diretamente no prognóstico do paciente.

Existem riscos inerentes a qualquer projeto de pesquisa que envolva coleta de dados secundários, como a possibilidade de divulgação acidental dos dados de algum participante. Com a finalidade de minimizar este risco, serão utilizados códigos para identificar os participantes, a fim de que nas fichas de questionários não constem a identificação nominal do paciente. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido e o serviço (HCPF) será informado através de e-mail institucional.

Todo material físico e digital ficará em posse do pesquisador responsável, sendo que o primeiro será mantido em armário trancado, em sala específica nas dependências da UFFS, campus Passo Fundo e o segundo em computador de acesso restrito protegido com senha. Apenas os pesquisadores envolvidos terão acesso. Após o período de cinco anos, os arquivos (físicos ou digitais) serão destruídos.

Nos benefícios diretos, o estudo oportunizará aos pacientes informações pertinentes sobre a LLC, por exemplo: os principais sintomas, o grupo de risco e as comorbidades associadas, para que dessa forma seja facilitado o diagnóstico precoce. Quanto aos benefícios indiretos, essa pesquisa buscará compreender os fatores associados a LLC em uma região do Brasil ainda não estudada, auxiliando, dessa forma, os profissionais e os gestores em saúde no que se refere às suas ações aprimorando o manejo dos pacientes portadores de LLC. Esse trabalho propiciará um maior conhecimento científico sobre o perfil dos pacientes acometidos com mais prevalência pela doença, e, com isso, possibilitar um avanço no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos indivíduos.

A LLC, por se tratar de uma doença sem cura e de difícil percepção pelo indivíduo acometido, deve ser objeto de pesquisa. Com base nisso, esse estudo buscará compreender a atual prevalência e perfil de paciente debilitado pela doença, que foram atendidos na cidade de Passo Fundo, para que oportunize descrever fatores e grupos de risco. Após finalizada a pesquisa, serão ofertados os relatórios ao HCPF para

que o mesmo possa obter um panorama do seu serviço e perfil dos pacientes atendidos, que poderá ser usado posteriormente para campanhas de prevenção a LLC. Espera-se, a partir dos dados coletados e pesquisados, subsidiar os profissionais de saúde no planejamento de cuidados, intervenções e medidas preventivas durante a assistência desses indivíduos.

2.1.8 Recursos

Quadro 1 – Orçamento

Orçamento			
Consumo	Quantidade	Valor unitário	Valor total
Impressões	150 folhas	R\$ 0,20	R\$ 30,00
Canetas esferográficas	2 unidades	R\$ 2,00	R\$ 4,00
Notebook Samsung	1 unidade	R\$ 4.000,00	R\$ 4.000,00

Fonte: Própria.

Os investimentos serão de responsabilidade do autor.

2.1.9 Cronograma

Quadro 2- Cronograma

Período Atividade	2022					2023						
	ago	Set	out	Nov	deze	jan	Fev	mar	abr	mai	jun	jul
Revisão de literatura												
Apreciação ética												
Coleta de dados												
Processamento e análise de dados												
Redação e divulgação de resultados												
Envio de relatório final para Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos												

Fonte: Própria

Referências

- GONZÁLEZ-HERRERO, I. et al. The making of leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p.1494-1509, 2018.
- APPELBAUM, F.. Leucemias Agudas. In: Goldman, Lee et al. **Goldman Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier. cap. 189, p. 1381-1384, 2014.
- KUMAR, V; ABBAS, A; ASTER, J. **Robbins e Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças**. 9ed., Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2014.
- ZAGO, M ; FALCÃO, R; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, p 256, 2013.
- HOFFBRAND, A; MOSS, P. **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, p 335, 2013.
- YAMAMOTO, M; FIGUEIREDO, V. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 27, n. 4, p. 229-232, 2005.
- FAILACE, R; FERNANDES, F. **Hemograma Manual de Interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, p 515, 1995.
- TEIXEIRA, J. **Diagnóstico Laboratorial em Hemograma**. São Paulo: Roca, 2006.
- LORENZI, T. **Atlas de hematologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- JÚNIOR, D. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, 2010.
- RUBIN, E. **Clinicopatológicas: Patologia Bases Clinicas da Medicina**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006
- MUKKAMALLA, S; TANEJA, A; MALIPEDDI, D. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. **Journal of Hematology**, v 13, p 32, 2022
- AARON, B; WHITE, D. Leukemia Cell Types and Agricultural Practices in Nebraska, Archives of Environmental Health. **International Journal of Medicine**, v 40, 211-214, 2019.
- TALIBOV, M; AUVINEN, A; WEIDERPASS, E; HANSEN, J. et al. Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. **Int J Cancer**. n 15 v 141, p 1140-1147, 2017.

Preston, D; Kusumi, S; Tomonaga, M; Izumi, S. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma. **Radiat Res.** v 1, p. 12, 1987.

SCHUBAUER-BERIGAN, M; DANIELS, R; FLEMING, D; MARKEY, A. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. **Br J Haematol.** v 5, p 799-808, 2007.

ROSENFELD, L. et al. Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** v. 22, n., 2019.

Pulte, D., Redaniel, M. T., Bird, J. & Jeffreys, M. Survival for patients with chronic leukemias in the US and Britain: age-related disparities and changes in the early 21st century. *Eur. J. Haematol.* 94, 540–545 (2015)

2.1.11. Apêndices

2.1.11.1 Apêndice A

Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes Portadores de Leucemia Linfocítica Crônica Pesquisadora responsável: Bianca Braz Gomes Telefone: (54) 993256172	
Número do participante	NUME _____
Dados epidemiológicos	
Número do prontuário:	PEP _____
Data da última consulta médica até 2021:	DATAME ___/___/_____ __
Idade:	IDA ____
Naturalidade (1) Passo Fundo (2) Outro (3) Não informado	NATU__
Escolaridade	ESC ____
Nacionalidade	NATU__
Sexo (1) Masculino (2) Feminino (3) Ignorado	SEXO__
Raça/cor (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela (6) Não informado	COR__
Está fumante? (1) Sim (0) Não	FUMA__
Faz uso de álcool? (1) Sim (0) Não	BEBE__
Faz uso de outras drogas? (1) Sim (0) Não	DROGA __

Clínicos	
Há quanto tempo está em acompanhamento por LLC?	ACOMP _____
Qual o estadiamento da LLC? Parâmetro do estadiamento: (1) Rai (2) Binet	ESTAD _____ RAI _____ BIN _____
Registro de sinais e sintomas na primeira consulta? (1) Sim (0) Não (1) Febre (2) Cansaço (3) Fadiga (4) Sudorese (5) Fraqueza (6) Aumento de linfonodos	SINT __ FEB __ CANS __ FAD __ SUDO __ FRAQ __ LINFON__

(7) Hepatoesplenomegalia (8) Icterícia (9) Palidez muco-cutânea (10)Outros:	HEPATOES ___ ICT ___ PALID ___ OUTSINT ___
Tem hipertensão arterial sistêmica? (1) Sim (0) Não	HAS ___
Tem diabetes <i>mellitus</i> ? (1) Sim (0) Não Qual o tipo de DM? (1) Tipo 1 (2) Tipo 2 (3) Gestacional (4) Informação não localizada	DM ___ QDM ___
Teve dislipidemia? (1) Sim (0) Não	DISLI ___
Teve AVC/derrame? (1) Sim (0) Não	AVC ___
Teve infarto? (1) Sim (0) Não	IAM ___
Tem doença cardíaca/do coração? (1) Sim (0) Não Qual? (1) Insuficiência cardíaca (2) Outro (3) Não sabe	CARDI ___ QCARDI ___
Tem ou teve problema nos rins? (1) Sim (0) Não Qual? (1) Insuficiência renal (2) Outro (3) Não sabe Realiza terapia renal substitutiva? (1) Sim (0) Não Qual o tipo de terapia renal substitutiva:	RINS ___ QRINS ___ TRS ___ QTRS
Tem doença respiratória/no pulmão? (1) Sim (0) Não Qual? (1) Asma (2) DPOC/Enfisema (3) pneumonia (4) Não registrado	RESPI ___ QRESPI ___
Tem ou teve outro tipo de câncer que não LLC? (1) Sim (0) Não Qual a localização do câncer:	CA ___ LCA
Outra condição/doença do paciente (0) Não (1) Sim Qual(is):	CONDI ___ QCONDI

Exames Considerar os mais recentes até 2021	
Registro de exames (0) Não há registro (1) Sim, com descrição de resultados (2) Sim, sem descrição de resultados	EXAMES ___

Hemograma (1) Sim (0) Não Hematócrito Hemoglobina volume globular médio (VGM) CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) Leucócitos Neutrófilos Linfócitos Monócitos Eosinófilos Basófilos Plaquetas Infiltração da medula óssea Aplasia da medula óssea Destruição das células sanguíneas circulantes	HEMO__ HMT_____ HB_____ VGM_____ CHCM_____ LCT_____ NTF_____ LFCT_____ MONO_____ EOS_____ BASOF_____ PLAQ_____ IMO_____ AMO_____ DCSC_____
Imunofenotipagem (1) Sim (0) Não Imunofenótipo prevalente:	IMNF_____ IMNFPREV_____
Colesterol total (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	CT__ RCT _____, _____
HDL (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	HDL__ RHDL _____, _____
LDL (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	LDL__ RLDL _____, _____
Triglicerídeos (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	TG__ RTG _____, _____
Glicemia de jejum (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	GJ__ RGJ _____, _____
Hemoglobina glicada (1) Sim (0) Não Resultado ____, __	HB1AC__ RHB1AC____, __
TGO (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	TGO__ RTGO _____, _____
TGP (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	TGP__ RTGP _____, _____
Creatinina sérica (1) Sim (0) Não Resultado ____, __	CREATI__ RCREATI____, __
Ureia (1) Sim (0) Não Resultado _____, _____	URE__ RURE _____, _____

Observações gerais <i>Anotar qualquer outra informação que julgar importante</i>	GERA
--	------

Fonte: Própria

2.1.11.2 Apêndice B

Solicitação de Dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Esta pesquisa será desenvolvida por Bianca Braz Gomes, discente de Graduação, em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo, sob orientação do Professor Doutor Riciéri Naue Mocelin.

O objetivo central do estudo é traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) com o intuito de delimitar uma população alvo e/ou grupo de risco, bem como os aspectos clínicos visando auxiliar no manejo e diagnóstico precoce destes indivíduos.

Serão considerados a participar do estudo, os pacientes diagnosticados com LLC, maiores de 18 anos, em acompanhamento no HCPF, residentes ou não do município de Passo Fundo.

A importância das informações se deve à possibilidade de traçar um perfil de pacientes que assumem risco para desenvolvimento de LLC, bem como demais neoplasias sanguíneas. A importância da participação dos pacientes justifica-se em expor os principais sinais de alerta a fim de auxiliar no desenvolvimento de políticas de rastreamento, diagnóstico precoce e prevenção, fatores que implicam diretamente no melhor prognóstico do paciente e desfecho hospitalar.

Todo material físico e digital, contendo os dados dos pacientes, ficará em posse da pesquisadora responsável, sendo que o primeiro será mantido em armário trancado, em sala específica nas dependências da UFFS, campus Passo Fundo e o segundo em computador de acesso restrito protegido com senha. Apenas os pesquisadores envolvidos terão acesso. Após o período de cinco anos, os arquivos (físicos ou digitais) serão destruídos. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas, não sendo compartilhados dados sensíveis como nome, número de documentos e histórico de saúde do paciente participante.

Existem riscos inerentes a qualquer projeto de pesquisa que envolva coleta de dados secundários, como a possibilidade de divulgação acidental dos dados de algum

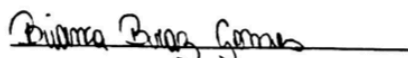
participante. Com a finalidade de minimizar este risco, serão utilizados códigos para identificar os participantes, a fim de que nas fichas de questionários não constem a identificação nominal do paciente. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido.

A pesquisa será iniciada após a emissão do termo de ciência e concordância do Hospital de Clínicas de Passo Fundo e da aprovação do projeto por parte do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS). Transcorrida as etapas de aprovação, a acadêmica responsável pelo projeto coletará os dados dos prontuários em ambiente reservado nas dependências do hospital, mediante login e senha disponibilizados pelo serviço, e consolidará um banco com os dados de interesse do estudo.

Os dados serão obtidos no Hospital de Clínicas de Passo fundo- Rio Grande do Sul (HCPF) durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021 localizados pelo CID10-C91.1, a amostragem será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os casos registrados no período. Estima-se a inclusão de 60 participantes. Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS N° 466 de 2012 - IV.8, solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de uma pesquisa retrospectiva com uso de prontuários e laudos de exames, como hemograma e imunofenotipagem. Por se tratar de um longo período (10 anos), ser uma doença grave e a maioria dos afetados serem os idosos, em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito. Também seria difícil a localização de familiares, pois não frequentam regularmente o hospital e os consultórios dos médicos responsáveis, inclusive pelos atendimentos terem ocorrido há muito tempo, existe o risco de o endereço e telefone já não serem os mesmos.

Passo fundo, 27 de maio de 2022.



Discente de Graduação Bianca Braz Gomes

Ricieri Naue Mocelin

Pesquisador Responsável Prof. Dr. Ricieri Naue Mocelin

William Scheffer Chaves

Coorientador do Projeto Prof. Esp. William Scheffer Chaves

Termo de Compromisso de Utilização de Dados em Arquivo

Eu, Bianca Braz Gomes, discente de graduação da Universidade Federal Fronteira Sul - UFFS no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**Perfil Clínico-epidemiológico dos Pacientes Portadores de Leucemia Linfocítica Crônica**”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos nos prontuários médicos, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP/UFFS

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

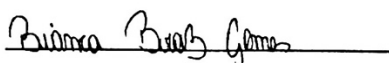
Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

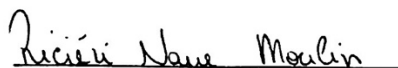
Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP/UFFS

Esclareço ainda que os dados coletados serão utilizados para o trabalho de curso de Graduação da pesquisadora. Ressalta-se ainda que somente a discente e o orientador Prof. Dr. Riciéri Naue Mocelin terão acesso aos dados.

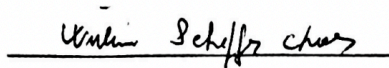
Passo fundo, 27 de maio de 2022.



Discente de Graduação Bianca Braz Gomes



Orientador Prof. Dr. Riciéri Naue Mocelin



Coorientador Prof. Esp. William Scheffer Chaves

2.1.12 Anexos

2.1.12.1 Anexo A

Autorização para Realização de Pesquisa Acadêmica HCPF.



AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA ACADÊMICA HC

Declaro que a pesquisa **PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA** conduzida pelo (a) Pesquisador (a) Acadêmico (a) **BIANCA BRAZ GOMES** e **WILLIAM SCHEFFER CHAVES** e orientada pelo (a) Pesquisador (a) Docente **RICIERI NAUE MOCELIN** recebeu pareceres técnicos favoráveis para sua execução nas dependências do hospital, das áreas profissionais envolvidas, da Coordenação de Ensino e Pesquisa Acadêmica e Direção do HC. Outrossim, salientamos que este estudo terá acesso aos prontuários de pacientes durante o período de 01/12/2022 à 31/02/2023, atendendo ao disposto da confidencialidade dos dados. Cabendo considerar que a aplicação da pesquisa está condicionada à aprovação de Comitê de Ética.

Passo Fundo, 15 de agosto de 2022.

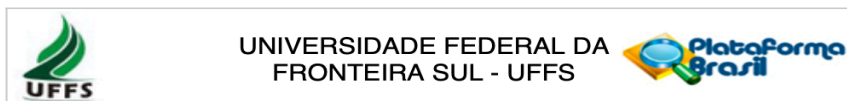
Paulo Adil Ferenci
Presidente
Hospital de Clínicas de Passo Fundo - HC

Paulo Adil Ferenci

Presidente do Hospital de Clínicas de Passo Fundo

2.1.11.2 Anexo B

Comprovante de APROVAÇÃO ao CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Pesquisador: RICIERI NAUE MOCELIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62977722.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.724.758

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Pesquisador: RICIERI NAUE MOCELIN

CAAE: 62977722.0.0000.5564

Submetido em: 05/09/2022

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

TRANSCRIÇÃO DO RESUMO:

" As neoplasias hematológicas são condições clínicas que afetam a qualidade de vida do indivíduo, gerando altos custos ao sistema de saúde e responsável por altas taxas de mortalidade no Brasil. Dentre as neoplasias hematológicas, destacam-se as leucemias, cuja fisiopatologia é a disfunção na produção de células de defesa do organismo. No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a leucemia foi o 13º tipo de câncer mais frequente em 2017, correspondendo a 1,7% do total de novos casos. Com relação à mortalidade, os óbitos por leucemia no Brasil representaram 3,1% do total de óbitos por câncer em 2017, sendo o 8º tipo de câncer com maior mortalidade. Existem 12 formas que a doença se apresenta, sendo a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) a mais prevalente entre os

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.802-112

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

indivíduos acima de 50 anos, está induz alterações de células em precursoras de linfócitos B com elevados índices de casos no Brasil e responsável por 1,2% de mortes no ano de 2020. Desse modo, este trabalho, a ser realizado no período de agosto de 2022 e julho de 2023, trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo, o qual objetiva delinear o perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Os elementos a serem coletados são referentes às particularidades epidemiológicas dos indivíduos, como sexo, idade, raça e hábitos, além das características clínicas, como os sinais e sintomas causados pela doença e comorbidades prévias. Também serão analisados exames de apoio diagnóstico e tratamento realizado. Após a coleta, os dados serão transferidos para uma planilha eletrônica e analisados com o auxílio de tabelas e gráficos. Com os resultados, será possível observar populações mais atingidas pela doença, bem como suas características clínicas, tais quais exames laboratoriais, sintomatologia e estado geral. Desse modo, será possível traçar um plano terapêutico mais efetivo desde os primeiros sinais da doença e auxiliar em um melhor diagnóstico e prevenção”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO DA PESQUISA:

TRANSCRIÇÃO HIPÓTESE:

“ Espera-se encontrar maior número de pacientes do sexo masculino, com idade entre 50 e 75 anos, brancos. Acredita-se que as comorbidades mais prevalentes nos pacientes estudados serão hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia, bem como histórico de anemias progressas. São esperados sinais como perda de peso, fadiga, palidez cutâneo-mucosa, fadiga, febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, sendo estes supracitados os sintomas decorrentes da linfocitose. Serão percebidas as alterações de células

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.802-112

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

predominantemente do tipo linfócito B, plaquetopenia e níveis hemoglobina abaixo do valor de referência. Os pacientes observados que detêm o pior prognóstico, isto é, estadiamento de Rai/ Binet maior ou igual ao estágio III em uma escala de 0 a IV onde IV é o estágio mais avançado da doença, compreendem 20% dos pacientes estudados.”

COMENTÁRIOS:

Adequada.

TRANSCRIÇÃO OBJETIVO PRIMÁRIO:

“ Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em um centro de referência do noroeste do Rio Grande do Sul.”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

TRANSCRIÇÃO OBJETIVO SECUNDÁRIO:

“ Avaliar as características epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com LLC e atendidos pelo centro de referência. Observar a ocorrência de comorbidades que acometem pacientes portadores de LLC atendidos pelo centro de referência. Descrever o perfil clínico, como os sinais e sintomas dos pacientes com LLC atendidos ambulatorialmente pelo centro de referência. Delinear os achados laboratoriais dos pacientes portadores de LLC atendidos no centro de referência. Descrever a prevalência de estadiamento III e IV pelos parâmetros de Rai e Binet nos pacientes portadores de LLC.”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:

TRANSCRIÇÃO – Riscos:

“ Existem riscos inerentes a qualquer projeto de pesquisa que envolva coleta de dados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

secundários, como a possibilidade de divulgação acidental dos dados de algum participante. Com a finalidade de minimizar este risco, serão utilizados códigos para identificar os participantes, a fim de que nas fichas de questionários não constem a identificação nominal do paciente. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da identificação dos pacientes o projeto será interrompido e o serviço (HCPF) será informado através de e-mail institucional.”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

TRANSCRIÇÃO - Benefícios:

“ Nos benefícios diretos, o estudo oportunizará aos pacientes informações pertinentes sobre a LLC, por exemplo: os principais sintomas, o grupo de risco e as comorbidades associadas, para que dessa forma seja facilitado o diagnóstico precoce. Quanto aos benefícios indiretos, essa pesquisa buscará compreender os fatores associados a LLC em uma região do Brasil ainda não estudada, auxiliando, dessa forma, os profissionais e os gestores em saúde no que se refere às suas ações aprimorando o manejo dos pacientes portadores de LLC. Esse trabalho propiciará um maior conhecimento científico sobre o perfil dos pacientes acometidos com mais prevalência pela doença, e, com isso, possibilitar um avanço no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos indivíduos.”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

DESENHO: TRANSCRIÇÃO

“ Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo observacional, com abordagem transversal e de caráter descritivo. Será realizado durante o período de agosto de 2022 a julho de 2023, no município de Passo Fundo (RS) no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF). No que se refere à população,

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

ela será composta por pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A amostra será obtida no Hospital de Clínicas de Passo Fundo Rio Grande do Sul (HCPF) e incluirá e incluirá pacientes portadores de LLC atendidos durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021, localizados pelo CID10-C91.1. A amostragem será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os casos registrados no período.

Estima-se a inclusão de 60 participantes.

Nos critérios de seleção, serão considerados aptos a participar do estudo e compreender a amostra todos os casos de LLC notificados no registro

hospitalar do referido centro, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, que façam ou que já tenham, em algum momento, passado

por atendimentos ambulatoriais. No que se refere aos casos considerados excluídos, estarão pacientes cujos prontuários não apresentam

informações suficientes de caráter epidemiológico (sexo, idade e etnia) e clínico (sinais, sintomas e exames laboratoriais). Serão descritos ainda o

estadiamento dos participantes, sob os parâmetros de RAI e/ou BINET, que estará presente no prontuário, observado e definido pelo médico

assistente do caso.

As informações pertinentes serão coletadas mediante o uso de ficha de coleta de dados (APÊNDICE A) e conterá as variáveis dadas em bloco A, B

e C. No bloco A serão coletadas as informações relativas aos dados epidemiológicos e de comportamento, tais quais idade, gênero, cor da pele,

peso, altura, tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas. No bloco B serão descritos os fatores clínicos associados, sendo estes presença de

comorbidades e de sintomas persistentes, exposição a fatores de risco, histórico familiar de neoplasias, histórico de saúde e doenças pregressas,

últimas internações, tempo de internação. No bloco C serão percebidas as características dos exames laboratoriais, estes são: hemograma,

imunofenotipagem, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, TGO, TGP, creatinina sérica e ureia (os valores

de referência utilizados serão os descritos por Luiz Gastão Rosenfeld, 2019).”

METODOLOGIA PROPOSTA: TRANSCRIÇÃO

“ Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo observacional, com abordagem transversal e de

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

caráter descritivo. No que se refere à população, ela será composta por pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A amostra será obtida no Hospital de Clínicas de Passo Fundo- Rio Grande do Sul (HCPF) e incluirá e incluirá pacientes portadores de LLC atendidos durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021, localizados pelo CID10-C91.1. A amostragem será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os casos registrados no período. Estima-se a inclusão de 60 participantes. Nos critérios de seleção, serão considerados aptos a participar do estudo e compreender a amostra todos os casos de LLC notificados no registro hospitalar do referido centro, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, que façam ou que já tenham, em algum momento, passado por atendimentos ambulatoriais. No que se refere aos casos considerados excluídos, estarão pacientes cujos prontuários não apresentam informações suficientes de caráter epidemiológico (sexo, idade e etnia) e clínico (sinais, sintomas e exames laboratoriais). Serão descritos ainda o estadiamento dos participantes, sob os parâmetros de RAI e/ou BINET, que estará presente no prontuário, observado e definido pelo médico assistente do caso. A relevância do estudo se dá pela escassez de dados a respeito do tema na localidade de Passo Fundo. Entende-se, portanto, que sem estudos no que tange o grupo epidemiológico afetado pela doença bem como os desdobramentos do estado clínico individual, fica restrito o desenvolvimento de políticas públicas voltadas a educação em saúde, prevenção e orientação aos pacientes. A pesquisa será iniciada após a emissão do termo de ciência e concordância do HCPF. A próxima etapa será a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS), em seguida será solicitado ao setor hospitalar da hematologia uma lista com todos os pacientes atendidos e em acompanhamento no hospital, registrados com o CID 10 - C91.1. Após, a acadêmica responsável pelo projeto realizará a coleta de dados dos prontuários em ambiente reservado nas dependências do hospital, mediante login e senha disponibilizados pelo serviço, e consolidará um banco com os dados de interesse do estudo. Os dados serão transcritos na ficha de coleta de dados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

(APÊNDICE A) e conterà as variáveis dívidas em blocos. No bloco A serão coletadas as informações a idade, gênero, cor da pele, peso, altura, tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas. No bloco B serão descritos os fatores clínicos associados como presença de comorbidades e de sintomas persistentes, exposição a fatores de risco, histórico familiar de neoplasias, histórico de saúde e doenças progressas, últimas internações, tempo de internação. No bloco C serão analisados os exames laboratoriais como hemograma, imunofenotipagem, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, TGO, TGP, creatinina sérica e ureia. Todo material físico e digital ficará em posse da pesquisadora responsável, mantido em armário trancado, em sala específica nas dependências da UFFS e em computador de acesso restrito protegido com senha. Apenas os pesquisadores envolvidos terão acesso. Após o período de cinco anos, os arquivos serão apagados. Os dados arquivados em fichas de papel serão destruídos por máquina fragmentadora de papel. Os resultados serão apresentados aos profissionais do setor a fim de discutir os aspectos individuais dos pacientes atendidos no serviço. Além disso, um relatório contendo toda a construção da pesquisa bem como os resultados encontrados será disponibilizado ao HCPF. A análise de prontuários impossibilita devolutiva direta aos pacientes, sendo desenvolvido através de artigo científico, informação e educação em saúde, jornal local e meio de comunicação digital.”

COMENTÁRIOS:

Adequada.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO:

TRANSCRIÇÃO CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

“ Nos critérios de seleção, serão considerados aptos a participar do estudo e compreender a amostra todos os casos de LLC notificados no registro hospitalar do referido centro, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, que façam ou que já tenham, em algum momento, passado por atendimentos ambulatoriais.”

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

COMENTÁRIOS:

Adequado.

TRANSCRIÇÃO CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

“ No que se refere aos casos considerados excluídos, estarão pacientes cujos prontuários não apresentam informações suficientes de caráter epidemiológico (sexo, idade e etnia) e clínico (sinais, sintomas e exames laboratoriais).”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: TRANSCRIÇÃO

“ Os dados obtidos serão duplamente digitados em banco de dados criado no programa EpiData versão 3.1 (distribuição livre). A análise estatística se dará no programa de análises estatísticas PSPP (distribuição livre) e consistirá em uma estatística descritiva. Para as variáveis numéricas serão estimadas as medidas de posição (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, amplitude, intervalo interquartil) enquanto para as variáveis categóricas serão descritas as frequências absolutas (n) e relativas (%).”

COMENTÁRIOS:

Adequada.

Desfecho Primário:

“ Investigar o perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica e descrever fatores e grupos de risco para auxiliar no atendimento e campanhas de prevenção.”

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Desfecho Secundário:

“Não consta”.

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:

FOLHA DE ROSTO

COMENTÁRIOS:

Adequada.

TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES

COMENTÁRIOS:

Adequado.

QUESTIONÁRIOS

COMENTÁRIOS:

Adequado.

Termo dispensa TCLE:

COMENTÁRIOS:

Adequado.

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS EM ARQUIVO

COMENTÁRIOS:

Adequado.

RECOMENDAÇÕES:

"As sugestões a seguir, embora recomendáveis, são de modificação opcional:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3° andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.724.758

Sugere-se incluir dentro das etapas cronológicas o envio dos Relatórios Parciais (a cada 6 meses a partir da aprovação pelo CEP mediante emissão do parecer consubstanciado) e Relatório final (ao término do cronograma previsto pelo/a pesquisador/a);

Sugere-se atentar à data prevista atualmente no cronograma para início da coleta de dados, pois a depender dos trâmites éticos ainda necessários para resolução das pendências emitidas neste parecer, seria prudente o/a pesquisador/a cogitar sua postergação, já que a data de início da coleta de dados deverá ser, necessariamente, posterior à emissão do (futuro) parecer consubstanciado de APROVAÇÃO;

Pesquisas em Ambientes Virtuais: Após a coleta de dados, o pesquisador responsável deve realizar o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro em plataforma virtual, ambiente compartilhado ou “nuvem”.

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atendem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.”

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:

“Não se aplica.”

Recomendações:

RECOMENDAÇÕES:

“As sugestões a seguir, embora recomendáveis, são de modificação opcional:

Sugere-se incluir dentro das etapas cronológicas o envio dos Relatórios Parciais (a cada 6 meses a partir da aprovação pelo CEP mediante emissão do parecer consubstanciado) e Relatório final (ao término do cronograma previsto pelo/a pesquisador/a);

Sugere-se atentar à data prevista atualmente no cronograma para início da coleta de dados, pois a depender dos trâmites éticos ainda necessários para resolução das pendências emitidas neste parecer, seria prudente o/a pesquisador/a cogitar sua postergação, já que a data de início da coleta de dados deverá ser, necessariamente, posterior à emissão do (futuro) parecer consubstanciado de APROVAÇÃO;

Pesquisas em Ambientes Virtuais: Após a coleta de dados, o pesquisador responsável deve realizar o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro em plataforma virtual, ambiente compartilhado ou “nuvem”.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.724.758

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.”

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e/ou inadequações éticas, baseando-se nas Resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, e demais normativas complementares. Logo, uma vez que foram procedidas pelo/a pesquisador/a responsável todas as correções apontadas pelo parecer consubstanciado, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) julga o protocolo de pesquisa adequado para, a partir da data deste novo parecer consubstanciado, agora de APROVAÇÃO, iniciar as etapas de coleta de dados e/ou qualquer outra que pressuponha contato com os/as participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2010210.pdf	19/10/2022 15:46:36		Aceito
Outros	Carta_Pendencia_Bianca_V2.pdf	19/10/2022 15:45:54	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Outros	Termo_Compromisso_Bianca_V2.pdf	19/10/2022 15:41:47	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Bianca_V2.pdf	19/10/2022 15:39:39	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.802-112

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.724.758

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TC_Bianca_V2_CEP.pdf	19/10/2022 15:36:42	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta.pdf	05/09/2022 08:31:11	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Outros	Autorizacao_Pesquisa.pdf	31/08/2022 16:47:28	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Outros	Termo_compromisso.pdf	31/08/2022 16:45:53	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	31/08/2022 16:43:55	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TC_Bianca_CEP.pdf	31/08/2022 16:43:07	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Bianca_Assinado.pdf	31/08/2022 16:42:53	RICIERI NAUE MOCELIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 26 de Outubro de 2022

Assinado por:
Renata dos Santos Rabello
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3° andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.802-112
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

Normas para envio de artigos da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/htct>.

PREPARATION

Double anonymized review

This journal uses double anonymized review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Anonymized manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

3. RELATÓRIO DE PESQUISA

3.1 Apresentação

Com o objetivo principal de descrever a população mais atingida pela Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), este trabalho surgiu em decorrência da escassez de estudos do tema e da dificuldade de identificar uma população alvo da doença na localidade de Passo Fundo-RS, especificamente em atendimento no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF).

3.2 Desenvolvimento

O projeto de pesquisa foi desenvolvido durante o semestre de 2022/01 no CCR de Trabalho de curso (TC) I, a apreciação ética e coleta de dados foi realizado no semestre de 2022/02, artigo foi redigido e a defesa realizada durante o TC III em 2023/01. Após a escrita do projeto de pesquisa, o trabalho foi encaminhado ao setor de ensino, pesquisa e extensão do HCPF em 28/07/2022 e recebeu aprovação do mesmo em 30/08/2022. Após recebimento do termo de aceite do hospital (Anexo A), o trabalho foi encaminhado ao CEP em 31/08/2022 (Anexo B), recebeu parecer solicitando alterações em 06/10/2022 e parecer favorável em 26/10/2022 sob número 5.724.758 (Anexo B).

A escolha dos participantes da pesquisa foi por conveniência, compreendendo todos os pacientes diagnosticados com LLC atendidos entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021. A coleta de dados foi iniciada em 20/12/2022 e encerrada em 25/02/2023, sendo a amostra encontrada por meio de uma lista de pacientes cedida pelo setor de hematologia do HCPF e localizada pelo CID 10: C91.1. Após a coleta os dados foram duplamente digitados, e analisados com o auxílio dos *softwares* epidata e pspp. Ao todo a amostra foi composta de 66 pessoas não atingindo a estimativa inicial que era de aproximadamente 80 participantes.

As informações pertinentes foram coletadas mediante o uso de ficha de coleta de dados (APÊNDICE A) e contém as variáveis dadas em bloco A, B e C. No bloco A serão coletadas as informações relativas aos dados epidemiológicos e de comportamento, tais quais idade, gênero, cor da pele, peso, altura, tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas. No bloco B serão descritos os fatores clínicos associados, sendo estes: presença de comorbidades e de sintomas persistentes, exposição a fatores de risco, histórico familiar de neoplasias, histórico de saúde e doenças pregressas, últimas internações, tempo de internação. No bloco C serão percebidas as características dos exames laboratoriais, estes são: hemograma, imunofenotipagem, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, TGO, TGP, creatinina sérica e ureia.

Foram encontradas dificuldades durante a execução do projeto referentes ao preenchimento insuficiente dos prontuários eletrônicos e ausência de dados como imunofenotipagem e demais exames histopatológicos.

3.2 Análise Estatística dos Dados

Os dados obtidos serão duplamente digitados em banco de dados criado no programa EpiData versão 3.1 (distribuição livre). A análise estatística se dará no programa de análises estatísticas PSPP (distribuição livre) e consistirá em uma estatística descritiva. Para as variáveis numéricas serão estimadas as medidas de posição (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, amplitude, intervalo interquartil) enquanto para as variáveis categóricas serão descritas as frequências absolutas (n) e relativas (%).

3.3 Resultados e Considerações Finais

Observou-se que a LLC apresenta uma alta prevalência em homens na faixa etária de 61 a 80 anos com baixa escolaridade (ensino fundamental incompleto), de cor de pele branca, procedentes de outros municípios cuja referência em recursos de saúde é o HCPF. Também foi percebido um baixo índice de tabagistas e etilistas e nenhum usuário de drogas. A média do tempo de acompanhamento dos participantes foi entre 5 e 10 anos, sendo 25% estadiados em RAI III e 19,6% estadiados em IV. 31,8% têm histórico familiar positivo para câncer. Os sintomas mais comumente encontrados nos registros das consultas foram fraqueza, tontura e fadiga generalizada. Quanto a etnia, a maioria dos participantes têm cor de pele branca pelo fator de regionalidade (estudo realizado em uma região de maioria branca).

Além disso, 69,7% dos participantes da amostra total são portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS). 36,4% de dislipidemia e 43,9% de diabetes mellitus tipo 2.

Destes, os achados clínicos mais predominantes foram anemia, hepatoesplenomegalia e linfonodos aumentados. As comorbidades mais encontradas foram Hipertensão Arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2 por serem mais prevalentes em pacientes na faixa etária daqueles analisados pela pesquisa. Todos os objetivos específicos foram atingidos. Os resultados foram organizados e submetidos conforme o padrão da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (vide Anexo C).

4. Artigo Científico

Artigo Científico

Avaliação do perfil clínico-epidemiológico de adultos e idosos diagnosticados com leucemia linfocítica crônica atendidos em um hospital de referência no Rio Grande do Sul

Evaluation of the clinical-epidemiological profile of adults and elderly people with chronic lymphocytic leukemia treated at a reference hospital in Rio Grande do Sul.

Bianca Braz Gomes^{1*}

William Scheffer Chaves²

Ricieri Naue Mocelin^{3*}

RESUMO

Introdução: Dentre as leucemias, Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é a mais prevalente entre os indivíduos acima de 50 anos. A LLC induz fisiologicamente alterações de células precursoras de linfócitos B e é responsável por cerca de um quarto dos novos casos de leucemia. **Metodologia:** A amostra foi não probabilística definida por conveniência com pacientes portadores de LLC atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%). **Resultados:** A LLC acometeu mais pacientes da faixa etária de 61 a 80 anos (59,1%) com maior prevalência em homens (57,6%), entretanto, apenas 10,5% evoluíram para óbito. Da amostra, 34,8% declararam serem tabagistas e 18,2% etilistas. O tempo médio de acompanhamento foi de 5 a 10 anos (54,5%), apresentando estadiamento RAI III em 25% da população e 19,6% em RAI IV. Dos fatores clínicos, 100% dos pacientes apresentaram linfocitose, 64,2% hepatoesplenomegalia e 73,2% anemia. Sintomas de fraqueza e a hipertensão arterial acometeram 66% e 69,7% dos pacientes, respectivamente. Na análise bioquímica, a hemoglobina e o hematócrito estiveram abaixo dos valores de referência (63% e 63,5%), tendo a contagem de linfócitos superior em 80,4% dos pacientes. Por fim, 60% da amostra apresentou níveis de colesterol total alto, 66,7% com hemoglobina glicada elevada. **Conclusão:** Considerando os resultados e o risco de desenvolvimento da LLC, o

¹ Acadêmica de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo/RS.

² Médico especialista em hematologia e hemoterapia do Hospital de Clínicas de Passo Fundo/RS.

³ Professor do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo/RS. <https://orcid.org/0000-0001-7210-1247>

Correspondência:

*Bianca Braz Gomes. Rua Capitão Araújo, 20, Bloco A - Centro - 99010200 - Passo Fundo- RS - Brasil. E-mail: biancabraz.med@gmail.com

*Ricieri Naue Mocelin. Rua Capitão Araújo, 20, Anexo II - Centro - 99010200 - Passo Fundo- RS - Brasil. E-mail: ricieri.mocelin@uffs.edu.br

delineamento do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes é importante para que medidas de prevenção e rastreio sejam implementadas de maneira efetiva.

Palavras-chave: leucemia linfocítica crônica; linfócitos B; neoplasia hematológica, epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Among leukemias, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the most prevalent among individuals over 50 years old. CLL induces physiological changes in B lymphocyte precursor cells and is responsible for about a quarter of new cases of leukemia. **Methodology:** The sample was non-probabilistic, defined by patients with CLL treated at Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) between January 2012 and December 2021. Categorical variables were described using absolute (n) and related (%) conditions. **Results:** CLL affected more patients aged 61 to 80 years (59.1%) with a higher prevalence in men (57.6%), however, only 10.5% evolved to death. Of the sample, 34.8% declared to be smokers and 18.2% drink alcohol. The mean follow-up time was 5 to 10 years (54.5%), with RAI III staging in 25% of the population and 19.6% in RAI IV. Of the clinical factors, 100% of the patients had lymphocytosis, 64.2% hepatosplenomegaly and 73.2% anemia. Symptoms of weakness and high blood pressure affected 66% and 69.7% of patients, respectively. In the biochemical analysis, hemoglobin and hematocrit were below the reference values (63% and 63.5%), with a higher lymphocyte count in 80.4% of the patients. Finally, 60% of the sample had high total cholesterol levels, 66.7% had high glycated hemoglobin. **Conclusion:** Considering the results and the risk of developing CLL, the design of the clinical-epidemiological profile of patients is important so that prevention and screening measures are adopted effectively.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; B lymphocytes; hematological neoplasm, epidemiology.

INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos da doença estimado para cada ano do triênio 2020-2022 foi de 5.920 casos em homens e 4.890 em mulheres, o que corresponde ao risco de 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56/100 mil mulheres¹. Além disso, 7.370 mortes por leucemia no Brasil foram registradas pelo INCA em 2019, com uma taxa de mortalidade de 54,7%¹ para homens e 45,3% para mulheres¹. O INCA ainda considera mais de 11 mil casos de leucemia no Brasil entre 2023 e 2025¹. A fisiopatologia do câncer caracteriza-se principalmente pela perda de controle celular, desse modo, as células multiplicam-se de maneira desordenada, descontrolada e contínua², dividindo-se mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta^{2,3}, as quais podem se deslocar

progressivamente por todo organismo e tecidos, através de vias hematogênica, transcelômica ou linfática, num mecanismo denominado metástase³.

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia de linhagem hematológica, entretanto, o mecanismo pelo qual a LCC induz dano ao organismo do indivíduo ainda é pouco esclarecido, contudo, estudos relatam um possível envolvimento genético capaz de afetar o sistema de defesa^{2,3,4}. Na LLC os linfócitos B maduros sofrem mutação, capazes de acelerar sua proliferação de forma descontrolada, acumulando-se em massa pela inibição do sistema de morte celular programada, a apoptose⁴. Esta inibição é ocasionada por uma proteína celular chamada c-FLIP (*FLICE-inhibitory protein*), que atua como inibidor competitivo da *FADD-like interleukin-1- beta converting enzyme (FLICE)* descrita como a principal via extrínseca da apoptose^{2,3,4}. O acúmulo dos linfócitos acaba ocupando espaço na medula óssea resultando na diminuição de produção de glóbulos brancos e vermelhos^{2,5}.

Dentre as leucemias, a LLC é a mais prevalente entre os indivíduos acima de 50 anos^{1,6}. LLC é rara em jovens e crianças, entretanto, comum entre a população acima dos 50 anos de idade, com incidência anual média de 2 a 6 casos/100 mil habitantes na faixa etária dos 50 aos 70 anos de vida⁶. Com aumento da faixa etária (65 anos) a incidência pode chegar a 12,8 casos/100 mil habitantes, sendo de até 30 casos/100 mil habitantes em indivíduos com idade superior a 80 anos⁶. Além da faixa etária, a LLC acomete mais frequentemente homens^{2,6}, entretanto parece ser mais agressiva em mulheres⁷. Quanto aos aspectos étnicos, a doença é extremamente rara no continente asiático e mais comum em afrodescendentes^{7,8}.

A etiologia da LLC é pouco esclarecida, entretanto, exposição a substâncias químicas, radiação e tabaco são alguns fatores de risco envolvidos^{5,3,8}, sendo descrito que o hábito de fumar resulta em maior incidência de LLC^{7,3}. Apesar da relação não ser cientificamente comprovada, observou um risco aumentado de desenvolver LLC os trabalhadores da indústria de fabricação de borracha e com exposição a benzeno e solventes pesados^{9,10}. Ademais, indivíduos expostos a urânio, radiações ionizantes e não-ionizantes têm apresentado aumento da incidência de LLC^{2,9,10}.

Diferentes sinais e sintomas são característicos da LLC, como fadiga, febre, palidez cutaneomucosa, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, trombocitopenia e sinais decorrentes da linfocitose^{5,3,7}. A solicitação de exames de rotina e rastreamento aos pacientes, principalmente os presentes na faixa etária mais prevalente, é indispensável^{11,12}. Além disso, o portador de LLC pode ser assintomático, podendo ser diagnosticada mais facilmente através da punção da medula óssea e realização de hemograma, no qual pode-se observar alterações de ordem linfocíticas^{8,4,9,12}, tornando imprescindível a atuação e atenção da equipe multiprofissional aos pacientes que procuram o serviço de saúde^{12,13}.

Considerando que não há um agente etiológico bem definido para a LLC, a qual pode ser confundido com outras doenças hematológicas como anemia, o que dificulta a elaboração de programas de prevenção¹¹. O desenvolvimento de estratégias de saúde pública para diagnóstico precoce e acompanhamento destes

pacientes é possível com estudos que descrevam as características epidemiológicas e clínicas de portadores de LLC^{12,13,14}. Nesse sentido, o objetivo do estudo é delinear o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com LLC em um hospital de referência do noroeste gaúcho.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo observacional, com abordagem transversal e de caráter descritivo, realizado com dados obtidos do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF). O estudo foi desenvolvido de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UFFS) sob parecer 5.724.758.

A amostra foi composta por 66 pacientes, obtidas de forma não probabilística e definida por conveniência, compreendendo todos os pacientes atendidos e diagnosticados com LLC no serviço de hematologia do HCPF, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. A coleta de foi realizada a partir de prontuários eletrônicos através do CID10: C91.1. Foram coletadas informações de sexo, idade, raça, escolaridade, naturalidade, procedência, hábitos de vida (tabagismo, etilismo e drogadição), características clínicas como tempo de acompanhamento, estadiamento, sinais (analisados com base no estadiamento definido pelo médico assistente) e sintomas (analisados a partir dos registros médicos do primeiro contato dentro do período estudado, sendo que um participante apresentou mais de um sintoma) causados pela doença, histórico familiar de câncer (LLC ou não), comorbidades prévias e evolução do quadro (óbito ou não). Também foram analisados exames de apoio diagnóstico sendo coletados os últimos exames encontrados dentro do período estudados. O estadiamento foi realizado conforme escala de RAI classificados em RAI 0 (presença de linfocitose. Os linfonodos, baço ou fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas normais), RAI (presença de linfocitose mais linfonodos aumentados. O baço e o fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas normais), RAI II (presença de linfocitose e aumento do baço e possivelmente hepatoesplenomegalia, com ou sem aumento dos linfonodos. Glóbulos vermelhos e plaquetas normais), RAI III (presença de linfocitose e anemia, com ou sem aumento dos linfonodos, baço e/ou fígado. Plaquetas normais) e RAI IV (presença de linfocitose e trombocitopenia, com ou sem anemia, aumento dos linfonodos, baço e/ou fígado)^{15,16}.

Os dados foram digitados e validados por meio do questionário gerado no software EpiData (distribuição livre) e repassadas para o software PSPP (distribuição livre) para análise descritiva. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%).

RESULTADOS

Na tabela 1 é possível observar que os pacientes diagnosticados com LLC foram predominantemente do sexo masculino (57,6%). Além disso, 59,1% dos pacientes com LLC possuíam idades entre 61 e 80 anos de idade, seguidos pela faixa etária de 41 a 60 anos (25,8%), maiores de 81 anos (12,1%) e com idade entre 18 e 40 anos (3%). Destes, 97% se autodeclararam brancos. A maior prevalência de LLC foi em pacientes com ensino fundamental incompleto (47%) ou ensino fundamental completo (21,2%), em menor número com ensino médio incompleto (13,6%), ensino médio completo (4,5%), ensino técnico (7,6%) ou analfabeto (6,1%). Em relação a naturalidade, 71,2% dos atendidos não eram residentes de Passo Fundo, entretanto, todos eram brasileiros. Por fim, 34,8% dos pacientes eram tabagistas, 18,2% etilistas e nenhum paciente declarou uso de outras drogas.

Tabela 1. Perfil Epidemiológico de Pacientes Diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	38	57,6
Feminino	28	42,4
Faixa etária		
18-40 anos	2	3,0
41-60 anos	17	25,8
61-80 anos	39	59,1
≥81 anos	8	12,1
Cor de pele		
Branca	64	97,0
Outras	2	3,0
Escolaridade		
Analfabeto	4	6,1
Ensino Fundamental Incompleto	31	47,0
Ensino Fundamental Completo	14	21,2
Ensino Médio Incompleto	9	13,6
Ensino Médio Completo	3	4,5
Ensino Técnico	5	7,6
Naturalidade		
Passo Fundo	19	28,8
Outro	47	71,2
Nacionalidade		
Brasileira	66	100,0
Outra	0	0,0
Tabagista		
Sim	23	34,8
Não	43	65,2
Etilista		
Sim	12	18,2
Não	54	81,8
Faz uso de outras drogas		

Sim	0	0,0
Não	66	100,0

Fonte: Própria, 2023.

A tabela 2 mostra que 54,5% dos pacientes foram acompanhados num período de 5 a 10 anos, 19,7% durante 1 a 5 anos ou mais de 10 anos e 6,1% menos de 1 ano de acompanhamento. No que diz respeito ao estadiamento, a maioria (41,1%) foram classificados como RAI II, seguidos de 25% por RAI III, 19,6% RAI IV, 8,9% RAI I e 5,4% RAI 0. Também se observou linfocitose em 100% dos casos, anemia em 73,2%, trombocitopenia e aumento dos linfonodos em 44,6%, hepatoesplenomegalia em 64,2% e palidez muco-cutânea em 19,6% dos pacientes com LLC. Apenas 16,1% dos portadores de LLC eram assintomáticos, entretanto, os sintomas mais comuns foram: febre (46,4%), tontura (55,4%), fadiga (39,2%), sudorese (7,1%) e fraqueza (66%). Apesar de 31,8% da amostra declarar histórico familiar de câncer, 40,9% não apresentavam tal informação. Por fim, apenas 10,5% dos pacientes com LLC evoluíram para óbito.

Tabela 2. Fatores clínicos relacionados a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Tempo de acompanhamento		
< 1 ano	4	6,1
1-5 anos	13	19,7
5-10 anos	36	54,5
>10 anos	13	19,7
Estadiamento (n=56)		
RAI 0	3	5,4
RAI I	5	8,9
RAI II	23	41,1
RAI III	14	25,0
RAI IV	11	19,6
Linfocitose (n=56)		
Sim	56	100
Não	0	0
Anemia (n=56)		
Sim	48	73,2
Não	8	16,8
Trombocitopenia (n=56)		
Sim	25	44,6
Não	31	55,4
Aumento de linfonodos (n=56)		
Sim	25	44,6
Não	31	55,4
Hepatoesplenomegalia (n=56)		
Sim	36	64,2
Não	20	35,7

Palidez muco-cutânea (n=56)		
Sim	11	19,6
Não	45	80,3
Sem sintomas (n=56)		
Sim	9	16,1
Não	47	83,9
Febre (n=56)		
Sim	26	46,4
Não	30	53,5
Tontura (n=56)		
Sim	31	55,4
Não	25	44,6
Fadiga (n=56)		
Sim	22	39,2
Não	34	60,7
Sudorese (n=56)		
Sim	4	7,1
Não	52	92,8
Fraqueza (n=56)		
Sim	37	66,0
Não	19	33,9
Histórico Familiar de Câncer		
Sim	21	31,8
Não	18	27,3
Ignorado	27	40,9
Óbito	7	10,5
Outro	59	89,4

Fonte: Própria, 2023.

Já na tabela 3 observa-se que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a comorbidade associada mais prevalente, acometendo 69,7% dos pacientes. Na sequência, 43,9% dos indivíduos apresentavam Diabetes mellitus do tipo 2, 36,4% dislipidemia, 21,2% acidente vascular cerebral (AVC) prévio, 12,1% dos pacientes previamente tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM) ou alguma doença cardíaca, 10,6% possuem doença renal, 21,2% doença respiratória e somente 9,1% relataram outro câncer prévio.

Tabela 3. Comorbidades de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Sim	46	69,7
Não	20	30,3
Diabetes mellitus tipo 2		
Sim	29	43,9
Não	37	56,1
Dislipidemia		
Sim	24	36,4
Não	42	63,6
Acidente Vascular Cerebral Prévio		

Sim	14	21,2
Não	52	78,8
Infarto Agudo do Miocárdio Prévio		
Sim	8	12,1
Não	58	87,9
Doença cardíaca		
Sim	8	12,1
Não	58	87,9
Doença renal		
Sim	7	10,6
Não	59	89,4
Realiza Terapia Renal Substitutiva		
Sim	4	6,1
Não	62	93,9
Doença Respiratória		
Sim	14	21,2
Não	52	78,8
Outro Câncer Prévio (n=65)		
Sim	6	9,1
Não	59	89,4

Fonte: Própria, 2023.

No que tange os exames bioquímicos laboratoriais, na tabela 4 é possível observar que 63% dos pacientes com LLC atendidos apresentaram níveis de hemoglobina inferior a 13,5 g/dL, 63,5% com hematócrito inferior a 41%, 7,4% com volume corpuscular médio (VCM) acima de 101,0 fL e 33,3% com valores de CHCM inferior a 33 g/dL.

Tabela 4. Análise bioquímica da série vermelha de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Hemoglobina (n=46)		
<13,5 g/dL	29	63,0
13,5-17 g/dL	17	36,9
>17 g/dL	0	0,0
Hematócrito (n=52)		
<41%	33	63,5
41-50%	19	36,5
>50%	0	0,0
VCM (n=27)		
<92 fL	7	25,9
92 – 101,0 fL	18	66,7
>101,0 fL	2	7,4
CHCM (n=18)		
<33 g/dL	6	33,3
33-34,5 g/dL	12	66,7

>34,5 g/dL	0	0
------------	---	---

VCM = Volume Corpuscular Médio.

CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média.

Fonte: Própria (2023).

Na tabela 5 é possível observar que a contagem de leucócitos acima de 10.000 μL esteve presente em 65,4% dos pacientes com LLC. Além disso, 53,8% deles apresentaram neutrófilos abaixo de 2.000 μL , 80,4% com valores de linfócitos acima de 10.000 μL , 28,6% com monócitos acima de 1.000 μL e 40,9% dos indivíduos com contagem de plaquetas inferior a 150 mil/ mm^3 .

Tabela 5. Perfil bioquímico da série branca de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Leucócitos (n=52)		
<7.000 μL	7	13,5
7.000-10.000 μL	11	21,1
>10.000 μL	34	65,4
Neutrófilos (n=13)		
<2.000 μL	7	53,8
2.000 – 7.000 μL	4	30,8
>7.000 μL	2	15,4
Linfócitos (n=51)		
<1.000 μL	2	3,9
1.000-3.000 μL	8	15,7
>10.000 μL	41	80,4
Monócitos (n=7)		
2-1.000 μL	5	71,4
>1.000 μL	2	28,6
Plaquetas (n=44)		
<150 mil/ mm^3	18	40,9
150-400 mil/ mm^3	25	56,8
>400 mil/ mm^3	1	2,3

Fonte: Autor (2023).

Em relação ao perfil lipídico e glicêmico, a tabela 6 mostra que 60% dos pacientes com LLC apresentaram colesterol total superior a 200 mg/dL, 20% com níveis de HDL menor que 40 mg/dL, 86,4% com colesterol LDL acima de 100 mg/dL, 66,7% apresentaram triglicerídeos acima de 150 mg/dL, 26,7% com glicemia de jejum acima de 126 mg/dL e 66,7% com hemoglobina glicada superior a 6,5%.

Tabela 6. Perfil lipídico e glicêmico de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
Colesterol total (n=10)		
<200 mg/dL	4	40,0

≥200 mg/dL	6	60,0
Colesterol HDL (n=15)		
<40 ml/dL	3	20,0
≥40 ml/dL	12	80,0
Colesterol LDL (n=22)		
<100 mg/dL	3	13,6
≥100 mg/dL	19	86,4
Triglicerídeos (n=12)		
<150 mg/dL	4	33,3
≥150 mg/dL	8	66,7
Glicemia de jejum (n=15)		
≤99 mg/dL	8	53,3
100-125 mg/dL	3	20,0
≥126 mg/dL	4	26,7
Hemoglobina glicada (n=6)		
≤5,6%	2	33,3
5,7-6,4%	0	0,0
≥6,5%	4	66,7
>23 mg/dl	33	84,6

Fonte: Autor (2023).

Por fim, na tabela 7 se observa que 12,9% dos pacientes internados com LLC apresentaram valores de TGO e TGP acima de 40 U/L e 56 U/L, respectivamente. Além disso, 32,6% dos indivíduos apresentaram valores de creatinina superior a 1,2 mg/dL e ureia acima de 23 mg/dL em 84,6% dos pacientes.

Tabela 7. Perfil bioquímico da função hepática e renal de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). (n=66).

Variáveis	n	%
TGO (n=31)		
<5 U/L	0	0,0
5-40 U/L	27	87,1
>40 U/L	4	12,9
TGP (n=31)		
<7 U/L	0	0,0
7-56 U/L	27	87,1
>56 U/L	4	12,9
Creatinina (n=43)		
<0,6 mg/dL	0	0,0
0,6-1,2 mg/dL	29	67,4
>1,2 mg/dL	14	32,6
Ureia (n=39)		
<7 mg/dL	3	7,7
7-23 mg/dL	3	7,7
>23 mg/dL	33	84,6

Fonte: Autor (2023).

DISCUSSÃO

O estudo mostra que a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) acometeu mais o sexo masculino, sendo a faixa etária de 61 a 80 anos de idade a mais prevalente da amostra. O tempo médio de acompanhamento da LLC foi de 5 a 10 anos, além disso, o estadiamento RAI II foi o mais predominante, seguido de RAI III e RAI IV. Além de linfocitose, a hepatoesplenomegalia e anemia também foram aspectos clínicos observados na amostra. A hipertensão arterial e a Diabetes mellitus do tipo 2 foram as comorbidades associadas mais frequentes nos pacientes. Em relação as análises bioquímicas, alterações foram observadas na maioria dos acometidos por LLC, apresentando hemoglobina e o hematócrito abaixo e a contagem de linfócitos superior dos valores de referência. Por fim, se observa que os pacientes com LLC em sua maioria expressam valores elevados de colesterol total e hemoglobina glicada. Com base nisso, o delineamento do perfil clínico-epidemiológico de pacientes com LLC se faz importante para execução de políticas públicas de modo a promover um diagnóstico precoce e aumento da expectativa de vida do portador de LLC.

A LLC é responsável por cerca de um quarto dos novos casos de leucemia no mundo¹³. O risco de uma pessoa desenvolver LLC é de 0,57%, sendo maior em homens do que em mulheres^{7,10}, dado que vai de encontro com os resultados aqui observados, uma vez que 57,6% dos pacientes com LLC atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) eram do sexo masculino. Uma possível hipótese é que homens são de certa forma negligentes e demoram para buscar o serviço de saúde, que por consequência pode agravar o quadro clínico pelo diagnóstico tardio^{11,12,13}.

De acordo com Kipps e colaboradores (2017)¹⁴, a faixa etária mais prevalente de pacientes com LLC foi de 70 a 82 anos, sendo a idade menor de 40 anos com menor prevalência¹⁴. Nosso estudo mostra que 59,1% dos indivíduos com LLC possuíam idade entre 61 e 80 anos, sendo menos frequente na faixa etária de 41 a 60 anos (25,8%), acima de 81 anos (12,1%) e raro em idade entre 18 e 40 anos (3%). Além disso, a incidência da LLC em pessoas brancas é estimada em 6,8/100 mil pessoas no sexo masculino e 3,5/100 mil pessoas no sexo feminino^{8,10,12}. Consoante a isso, no estudo com a população do Rio Grande do Sul, cuja imigração ocorreu em maioria por pessoas brancas, notou-se que 97% dos pacientes do estudo eram brancos. É importante destacar uma limitação inerente aos estudos realizados por meio de análise de dados secundários do critério da subjetividade, pois esta variável não é referida pelo próprio paciente (que faria uso da autodeclaração) mas sim da pessoa responsável por preencher o formulário.

No que diz respeito a escolaridade, a maioria dos pacientes possuía grau inferior, ou seja, ensino fundamental incompleto (47%), completo (21,2%) ou analfabeto (6,1%), enquanto apenas 4,5% tinham ensino médio completo ou ensino técnico (7,6%). Este resultado demonstra que pessoas com maior acesso

a escolaridade, com melhores empregos e por consequência, melhor condição financeira, tem mais acesso ao sistema de saúde (privado ou público), maiores condições culturais de compreensão e informação no que tange a doença a qual foi diagnosticado, bem como menos exposição à agentes que podem colaborar com desenvolvimento da LLC e de outras comorbidades associadas^{1,9,15}.

A predisposição genética aparentemente sugere uma possível etiologia da LLC, entretanto, ainda é pouco esclarecido^{2,4,5,6}. Além disso, diferentes fatores ambientais também podem estar associados ao desenvolvimento de LLC, uma vez que podem induzir alterações em enzimas responsáveis pelo apoptose dos linfócitos, como exposição a agentes químicos^{3,4,6} e derivados de petróleo², no entanto, tais associações não foram totalmente comprovadas. Da mesma forma, indivíduos que tiveram contato com bombas atômicas não apresentaram aumento na incidência de LLC, embora tenha havido um risco aumentado de outros tipos de leucemia^{5,6}. Por mais que os indivíduos do estudo não fossem em sua maioria tabagistas (34,8%), etilistas (18,2%) ou fizessem uso de outras drogas (0%), é importante destacar que tais hábitos de vida podem apresentar risco significativamente elevado em desenvolver LLC^{1,2,5}. Mesmo que não se trate da maioria, é imperioso mencionar que grande parte da amostra é composta por idosos, os quais são mais suscetíveis aos danos oriundos de tais exposições.

O tempo de acompanhamento dos pacientes com LLC foi de aproximadamente 5 a 10 anos (54,5%), entretanto, em alguns casos o tempo foi maior que 10 anos (19,7%), entre 1 e 5 anos (19,7%) e menor que 1 ano de acompanhamento (6,1%). Estudos apontam que o tempo médio de acompanhamento dos pacientes é em torno de 8 anos^{16,17} entretanto, os pacientes serão acompanhados por toda a vida, porém, a sobrevida é reduzida principalmente pelo diagnóstico de LLC em idade e estágio avançado, conforme observado no estudo. Importante destacar que o tempo de acompanhamento foi calculado com base no início do primeiro contato com o serviço de saúde até o desfecho final (perda de acompanhamento ou óbito). Nesse sentido, devemos considerar que por se tratar de um estudo com período estabelecido (2012 a 2021), é provável que alguns dos pacientes atendidos anteriormente e não tiveram mais contato com o serviço de saúde podem não terem evoluído para óbito.

O estadiamento é um fator indispensável na caracterização do prognóstico e do risco da doença para o paciente¹⁸. A escala de RAI é baseado na linfocitose e dividida em 5 estágios, ^{15,19} interpretando-se como estágio 0, ou RAI 0, baixo risco, RAI I e II como risco intermediário, e RAI III e IV como doença de alto risco ^{13,15,19}. Neste estudo, observou-se que a maioria dos pacientes atendidos apresentavam estadiamento RAI I (8,9%) e RAI II (41,1%), ou seja, risco intermediário. O estágio de RAI I é definido em pacientes que apresentam linfocitose e aumento de linfonodos sem hepatoesplenomegalia e alterações dos glóbulos vermelhos e plaquetas. Já o estágio de RAI II é caracterizado por presença de linfocitose e esplenomegalia

(com possível hepatomegalia), com ou sem aumento dos linfonodos e normalidade dos glóbulos vermelhos e plaquetas. Apesar disso, 25% dos indivíduos apresentaram estadiamento RAI III e 19,6% RAI IV, ambos considerados de alto risco. Se o paciente apresentar linfocitose com anemia, como ou sem aumento de linfonodos, baço ou fígado e plaquetas, este é classificado como RAI III, entretanto, se ele apresentar linfocitose com trombocitopenia, como ou sem anemia, aumento de linfonodos e hepatoesplenomegalia, seu estadiamento é o mais grave, ou seja, RAI IV. Apenas uma minoria (5,4%) da amostra foi classificada como estágio de RAI 0, o qual caracteriza-se apenas pela presença de linfocitose sem alterações anatômicas ou sanguíneas.

A linfocitose é mandatório para o diagnóstico de LLC¹², sendo encontrado em 100% dos pacientes do estudo. O aumento de linfonodos (linfadenopatia) também foi observado em 44,6% dos indivíduos, acompanhado de hepatoesplenomegalia (64,2%) e sintomas como febre (46,4%), tontura (55,4%), fadiga (39,2%) e fraqueza (66%), sintomas semelhantes aos observados em casos de anemia ferropriva (73,2%), embora não tenha sido comprovada pelos exames laboratoriais disponibilizados. Tais sintomas são secundários e devido principalmente aos baixos níveis de hemoglobina, que faz com que o oxigênio transportado para as células seja insuficiente, encontrado em 63% dos pacientes do estudo^{12,20}. Além disso, os sintomas podem aparecer devido ainda a deficiência de linfócitos competentes pela supressão do apoptose que deveria ocorrer, mas é suprimido pelos genes mutantes na LLC^{1,2,5,7}. A linfadenopatia generalizada, perda de peso e fadiga são os achados clínicos mais comuns em pacientes com LLC¹⁹. Nos casos em que a doença está em estágio mais avançado (RAI III ou RAI IV) é possível observar hepatomegalia, infecções bacterianas e infiltração leucêmica em diferentes partes do corpo^{14,16}. Menos frequente se observa esplenomegalia, infarto esplênico, petéquias e esquimosos⁶. Quanto a sintomatologia mais frequente, Rodríguez-Vicente e colaboradores (2017)²⁰ destaca a presença de linfadenopatia e fadiga em portadores de LLC com mais de 40 anos de idade (36% e 6%, respectivamente).

Nos pacientes portadores de LLC, a linfocitose é o achado laboratorial mais persistente. O limite para diagnóstico segundo o *National Cancer Institute Working Group* (NCIWG) é a contagem de valores superiores a 3.400 μL de linfócitos B presentes por mais de três meses^{12,20}, sendo que 80,4% da amostra do estudo apresentou valores acima do estabelecido. Desse modo, o diagnóstico é feito pelas características morfológicas das células neoplásicas no sangue periférico e nos esfregaços de medula óssea¹². Entretanto, muitas vezes a análise da histologia da medula óssea, gânglios linfáticos e baço são indispensáveis para o diagnóstico²⁰. Quanto aos níveis plaquetários, os valores de referência definidos por Williamson e colaboradores (2016) é de 140 a 440 mil/ mm^3 , todavia, valores abaixo são caracterizados por trombocitopenia, observado em 44,6% da amostra do estudo, bem como 40,9% dos resultados de contagem de plaquetas foram menores que 150 mil/ mm^3 . Apesar do óbito como desfecho entre os pacientes da

amostra ser de 10,5%, estudos relatam que a taxa de mortalidade pode atingir até 20% dos pacientes com LLC^{5,12,15,18}. É sabido que a LLC não é a classe de leucemia nem a neoplasia com o maior índice de morbidade, portanto, o baixo índice de óbitos registrado em nosso estudo pode ser um indicativo de qualidade no serviço prestado.

Em relação as comorbidades associadas, notamos que 69,7% dos pacientes possuíam hipertensão arterial sistêmica (HAS), 43,9% Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), 36,4% cursam com dislipidemia e 21,2% apresentavam doença respiratória. Por mais que as doenças mencionadas são prevalentes na faixa etária também de maior predominância de LLC, ou seja, idosos, onde multimorbidade em é comum e influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos, estilo de vida e estrutura familiar, que vai de encontro ao perfil epidemiológico de pacientes com LLC, porém, não é possível afirmar a existência da relação entre eles²² Apesar disso, Villavicencio e colaboradores (2021)²⁰ relataram que 21% dos pacientes com LLC tinham Diabetes, 18% doença cardíaca e 11% apresentavam tumores malignos ou doença pulmonar crônica. Apesar do estudo citado não destacar a HAS como comorbidade associada, é importante destacar que no Brasil a prevalência de HAS é maior que na Espanha, país no qual o estudo supracitado foi realizado²³. Ademais, observamos que 21,2% dos pacientes já tiveram um episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) e 12,1% apresentaram previamente um quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM), dado preocupante principalmente no que tange aos medicamentos anticoagulantes utilizados no tratamento dos eventos supracitados, uma vez que eles podem agravar o quadro de plaquetopenia advinda da LLC, induzindo a prejuízos em casos de intervenções cirúrgicas e procedimentos invasivos.

Por fim, chamou a atenção os níveis de ureia estarem acima dos valores de referência (23 mg/dL) em 84,6% dos pacientes, os níveis de creatinina elevados em 32,6%, bem como a função hepática (níveis de Transaminase Glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) alterada em 12,9% dos pacientes da amostra. Embora as alterações bioquímicas encontradas sejam relevantes e induzam algum dado ao indivíduo, a falta de estudos na literatura impossibilita afirmar a existência de uma relação entre as alterações no perfil sanguíneo dos pacientes e a LLC.

Considerando que no Brasil a atenção primária de saúde está diretamente relacionada as políticas públicas de prevenção e rastreamento de doenças²², a inexistência de agentes etiológicos bem definidos e critérios que apontem a importância do rastreamento clínico e epidemiológico da LLC, este estudo fornece informações essenciais na elaboração de programas de prevenção e estratégias de saúde pública, de modo a auxiliar e possibilitar um diagnóstico precoce, um melhor acompanhamento, bem como aumentar a expectativa e a qualidade de vida deste paciente.

CONCLUSÃO

Foi possível concluir que a prevalência de LLC é maior em pacientes do sexo masculino, branco, idade superior a 61 anos e com escolaridade em nível fundamental incompleto. Também se destaca que a maioria destes possuem como comorbidade associadas a HAS, DM2 e dislipidemia. Além disso, foi notável que a maioria dos pacientes apresentaram níveis de estadiamento de RAI II, seguidos de RAI III e RAI IV. Quanto aos achados laboratoriais, a maioria dos pacientes exibiram linfocitose, plaquetopenia, elevados níveis de colesterolemia e de ureia. A LLC é uma doença em que o bom prognóstico depende diretamente de um diagnóstico precoce. Uma forma de fazê-lo é delineando o perfil clínico e epidemiológico, além de democratizar ainda mais o acesso aos serviços de saúde pela população mais suscetível, criando critérios de rastreamento e ampliando a cobertura dos serviços de hematologia.

REFERÊNCIAS:

1. Nascimento MC, Yamamoto M, Rodrigues MM, *et al.* Chromosomal Abnormalities (FISH) and their Relation with Clinical Stage, CD38 and ZAP-70. *Rev Bras. Hematol. Hemoter.* 2006;28 (1):5-10.
2. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, *et al.* - *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11. ed. americana. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 2800 p.
3. Ferrarini M, Chiorazzi N. Recent advances in the molecular biology and immunobiology of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol.* 2004;41(3):207-23.
4. Beutler E; Lichman MA, Coller BS, *et al.* *Williams Hematology*, 6ª ed. americana. USA: McGraw-Hill Professional, 2000, 1941 p.
5. Hoffman R, Silberstein L, Benz EJ. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3ª ed. Americana. USA: Churchill Livingstone, 2000, 2584.
6. Yamamoto M, Figueiredo VLP. Epidemiologia da Leucemia Linfocítica e Leucemia Linfocítica Crônica Familiar. *Revista Brasileira de Hematologia Clínica.* 2005;27 (4): 229-232.
7. Taneja A, Rettew AC, Master SR. *Cancer, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
8. Balducci L, Dolan D. Chronic Lymphocytic Leukemia in the Elderly: Epidemiology and Proposed Patient-Related Approach. *Cancer Control.* 2015 Oct;22(4_suppl):3–6.
9. Petrackova A, Turcsanyi P, Papajik T, Kriegova E. Revisiting Richter transformation in the era of novel CLL agents. *Blood Reviews.* 2021 Sep; 49:100824.
10. Hedrick B. A US-Based Survey: The Experiences of 1147 CLL Patients [Internet]. CLL Society. 2018 [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://cllsociety.org/2018/09/a-us-based-survey-the-experiences-of-1147-ctl-patients/>
11. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2004;125(3):294-317.
12. Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica.* 2005; 90 (3):391-9.
13. Nicoloso MS, Kipps TJ, *et al.* MicroRNAs in the pathogeny of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;139(5): 709-16.

14. Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., O'Brien, S., Gribben, J., & Rai, K. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 16096.
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *d.* 1975;46(2):219-34.
16. Lewis MS. Reference ranges and normal values. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editores. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 10^a ed. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2006. p. 11-24.
17. Seiler T, Döhner H, Stilgenbauer S. Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2006;33(2):186-94.
18. Al-Sawaf O, Hallek M, Fischer K. The role of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O.* 2022 Feb 1;20(2):97–103.
19. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1105-29.
20. Rodríguez-Vicente AE, Bikos V, Hernández-Sánchez M, Malcikova J, Hernández-Rivas JM, Pospisilova S. Next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: recent findings and new horizons. *Oncotarget [Internet].* 2017 Jul 24 [cited 2023 Jun 19];8(41):71234–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642634/>
21. Melo LA de, Braga L de C, Leite FPP, Bittar BF, Oséas JM de F, Lima KC de. Factors associated with multimorbidity in the elderly: an integrative literature review. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia.* 2019; 22 (01).
22. OPAS/OMS - Fact sheets [Internet]. www3.paho.org. [cited 2023 Jun 19]. Available:https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=fact-sheets-3673&Itemid=270&layout=default&lang=pt
23. Villavicencio A, Solans M, Zacarias-Pons L, Vidal A, Puigdemont M, Roncero JM, et al. Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021 Jan 15;18(2):701