



Leucemia linfoide crônica

Chronic lymphoblastic leucemia

Leucemia linfoblástica crônica

Isabella Larissa dos Santos Silva¹, Caíla de Souza Branco¹, Amanda Yoko Kimura¹, Tamires Robles¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar acerca dos aspectos genéticos, clínicos e o tratamento da Leucemia linfoide crônica (LLC). **Métodos:** Revisão integrativa, baseada na pergunta: “Quais os principais aspectos que envolvem o tratamento da LLC?”. **Resultados:** As células linfocíticas linfoides crônicas são caracterizadas por um perfil fenotípico compatível com linfócitos B de memória ativadas por interação com antígeno e também apresentam marcadores observados em linfócitos T. Em torno de 70% dos pacientes apresentam-se assintomáticos, entretanto, os sintomáticos podem cursar com náuseas e vômitos. O manejo dos pacientes diagnosticados com LLC é bastante variando, sendo que podem ser observados de forma periódica sem que seja necessária a instituição de um fármaco específico para o tratamento. As principais abordagens incluem a utilização de quimioterapia combinada, corticosteroides, agentes alquilantes, análogos da purina, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia e até transplante. **Considerações finais:** A LLC é uma patologia de apresentações clínicas heterogêneas e de curso clínico variável. É considerada como uma anomalia monoclonal e que apresenta alterações cromossômicas de deleção e translocação, especialmente nos braços 14, 11 e 13. Em três estudos randomizados fase III de tratamento inicial de LLC, a fludarabina mostrou maior taxa de resposta global e resposta completa que qualquer outro esquema quimioterápico convencional como clorambucil e associação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica, Tratamento, Prognóstico, Clínica, Fenótipo.

ABSTRACT

Objective: To review the genetic and clinical aspects and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods:** Integrative review, based on the question: “What are the main aspects involved in the treatment of CLL?”. **Results:** Chronic lymphocytic lymphocytes are characterized by a phenotypic profile compatible with memory B lymphocytes activated by interaction with antigen and also present markers observed in T lymphocytes. Approximately 70% of patients are asymptomatic; however, symptomatic patients may present with nausea and vomiting. The management of patients diagnosed with CLL is quite variable, and they can be observed periodically without the need for the institution of a specific drug for treatment. The main approaches

¹ Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Barreiras - BA.

include the use of combined chemotherapy, corticosteroids, alkylating agents, purine analogues, monoclonal antibodies, chemoimmunotherapy and even transplantation. **Final considerations:** CLL is a pathology with heterogeneous clinical presentations and a variable clinical course. It is considered a monoclonal anomaly and presents chromosomal alterations of deletion and translocation, especially in arms 14, 11 and 13. In three randomized phase III studies of initial treatment of CLL, fludarabine showed a higher rate of overall response and complete response than any other conventional chemotherapy regimen such as chlorambucil and combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Treatment, Prognosis, Clinic, Phenotype.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los aspectos genéticos, clínicos y de tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). **Métodos:** Revisión integrativa, a partir de la pregunta: “¿Cuáles son los principales aspectos involucrados en el tratamiento de la LLC?”. **Resultados:** Las células linfocíticas linfoides crónicas se caracterizan por un perfil fenotípico compatible con los linfocitos B de memoria activados por interacción con antígeno y además presentan marcadores observados en los linfocitos T. Alrededor del 70% de los pacientes son asintomáticos, sin embargo, los sintomáticos pueden provocar náuseas y vómitos. El manejo de los pacientes diagnosticados con LLC varía mucho y pueden ser observados periódicamente sin necesidad de utilizar un fármaco específico para el tratamiento. Los principales enfoques incluyen el uso de quimioterapia combinada, corticosteroides, agentes alquilantes, análogos de purinas, anticuerpos monoclonales, quimioinmunoterapia e incluso trasplantes. **Consideraciones finales:** La LLC es una patología con presentaciones clínicas heterogéneas y un curso clínico variable. Se considera una anomalía monoclonal y presenta delección cromosómica y cambios de translocación, especialmente en los brazos 14, 11 y 13. En tres estudios aleatorizados de fase III de tratamiento inicial de la LLC, la fludarabina mostró una mayor tasa de respuesta general y de respuesta completa que cualquier otro medicamento convencional régimen de quimioterapia como clorambucilo y asociación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.

Palabras clave: Leucemia Linfocítica Crónica, Tratamiento, Pronóstico, Clínica, Fenotipo.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado como um grave problema de saúde pública que acomete uma parte considerável da população mundial. Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer é a segunda principal causa de óbito, sendo o melanoma, o câncer de próstata e a leucemia os tipos mais frequentemente diagnosticados. Estima-se que, somente no ano de 2020 cerca de 60.530 pessoas foram diagnosticadas com leucemia nos EUA, sendo que, 35.470 eram do sexo masculino e 25.060 do sexo feminino (SIEGEL RL, et al., 2020).

As leucemias são caracterizadas como um grupo de doenças descritas como onco-hematológicas que, são desencadeadas pela proliferação atípica de células hematopoiéticas da medula óssea associadas a apoptose celular e ainda alterações na maturação. A etiologia das leucemias não é bem esclarecida e é ainda pouco estabelecida na literatura, entretanto, se atribui à esta patologia a exposição de substâncias químicas, radioativas e ainda, infecções virais (CALDAS LHT, et al., 2021).

As leucemias podem ser classificadas em agudas e crônicas e, são distintas entre si pois, as leucemias agudas são conhecidas por sua agressividade e por serem originadas de precursores linfoides primitivos. Já as leucemias crônicas possuem uma progressão mais lenta da doença e são originadas de linfócitos mais diferenciados (WEBER F, et al., 2023).

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) representa cerca de 25% de todas as leucemias diagnosticadas em pacientes adultos, sendo caracterizado como um diagnóstico comum em países ocidentais. No ano de 2020, do total de 60.530 novos casos de leucemia, 6.150 eram leucemia linfocítica aguda, sendo que, 3.470 eram

do sexo masculino e 2.680 eram do sexo feminino. Desse total, estima-se que, 1.520 indivíduos tenham ido a óbito devido a LCC no mesmo ano analisado (SIEGEL RL, et al., 2020; ETIK DO, et al., 2019).

A LCC se desenvolve por meio da acumulação de forma progressiva de células leucêmicas no sangue periférico, em tecidos linfoides e na medula óssea. Essa patologia é capaz de acometer órgãos extramedulares, como a pele e o Sistema Nervoso Central (SNC). Entretanto, embora considerado extremamente raro, essa doença pode acometer também o trato gastrointestinal, com uma taxa de incidência baseado em achados de autópsia que pode variar em torno de 5,7% a 13% em pacientes diagnosticados com LLC (ETIK DO, et al., 2019).

Contrário do que se é discutido em relação a outras leucemias, não são observadas evidências acerca da maior incidência da LLC em pacientes que são expostos a fatores ocupacionais ou ambientais. A LLC parece estar mais associada com fatores genéticos, visto que, é observado que cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com a doença possuem algum histórico familiar e ainda, 13,5% dos pacientes de primeiro grau de pacientes afetados são portadores de linfócitos com imunofenotipagem identificada como semelhante à da LLC (CUSTÓDIO RKA, et al., 2009).

Para o diagnóstico da LCC, é necessária a presença de pelo menos 5.000 células B clonais/mcL ($5 \times 10^9/L$) em sangue periférico. Essa avaliação é estabelecida por meio da quantificação por citometria de fluxo. A observação do número reduzido de células B associado a ausência de linfadenopatia palpável é característico de linfocitose B monoclonal (MBL), sendo um imunofenótipo da LLC, não atendendo aos critérios diagnósticos. Essa infiltração gastrointestinal linfocítica parece estar associada a atividade de proliferação e a carga tumoral, sendo que, o estadiamento de acordo com *Binet ou Rai* não estabelece de forma assertiva a extensão e invasão do tumor (ARKKILA PET, et al., 2008; ZELENETZ AD, et al., 2015).

Assim, este estudo teve como objetivo revisar na literatura acerca dos principais aspectos que envolvem o tratamento da LLC.

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, baseada na pergunta de investigação “Quais os principais aspectos que envolvem o tratamento da LLC?”. Para isso, foram utilizadas as plataformas de dados eletrônicos LILACS e Pubmed.

Como estratégia de busca foram utilizadas palavras-chave registradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) da seguinte forma: “Leucemia Linfoide Aguda”, “Tratamento”, “Sintomas” e “Genética”. Foram adicionadas ainda as palavras-chave “Fludarabina”, “Rituximabe” e “Clorambucil” para aumentar a busca dos estudos científicos.

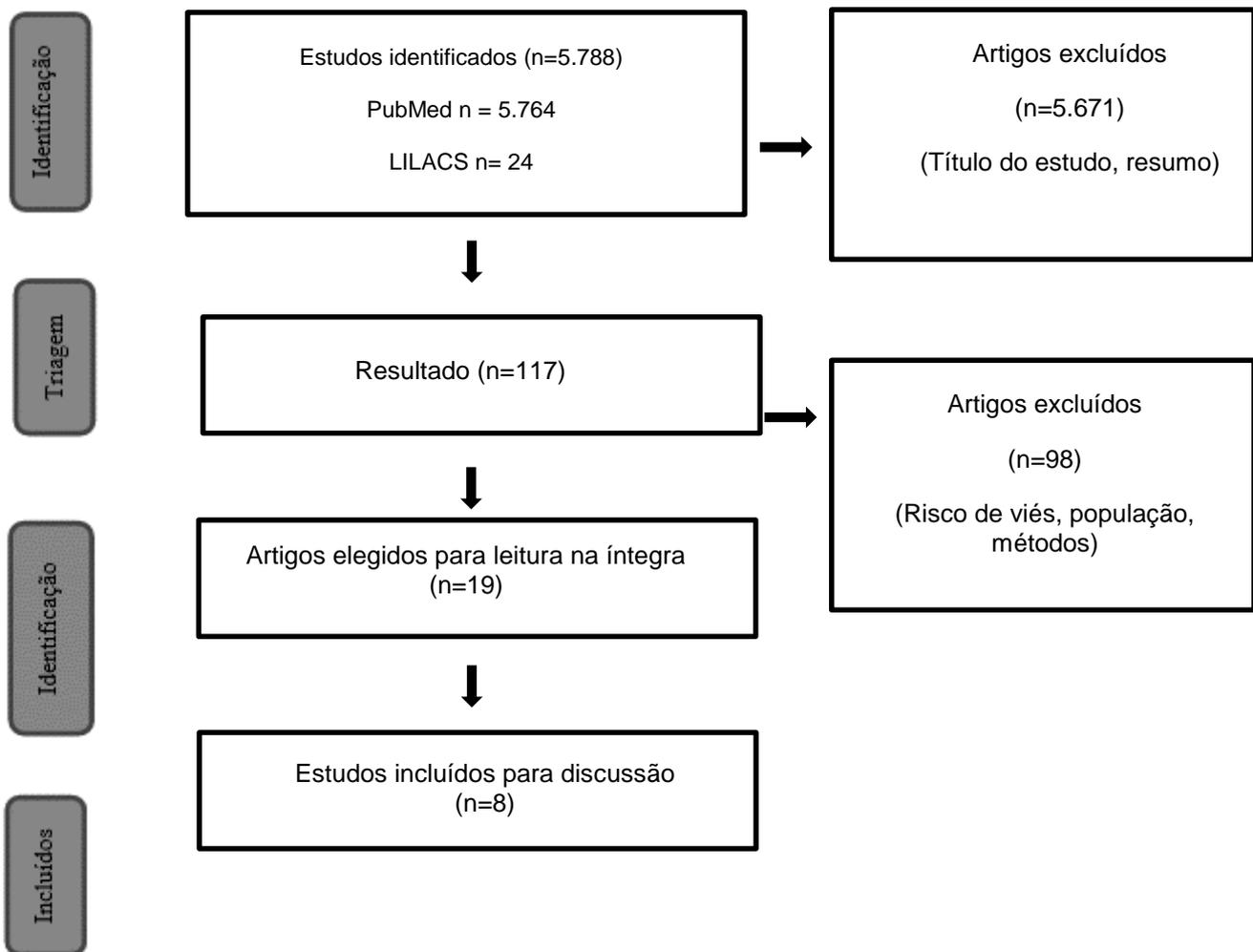
Todas as palavras-chave foram ainda traduzidas para o idioma inglês da seguinte forma: “*Acute Lymphoid Leukemia*”, “*Treatment*”, “*Symptoms*” and “*Genetics*”, “*Fludarabine*”, “*Rituximab*” and “*Chlorambucil*”. Todos os descritores foram pareados com o auxílio do operador booleano AND.

Como critérios de inclusão foram considerados estudos publicados nos últimos trinta anos, em idioma inglês, português e espanhol. Foram considerados ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos experimentais, ensaios clínicos não randomizados, estudos prospectivos, estudos retrospectivos e metanálises.

Foram considerados como critérios de exclusão estudos de revisão narrativa, estudos de revisão integrativa, estudos piloto, cartas editoriais e trabalhos de conclusão de curso.

Para facilitar a análise e discussão dos dados, foi construída uma análise de abstração baseada nas principais características de cada estudo, conforme o ano de publicação, a autoria, o desenho do estudo, a plataforma de dados em que o estudo foi extraído, o objetivo do estudo e os principais resultados encontrados por cada trabalho.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Silva ILS, et al., 2024.

RESULTADOS

O **Quadro 1** representa a síntese dos estudos que foram selecionados para a discussão desta revisão integrativa. Ao total, foram selecionados oito estudos, sendo o mais antigo publicado em 1996 correspondendo a um ensaio prospectivo randomizado multicêntrico e o mais recente no ano de 2004 sendo um ensaio clínico experimental. Todos os estudos discutidos foram extraídos da base de dados pubmed.

Quadro 1 - Síntese dos estudos considerados para a discussão desta revisão integrativa.

Autoria/Ano	Método	Plataforma	Objetivo	Principais resultados
Messmer et al. (2004)	Ensaio experimental	PubMed	Descrever conjuntos distintos de receptores de antígenos estereotipados na LLC	Os conjuntos de moléculas podem ser alvos terapêuticos em células B-CLL.
Zhu et al. (2004)	Metanálise	PubMed	Comparar a fludarabina com outros regimes de combinação baseados em alquilantes no tratamento primário da LLC	A fludarabina como agente de indução para pacientes com LLC produz melhor resposta clínica e toxicidade aceitável quando comparada com a terapia combinada baseada em alquilantes.
Schultz et al. (2002)	Estudo multicêntrico fase 2	PubMed	Investigar a segurança e eficácia de um novo regime imunoterápico combinando rituximabe e fludarabina em LLC	A combinação de rituximabe e fludarabina pode ser considerada eficaz em pacientes com LLC.
Leporrier et al. (2001)	Ensaio clínico randomizado	PubMed	Avaliar tratamento de primeira linha com fludarabina e antraciclina em pacientes com LLC	Os pacientes em uso de fludarabina apresentam melhor tolerância ao tratamento.
Flinn et al. (2000)	Ensaio clínico	PubMed	Avaliar a taxa de resposta e potenciais toxicidades da fludarabina e ciclofosfamida em pacientes com malignidade linfóide	O regime de fludarabina e ciclofosfamida pode ser considerado bem tolerável em pacientes com LLC.
Rai et al. (2000)	Ensaio clínico	PubMed	Comparar a eficácia da fludarabina com a do clorambucil no tratamento primário da LLC	A fludarabina produz taxas de respostas mais altas e maior duração de remissão e sobrevida livre de progressão em pacientes com LLC em tratamento inicial.
Trialists et al. (1999)	Metanálise	PubMed	Comparar os efeitos sobre a sobrevida da quimioterapia imediata versus a diferida para a LLC	Apoia-se uma estratégia de tratamento conservadora para a LLC, sem quimioterapia para a maioria dos pacientes em estágio inicial da doença.
Johnson et al. (1996)	Ensaio prospectivo randomizado multicêntrico	PubMed	Comparar a terapia com fludarabina com a combinação de ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona para o tratamento da LLC	A fludarabina proporcionou uma terapia eficaz e bem tolerada para pacientes com LLC avançada.

Fonte: Silva ILS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Para a compreensão do manejo da LLC, inicialmente é essencial compreender acerca dos aspectos clínicos, genéticos e marcadores prognósticos que envolvem a doença. Por esse motivo, inicialmente são apresentados acerca dos aspectos envolvendo as células de origem da LLC, os marcadores prognósticos da doença e as características clínicas do paciente diagnosticado com essa patologia. Em seguida, são discutidos as principais opções terapêuticas e o manejo clínico da LLC, evidenciando o que há na literatura por meio de ensaios clínicos.

Células de origem da Leucemia Linfocítica Crônica

Em torno de 80% a 90% dos pacientes que são diagnosticados com LLC possuem aberrações cromossômicas que, podem ser visualizadas com a utilização de aparelhos tecnológicos e por técnicas de citogenética convencional e fluorescência. Em leucemias agudas, a alteração mutacional ocorre nas células progenitoras hematopoiéticas e que são responsáveis pelo processo leucemogênico, resultando no acúmulo de blastos (células imaturas de linhagem sanguínea). Nas leucemias de caráter crônico, a aberração resulta no acúmulo de células maduras na medula óssea, em tecidos linfoides e em sangue periférico, ocasionando a leucocitose (OLIVEIRA RAG, et al., 2004; MATUTES E, et al., 2010).

A LLC era identificada como uma patologia ocasionada pelo acúmulo de células linfocíticas B monoclonais e com graves alterações nos mecanismos associados com a apoptose celular. Entretanto, com o avanço da medicina têm-se demonstrado que, as células da LLC são compostas por linfócitos B que são expostos previamente a antígenos, sendo de forma provável imunocompetentes. As células linfocíticas linfoides crônicas são caracterizadas por um perfil fenotípico compatível com linfócitos B de memória ativados. Essas células apresentam marcadores observados em linfócitos T, sendo a expressão de CD5 na superfície das células com LLC um achado considerado anômalo (GARICOHEA B, 2005).

Esses linfócitos B CD5, apesar de serem comuns em fetos humanos e indetectáveis na medula após o nascimento, podem ser encontradas em sangue periférico e em região de periferia do centro germinativo. Além do linfócito CD5, são observados em pacientes diagnosticados com LCC os linfócitos CD7, CD8, CD9 e o linfócito CD154. São descritos ainda moléculas de tirosina-quinase ZAP70 e Lck que atuam no complexo CD3-HLA em linfócitos T e que se expressam em células LLC (MESSMER BT, et al., 2004).

Abreu GM, et al. (2021) discutem que, a LLC é uma doença monoclonal que apresenta como anomalias mais rotineiras a trissomia do cromossomo 12, proporcionando uma sobrevida em torno de nove anos aos pacientes portadores. Já as alterações associadas com o braço longo do cromossomo 11, na banda q22-23, apresentam uma sobrevida em torno de 6,6 anos. Podem ocorrer ainda processos de deleção ou de translocação do braço longo do cromossomo 13, o que apresenta bom prognóstico e sobrevida em torno de 11 anos. Outrossim, pode-se encontrar processos de translocação do braço longo do cromossomo 14 e deleção do braço longo 6. Os pacientes portadores de LLC devem ser encaminhados para o estudo por FISH (Hibridização *in situ* por fluorescência) e também para análise do cariótipo por banda G. Essa técnica, é baseada no pareamento de uma sonda de DNA e é considerada específica, sensível e rápida para o auxílio da detecção de deleções e sensibilidade da banda G.

Marcadores de prognóstico na Leucemia Linfocítica Crônica

A maior parte dos pacientes que possuem LLC apresentam-se clinicamente assintomáticos no momento do diagnóstico e, mais da metade não progridem com quaisquer eventos secundários à patologia. Os demais pacientes comumente apresentam a progressão da doença e exigem maior demanda terapêutica. Por muitos anos, os sistemas de estadiamento de Rai e Binet foram utilizados para classificar os pacientes diagnosticados com LLC em grupos de baixo risco, risco intermediário e de alto risco (VASCONCELOS Y, 2005).

Para que seja realizado o diagnóstico da LLC é preciso que ocorra uma linfocitose acima de $10 \times 10^9/L$ no hemograma e ainda, uma linfocitose acima de 40% na análise da medula óssea. Além disso, as células de origem neoplásica são identificadas como semelhantes aos linfócitos normais, encontrando-se até 2% de pró-linfócitos ou de blastos O paciente pode ou não cursar com esplenomegalia, anemia, linfonodomegalia, hepatomegalia e plaquetopenia (METZE IL, 2005)

É importante ainda coletar uma anamnese minuciosa objetivando-se identificar fatores de risco presentes. O principal fator de risco associado com o desenvolvimento da LLC é o histórico familiar da doença pois, em torno de 8% a 10% dos indivíduos que são recentemente diagnosticados possuem algum parente diagnosticado previamente. A idade também é um fator importante, sendo a LLC presente, de forma mais prevalente em indivíduos idosos com idade superior a 70 anos no momento do diagnóstico (ABBOTT BL, 2006).

Para que seja possível tornar o diagnóstico desses pacientes ainda mais sensível e direcionar o tratamento da melhor forma possível, é útil que seja realizado o estadiamento dos pacientes com LLC. O sistema de estadiamento mais utilizado é o Rai que, inclui a análise de linfonodopatia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia e hepatomegalia como marcadores de avanço da doença. Já o sistema Binet de estadiamento, considera a presença de anemia e trombocitopenia, além da quantidade de órgãos que estão aumentados. Os dois sistemas devem ser utilizados em associação com os resultados laboratoriais e com as particularidades clínicas do paciente (TABBARA IA, et al., 2015).

Entretanto, apesar da ampla utilização na prática clínica, os sistemas de estadiamento não são capazes de aferir de forma precisa o prognóstico dos pacientes com LLC e, por isso, atualmente são discutidos a importância da análise dos marcadores clínicos e biológicos como tradutores da carga tumoral e clareadores de aspectos relevantes da doença. A idade e a raça, por exemplo, não constituem fatores relevantes na avaliação do prognóstico da LLC, apesar de serem fatores epidemiológicos importantes do diagnóstico. Assim, os pacientes com idade avançada e que evoluem de forma considerada menos favorável possuem cursos evolutivos justificados por suas comorbidades associadas (VASCONCELOS Y, 2005).

Para que seja realizada a análise dos marcadores os pacientes são submetidos à biópsia de medula óssea. Esse procedimento é utilizado para o diagnóstico de doenças com potencial metastático, doenças hematológicas e também para o acompanhamento do curso de doenças do sangue. É possível a avaliação de todo o tecido hematopoiético medular, identificando os comprometimentos neoplásicos que são difíceis de serem identificados em esfregaços sanguíneos (ALVES AC, 2009).

A biópsia da medula óssea pode demonstrar padrões difusos de infiltração linfocitária em células de pacientes com LCC que possuem perfil evolutivo mais agressivo da doença quando comparado aos pacientes que apresentam padrões não-difusos de infiltração. Além disso, o estudo do imunofenótipo celular pode ser utilizado para a análise dos marcadores prognósticos da ectoenzima CD38, Zap-70 e lipoproteína lipase (LPL). Níveis altos de expressão desses marcadores nos linfócitos B da LLC estão associados a pacientes com piores prognósticos, independente do estágio clínico da patologia (VASCONCELOS Y, 2005).

Características clínicas da Leucemia Linfocítica Crônica

A LCC ocorre em pacientes com idade média de diagnóstico entre 64 a 70 anos, sendo bastante rara a sua ocorrência em indivíduos com idade inferior aos 30 anos. É observado um aumento da incidência da LCC com o avançar da idade, independente do sexo, sendo a incidência em pacientes com idade superior a 65 anos de 20,6 casos/100.000/ano e de apenas 1,3 casos/100.000/ano em pacientes com idade inferior aos 65 anos (CUSTÓDIO RKA, et al., 2009).

Quase metade dos pacientes com LLC são assintomáticos e cursam com linfocitose absoluta isolada em sangue periférico sem quaisquer causa definida e o seu diagnóstico é realizado por meio de exames de rotina, ao acaso. Esses pacientes podem viver anos sem quaisquer sinais de desenvolvimento da doença e, os principais sintomas são desencadeados por algum outro problema de saúde, necessitando assim de investigações mais aprofundadas. Em 15% dos pacientes, são observados sintomas como perda de peso, fadiga, sudorese noturna e, em alguns casos febre associada à própria doença (OLIVEIRA FAS, 2018).

Ao exame físico, são descritos linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. O envolvimento de sistemas do trato gastrointestinal, pulmonar, pleural, sistema nervoso central, renal e ósseo não é comum entre pacientes diagnosticados com LLC. Em crianças, um dos principais sinais relatados é a dor óssea que, ocorre de forma difusa em membros superiores e inferiores, capaz de comprometer a deambulação do paciente. Em alguns casos, a dor óssea é o primeiro sintoma referido e, ocorre em decorrência da infiltração de linfoblastos no periosteio ou na região cortical do osso. Joelhos, tornozelos, punhos, quadris e cotovelos são as articulações mais acometidas pela doença (ABREU GM, et al., 2021; CUSTÓDIO KA, 2009).

É comum ainda que, os pacientes cursem com sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Cefaleia, elevação da pressão intracraniana e papiledema também são descritos e, indicam infiltração em região de Sistema Nervoso Central (SNC) (ABREU GM, et al., 2021).

Tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica

Antes da instituição de qualquer tipo de tratamento para a LLC é importante a confirmação do diagnóstico e a exclusão de doenças que podem e assemelhar com a LLC de forma clínica ou laboratorial, como a tricoleucemia, a macroglobulinemia de Waldenström, a leucemia linfocítica de grandes linfócitos granulosa e ainda, o linfoma de células do manto que, é capaz de expressar de forma concomitante CD20 e CD19 com CD5 (CHIATTONE CS, 2005; SCHULZ H, et al., 2002).

O manejo dos pacientes diagnosticados com LLC é bastante variando, sendo que os pacientes podem ser observados de forma periódica sem que seja necessária a instituição de um fármaco específico para o tratamento e ainda, podem ser submetidos a diversas opções terapêuticas. As principais abordagens incluem a utilização de quimioterapia combinada, corticosteroides, agentes alquilantes, análogos da purina, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia e até transplante. Devido ao fato de a LLC ser uma patologia de progressão paulatina e incidir especialmente em indivíduos com idade avançada, opta-se de forma frequente por um tratamento mais conservador (CHIATTONE CS, 2005; ZHU Q, et al., 2004).

Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados realizada com 2.048 pacientes foram comparados os efeitos sobre a sobrevida em relação a quimioterapia imediata e adiado da LLC até a ocorrência da progressão da doença. Foi evidenciado que, a sobrevida em 10 anos foi um pouco pior, mas não estatisticamente significativa com a quimioterapia imediata. Foi concluído que, em termos de sobrevivência, o tratamento conservador para a LLC, ou seja, sem a quimioterapia, para a maioria dos pacientes em fase inicial da doença é uma opção viável (TRIALISTS CLL, 1999; FLINN IW, et al., 2000).

Em pacientes que não apresentam sintomas, o tratamento pode ser adiado até que o indivíduo se torne sintomático com o avanço da doença. A taxa de progressão é variável, sendo considerado as características clínicas de cada um e, por vezes, o indivíduo pode passar por longos períodos de estabilidade e até por regressão espontânea da doença. O acompanhamento e o seguimento são essenciais e devem ser realizados de forma minuciosa para que seja possível a monitorização (CHIATTONE CS, 2005).

Nessa perspectiva, antes da instituição do tratamento, de fato, é importante considerar fatores associados as características clínicas do paciente, à doença e também ao tipo de tratamento que será realizado. A presença da intensidade de sintomas, fatores prognósticos adversos, preço dos fármacos, efeitos colaterais, contraindicações das medicações, duração da resposta do tratamento e existência de tratamentos anteriores devem ser considerados. Além disso, a idade, as comorbidades, os aspectos psíquicos, emocionais, filosóficos e culturais do paciente também são essenciais para o manuseio da LLC (LLACER PED, 2005).

Para o tratamento da LCC são utilizados os quimioterápicos análogos da purina que, são capazes de promover uma depressão na imunidade de linfócitos T CD4 e CD8. Os principais utilizados, especialmente na fase inicial da doença são o clorambucil e a ciclofosfamida. Além disso, é comum ainda a utilização da associação de anticorpos monoclonais, como o anti-CD52, conhecido também como alemtuzumab e o anti-CD20 (rituximab) com drogas do tipo fludarabina. O alemtuzumab apesar de considerado eficiente, está associado com altos riscos de infecções fúngicas, herpes zóster e ainda, pneumocistose (ABREU GM, et al., 2021).

O tratamento com clorambucil é capaz de induzir taxa de resposta de 25% a 35%. Apesar disso, a resposta de forma completa ao tratamento é observada somente em 3% dos pacientes com remissão em torno de 14 meses. É um tratamento considerado de boa tolerância e possui moderada mielotoxicidade. É essencial ressaltar que, a associação do clorambucil com a prednisona não é considerada superior a utilização do fármaco de forma isolada, exceto quando a LLC é acompanhada de sintomas autoimunes. Para a utilização do clorambucil, recomenda-se que seja realizado o tratamento intermitente na dose de 0,4mg/kg no dia 1, cada 14 dias, com possível aumento da dose em 0,1mg/kg em cada ciclo se não for observada remissão da doença. A dose máxima recomendada é de 0,8mg/kg. Já o tratamento contínuo pode ser realizado em baixa dose, de forma diária, com 0,1mg/kg ou em alta dose com 15mg/dia por um período máximo de 6 meses. Esse tratamento deve ser mantido até que o efeito máximo seja obtido (CHIATTONE CS, 2005; HALLEK M, 2005).

Já a fludarabina é uma droga que, de forma isolada em pacientes previamente não tratados é capaz de determinar uma taxa de resposta em torno de 60% a 70%, sendo que, 20% a 30% dos pacientes podem apresentar resposta completa. Assim, a fludarabina mostrou maior taxa de resposta completa e global que qualquer outro esquema de quimioterapia, como o clorambucil.

Em ensaio clínico randomizado, Rai KR, et al. (2000) compararam a eficácia da fludarabina com a do clorambucil no tratamento primário da LLC. Os pesquisadores distribuíram de forma randomizada 509 pacientes diagnosticados com a doença sem tratamento prévio com fludarabina e clorambucil. Foi registrado que, a taxa de resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo que utilizou a fludarabina isolada quando comparado ao grupo que utilizou o clorambucil isolado. Além disso, em torno de 20% dos pacientes que fizeram uso da fludarabina, 20% apresentaram remissão completa da doença e 43% apresentaram remissão parcial. Os autores concluíram que, quando utilizado como tratamento inicial para a LLC, a fludarabina produz taxas de resposta mais altas de remissão e de sobrevida livre quando comparada com o clorambucil.

Os estudos de Johnson S, et al. (1996) corroboram que, a fludarabina é um fármaco considerado eficaz e bem tolerado para pacientes com LLC quando comparada a outras opções de tratamento. Os pesquisadores realizaram um ensaio multicêntrico prospectivo randomizado com 196 pacientes diagnosticados com LLC para comparar a terapia com fludarabina com a combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona. Os pacientes foram selecionados de forma aleatória para receber 25mg/m² por dia nos dias 1 a 5 de fludarabina ou ciclofosfamida 750mg/m² por dia, doxorrubicina 50mg/m² por dia no dia 1 e prednisona 40mg/m² por dia nos dias 1 a 5.

Foi evidenciado que, as taxas de remissão foram significativamente maiores após a fludarabina quando comparada ao grupo que utilizou ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, com taxas de resposta em torno de 60% e 44%, respectivamente. Além disso, foi observada uma tendência para uma sobrevida global mais longa após a fludarabina. Foi concluído que, a fludarabina proporcionou uma terapia eficaz e bem tolerada aos pacientes com LLC e se compara de forma mais favorável a outras opções terapêuticas, corroborando com o que foi apresentado por outros estudos (JOHNSON S, et al., 1996; Rai KR, et al., 2000).

Em comparação randomizada, Leporrier M, et al. (2001) registraram que, o regime com fludarabina e com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona são capazes de fornecer uma sobrevida global de forma semelhante e taxas de resposta próxima. Entretanto, foi observado que, os pacientes apresentaram aumento na taxa de remissão clínica e também uma tendência a tolerar de forma mais confortável a fludarabina quando comparada a ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, fato este que pode influenciar na escolha do tratamento e, corresponde ao que foi discutido por outros estudos.

No Brasil, recentemente, novos fármacos foram aprovados para o tratamento da LLC, como o venotoclax que, é capaz de inibir a proteína antiapoptótica BCL2. Essa medicação foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em associação com o rituximabe ou em monoterapia. Além disso, foi aprovado um fármaco inibidor da tirosinaquinase, o ibrutinib, especialmente em pacientes com histórico de reincidência e, é considerado como tratamento de primeira linha (ABREU GM, et al., 2021; CHIATTONE CS e FALCÃO RP, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LLC é uma patologia de apresentações clínicas heterogêneas e de curso clínico variável. A maioria dos pacientes pode ser assintomático e não apresentar progressão da doença, entretanto, podem ser observados sintomas como linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. Há diversos tipos de tratamento para a LLC. Os principais tratamentos incluem a utilização de quimioterapia combinada, corticosteroides, agentes alquilantes, análogos da purina, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia e transplante. Em três estudos randomizados fase III de tratamento inicial de LLC, a fludarabina mostrou maior taxa de resposta global e resposta completa que qualquer outro esquema quimioterápico convencional como clorambucil e associação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona. Assim, a fludarabina apresenta taxas de remissão significativamente maiores e é uma opção melhor tolerada pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ABBOTT BL. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *The Oncologist*, 2006; 11: 21-30.
2. ABREU GM, et al. Leucemia linfóide e mieloide: uma breve revisão narrativa. *Brazilian Journal of development*, 2021; 7 (8): 80666-80681.
3. ALVES AC. Histologia da medula óssea. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2009; 31 (3): 183-188.
4. ARKKILA PET, et al. Colonic involvement in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Gastroenterology research and practice*, 2008; 2008: 1-5.
5. CALDAS LHT, et al. Alterações orais da quimioterapia em pacientes infantojuvenis com leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. *Revista brasileira de saúde funcional*, 2021; 9 (1): 133-150.
6. CHIATTONE CS, FALCÃO RP. Leucemia linfocítica crônica. Nova visão de uma velha doença. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2005; 27 (4): 227-228.
7. CHIATTONE CS. Indicações para início de tratamento na leucemia linfocítica crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2006; 27(4): 276-279.
8. CHIATTONE CS. Tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2005; 27 (4): 276-279.
9. CUSTÓDIO KR. Perfil clínico e laboratorial dos pacientes com leucemia linfóide crônica atendidos no serviço de hematologia e hemoterapia do HUWC-HEMOCE. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará, 2009; 79 p.
10. ETIK DO, et al. When abdominal pain knocks the door: an unusual presentation of chronic lymphocytic leukemia. *Oxford medical case reports*, 2019; 2019 (5): 1-3.
11. FLINN IW, et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood*, 2000;96(1):71-5.
12. GARICOHEA B, et al. Patogênese da leucemia linfóide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2005; 27 (4): 1-6, 2005.
13. HALLEK M. Chronic Lymphocytic Leukemia: first-line treatment. *Hematology* 2005:285-91.
14. JOHNSON S, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*, 1996; 347(9013): 1432-8.
15. LEPORRIER M, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 2001; 98(8): 2319-25.
16. LIACER PED. Quimioimunoterapia como primeira linha de tratamento da leucemia linfóide crônica: uma visão crítica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2005; 27(4): 1-3.
17. LIRA AO, PEREIRA A. Métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da leucemia linfóide crônica: uma revisão. *BJHR*, 2019; 2(4): 2847-2917.
18. MATUTES E, et al. Diagnostic issues in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Practice & Research Clinical Hematology*, 2010; 23: 3-20.
19. MESSMER BT, et al. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*, 2004; 200: 519-525.
20. METZE IL. LLC: Critérios diagnósticos, imunofenotipagem e diagnóstico diferencial. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 2005; 27(4): 233-235.
21. OLIVEIRA FAS. Análise da alteração de índices de hemograma de pacientes com leucemia linfóide crônica: uma revisão. Monografia (Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba, 2018; 42 p.
22. OLIVEIRA RAG, et al. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004; 421 p.
23. RAI KR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000; 343(24): 1750-7.
24. SCHULZ H, et al. Study Group. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002; 100(9): 115-20.
25. SIEGEL RL, et al. Cancer statistics. *ACS Journals*, 2020; 70(1): 7-30.
26. TABBARA IA, et al. Chronic lymphocytic leukemia: current concepts. *Anticancer Resea*, 2015; 35: 5149-5166.
27. TRIALIST CLL. Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91(10): 861-8.
28. VASCONCELOS Y. Marcadores de prognósticos na leucemia linfocítica crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2005; 27(4): 1-4.
29. WEBER F, et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of development*, 2023; 9(4): 13353-13369.
30. ZELENETZ AD, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *JNCCN*, 2015; 13(3): 326-62.
31. ZHU Q, et al. Fludarabine in comparison to alkylatorbased regimen as induction therapy for chronic lymphocytic leucemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*, 2004; 45(2): 239-45.