

Estado da publicação: O preprint não foi submetido para publicação

Tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) com Obinutuzumabe e Venetoclax: Um Estudo de caso

William Mário de Carvalho Nunes, Raquel Pantarotto Souza, Matheus Corazza Nunes, Sarah Pagliarini e Silva

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.11563>

Submetido em: 2025-03-28

Postado em: 2025-04-03 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:

Marcia Edilaine Lopes Consolaro (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9102-4865>)

Tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) com Obinutuzumabe e Venetoclax: Um Estudo de caso

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) with Obinutuzumab and Venetoclax: A Case Study

William Mário de Carvalho Nunes

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-3445-5487>

Raquel Pantarotto Souza Padovan

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-4124-033X>

Matheus Corazza Nunes

Centro Universitário Cesumar, Maringá, PR, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0009-0004-7012-6343>

Sarah Pagliarini Silva

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-2740-0795>

RESUMO

Inserir aqui o resumo

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica que acomete principalmente indivíduos idosos, causada pela expansão monoclonal de linfócitos B neoplásicos. O entendimento recente da fisiopatologia da LLC levou ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes como o Obinutuzumabe e o Venetoclax. Assim, o objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente diagnosticado com LLC e tratado com uma combinação de Obinutuzumabe (seis ciclos) e Venetoclax (doze ciclos), a fim de divulgar essa neoplasia e uma opção de tratamento bem sucedida, levando conhecimento e cuidado à saúde, favorecendo assim a população. Hemogramas periódicos foram realizados para monitorar o progresso do tratamento, que foi considerado bem-sucedido ao final, com a contagem de leucócitos mantida dentro dos valores normais. Conclui-se que a combinação de Obinutuzumabe e Venetoclax é uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com LLC.

Palavras-chave: Neoplasias, Leucemia Linfocítica Crônica de Células B, Terapêutica.

Abstract:

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a hematologic neoplasm that primarily affects elderly individuals, caused by the monoclonal expansion of neoplastic B lymphocytes. Recent advances in the understanding of CLL pathophysiology have led to the development of more targeted and effective therapies, such as Obinutuzumab and Venetoclax. Thus, the objective of this study was to report the case of a patient diagnosed with CLL and treated with a combination of Obinutuzumab (six cycles) and Venetoclax (twelve cycles) to raise awareness of this neoplasm and a successful treatment option, promoting knowledge and healthcare benefits for the population. Periodic blood counts were performed to monitor treatment progress, which was considered successful in the end, with leukocyte counts maintained within normal ranges. It is concluded that the combination of Obinutuzumab and Venetoclax is a promising therapeutic strategy for patients with CLL.

Key-words: Neoplasms; Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell, Therapeutics.

Introdução:

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica mais comum em adultos nos países ocidentais. No Brasil não há estimativas específicas para a LLC. No entanto, considerando todos os tipos de leucemia, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 11.540 casos, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 6.250 em homens e 5.290 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres¹. A LLC tem predominância masculina (aproximadamente 2:1) e acomete principalmente indivíduos idosos, com idade entre 65 e 74 anos².

A LLC é causada na maioria dos casos pela expansão monoclonal de linfócitos B neoplásicos de aparência madura com um fenótipo imunológico distinto caracterizado pela expressão de marcadores de células B, como CD19 e CD20, juntamente com CD5 e CD23, que geralmente não são expressos em células B não malignas, e ocorre o acúmulo progressivo dessas células no sangue, nos tecidos linfáticos secundários e na medula óssea. Há diversos defeitos genéticos recorrentes na LLC, incluindo deleções em locais cromossômicos como 13q14, 11q e 17p13. Apesar da correlação evidente entre essas anomalias genéticas e o prognóstico, ainda não foi identificada uma lesão molecular patogênica central na LLC³.

Embora a LLC possa ser assintomática em estágios iniciais, muitos pacientes eventualmente desenvolvem sintomas como linfadenopatia, esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. Além disso, pode ocorrer também perda de peso, fadiga extrema, febres acima de 38°C e sudorese noturna sem evidência de infecção. Apesar dos avanços

significativos no tratamento nos últimos anos, a LLC continua sendo uma doença crônica incurável, exigindo terapias eficazes e bem toleradas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁴.

O entendimento recente da fisiopatologia da LLC levou ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes. O Obinutuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 de segunda geração, tem sido amplamente utilizado no tratamento de LLC e tem demonstrado eficácia, especialmente quando combinado com quimioterapia ou agentes direcionados, demonstrando eficácia superior em comparação com Rituximabe em estudos clínicos. Além disso, o Venetoclax, um inibidor seletivo de BCL-2, tem mostrado resultados promissores como terapia única e em combinação com outros agentes em pacientes com LLC recidivante ou refratária, sendo uma opção terapêutica promissora, particularmente aqueles com deleção 17p ou resistência a terapias prévias⁵.

O Obinutuzumab (GA101) é um novo tipo II de glicoengenharia, anticorpo monoclonal anti-CD20 que induz um alto nível de morte celular direta. Como resultado da glicoengenharia, o GA101 aumentou a afinidade pelo FcγRIIIa nas células efectoras, resultando em maior morte celular direta e indução de ADCC. O GA101 está atualmente em ensaios clínicos essenciais em LLC, LNH indolente e DLCL. ABT-199 (GDC-0199) é um novo inibidor seletivo de BCL-2, biodisponível por via oral, que induz apoptose robusta em modelos pré-clínicos de malignidades hematológicas e está atualmente em ensaios clínicos para LLC, LNH e MM. Com base nos seus mecanismos de ação complementares envolvendo aumento da apoptose (GDC-0199) ou morte celular direta (GA101), a combinação da terapia anti-CD20 com um inibidor de BCL-2 tem potencial para maior eficácia no tratamento de malignidades linfóides B⁶.

Dados de Sampath *et al.*, (2013)⁶ demonstram que a combinação de GA101 com GDC-0199 resulta em morte celular aumentada e eficácia antitumoral robusta em modelos de xenoinxerto representando subtipos de LNH que é comparável à combinação de Rituximabe com GDC-0199. Além disso, o tratamento com agente único com GDC-0199 após combinação com GA101 mantém a eficácia *in vivo*, sugerindo um benefício potencial na terapia de manutenção continuada com GDC-0199. Coletivamente, os dados pré-clínicos aqui apresentados apoiam a investigação clínica da terapia combinada GA101 e GDC-0199, que está atualmente em um ensaio clínico de fase Ib.

Venetoclax (ABT-199/GDC-0199; AbbVie, Chicago, IL) é um inibidor oral de pequenas moléculas de BCL-2 que tem mostrado promessa no tratamento da LLC recidivante ou refratária/linfoma linfocítico pequeno (RR-CLL/SLL). A expressão elevada e constitutiva de BCL-2 é uma característica distintiva da LLC e da SLL, contribuindo para a resistência das células malignas à apoptose e resultando no acúmulo de linfócitos B CD51CD19⁷. Venetoclax possui como alvo seletivo o BCL2 e demonstrou maior eficácia e

tolerabilidade em comparação com seu precursor, Navitoclax, que estava associado à trombocitopenia limitante da dose devido à inibição concomitante de BCLxL⁸. Em um estudo de fase 1, Venetoclax alcançou uma taxa de resposta global de 79% entre pacientes com RR-CLL/SLL de prognóstico desfavorável, incluindo aqueles com deleções refratárias à Fludarabina (F-refratárias) no braço curto do cromossomo 17 (del(17p)) e doença de cadeia pesada variável de imunoglobulina não mutada (IGHV). Uma porcentagem significativa de pacientes alcançou remissões completas, incluindo alguns com ausência de doença residual mínima na medula óssea. A aprovação do Venetoclax pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, em abril de 2016, foi baseada em uma taxa de resposta global de 79% em pacientes com LLC del(17p) no estudo de fase 2⁹.

No entanto, apesar dessas respostas profundas, a progressão durante a terapia contínua ainda ocorre em alguns pacientes. No ensaio de fase 1, 27% dos pacientes progrediram em 15 meses¹⁰. Como observado anteriormente com Ibrutinibe e Quimioimunoterapia combinada, algumas progressões se apresentam como transformação de Richter⁹⁻¹⁰. Compreender a natureza da progressão da doença com Venetoclax tem implicações importantes para sua aplicação clínica⁹.

A ausência do segmento 17p13 está relacionada a manifestações atípicas, como a elevada expressão de marcadores como CD20, FMC7, CD79b e slg. Além disso, há um aumento na expressão de CD38, ZAP-70 e IGHV não mutado, o que está associado a um prognóstico desfavorável³.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente diagnosticado com LLC e tratado com uma combinação de Obinutuzumabe e Venetoclax, afim de divulgar essa neoplasia e uma opção de tratamento bem sucedida, levando conhecimento e cuidado à saúde, favorecendo assim a população. Serão discutidas a eficácia e a segurança dessa abordagem terapêutica, bem como, quaisquer eventos adversos associados ao tratamento.

Método

Paciente do sexo masculino, 63 anos de idade, sem histórico de LLC na família, sendo o primeiro caso. Sempre teve uma vida normal, como professor universitário, que realizava hemogramas para os exames periódicos exigidos pela instituição de ensino onde trabalha.

Diante dos valores de leucócitos altos constatados no exame hemograma, foi solicitado um exame para avaliar as condições genéticas do sangue do paciente. Foi realizado, em 09 de julho de 2019, a imunofenotipagem de células hematopoéticas, com o método usando sangue total com EDTA e foi feita a análise em citometro de fluxo de 10 parâmetros e 8 cores realizada com marcação por anticorpos conjugados a fluorocromos. Os seguintes antígenos foram pesquisados: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20,

CD23, CD38, CD43, CD45, CD49d, CD56, CD79b, CD200, KAPPA e LAMBDA. O valor de referência utilizado foi o estudo imunofenotípico normal e esse exame foi realizado conforme técnica desenvolvida e validada no laboratório Sabin de acordo com as diretrizes do CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute).

A médica hematologista solicitou também exames para avaliar o gene p53 (que está localizado no braço curto do cromossomo 17, região 17p13.1, possui 20 Kb e consiste de 11 exons que variam em tamanho desde 22 até 1278 pares de bases (pb). Cerca de 80 a 90% dos pacientes com LLC apresentam aberrações cromossômicas, que podem ser visualizadas por meio da citogenética convencional ou hibridização *in situ* por fluorescência (*Fluorescence in situ Hybridization*, FISH). FISH, que é uma técnica que utiliza painéis de sondas com genes específicos para detectar deleções, adições e translocações de material genético com o objetivo de detectar tumores¹¹. O material utilizado neste exame foi o sangue total do paciente e utilizou a sonda de deleção do cromossomo 17. A linha de corte foi para > 5%, sendo analisadas 200 células.

A cadeia pesada dos genes das Igs (IGH) é amplificada para análise de clonalidade por reação em cadeia da polimerase (PCR) Single-PLEX em DNA para IGHV-LLC. Para análise do rearranjo V(D)J, seis reações de PCR são realizadas cada uma com iniciadores (*primers*) família-específicos (VH1/7-VH6) e J H_consensus. A monoclonalidade é confirmada pela presença do padrão de bandas encontrado. Produtos amplificados são purificados e sequenciados. A sequência VH e a região juncional são submetidas aos bancos de dados IMGT/VQuest e Ig Blast para determinação da porcentagem de mutação. Uma homologia de 98% é utilizada como corte para discriminar casos mutados de não mutados. Neste exame, foi utilizado o sangue total e realizado por PCR/Heteroduplex/Sequenciamento de Sanger. Sensibilidade do exame: 10%¹².

Ainda assim, a imunofenotipagem é o único método que pode estabelecer ou confirmar o diagnóstico de LLC⁴.

Resultados e discussão

O estudo avaliou um paciente com diagnóstico confirmado de LLC que foi submetido a um regime de tratamento com Obinutuzumabe por 6 ciclos, seguido de Venetoclax por 12 ciclos. O paciente foi acompanhado durante todo o período de tratamento para avaliar a resposta ao tratamento, eventos adversos e progressão da doença.

Na tabela 01 está apresentada a quantidade de leucócitos monitorada no paciente no período de 2015 a 2024.

Pode-se observar, na Tabela 01, que o crescimento ou a multiplicação fora do normal dos leucócitos iniciou-se em 2015, tendo o registro de seu ápice ocorrido no mês de janeiro de 2023. Em 2015, o valor do número de leucócitos estava dentro da normalidade,

porém com um valor um pouco alto (8.100 leucócitos por mm^3 de sangue). No ano de 2019, os valores estavam bem acima do valor máximo considerado dentro da normalidade que, segundo Naoum & Naoum (2008)¹³, está entre 4.000 a 11.000 leucócitos ($/\text{mm}^3$ de sangue). Conforme verificado na Tabela 01, em maio do ano citado, o paciente escstava com 21.330 leucócitos $/\text{mm}^3$ de sangue.

Tabela 01. Distribuição dos leucócitos do paciente WMCN por mm^3 de sangue monitorado no período de 2015 a 2023.

Data	Leucócitos* $/\text{mm}^3$	Data	Leucócitos* $/\text{mm}^3$
22/09/2015	8.100	19/04/2023	5.700
14/07/2016	9.070	27/04/2023	4.000
11/11/2017	10.270	27/04/2023	4.700
31/07/2018	16.680	28/04/2023	3.700
25/05/2019	21.330	03/05/2023	3.700
14/06/2019	22.080	11/05/2023	4.800
24/06/2019	25.490	18/05/2023	6.000
30/08/2019	26.320	19/05/2023	5.680
09/11/2019	32.310	31/05/2023	5.300
06/01/2020	27.360	28/06/2023	3.700
09/03/2020	36.110	04/07/2023	5.630
11/09/2020	40.100	26/07/2023	5.600
04/02/2021	59.150	02/08/2023	5.800
17/02/2022	90.350	23/08/2023	5.300
12/08/2022	145.630	30/08/2023	5.500
18/01/2023	263.390	11/01/2024	5.100
12/04/2023	4.800	04/05/2024	5.880

* Valores normais de leucócitos de 4.000 - 11.000/ mm^3 .

Em exames realizados a pedido do médico cardiologista, em junho de 2019, com um intervalo de 10 dias entre cada um deles, foi observado que no primeiro hemograma, datado de 14 de junho, a quantidade de leucócitos detectada foi de 22.080 $/\text{mm}^3$ de sangue, por sua vez, no dia 24 de junho, já estava em 25.490/ mm^3 de sangue.

A imunofenotipagem de células hematopoéticas constituiu-se de uma população heterogênea, da qual 39,82% eram granulócitos; 3,38% monócitos e 56,23% linfócitos, sendo 18,14% células T (CD4/CD8: 1,95), 6,55% NK e 75,31% B. 97,16% dos linfócitos B expressavam CD5, CD19, CD20(fraco), CD23, CD43, CD45(forte), CD49d(parcial), CD79b(fraco), CD200 e restrição de cadeia leve kappa (fraco), sem expressão de CD38 ou

demais marcadores pesquisados. A contagem absoluta de linfócitos B monoclonais foi de $12.205/\text{mm}^3$ de sangue. Deste modo, com este exame realizado em 09 de julho de 2019, conclui-se que o estudo imunofenotípico é compatível com o diagnóstico de LLC.

A análise através da técnica de FISH utilizando a sonda Cytocell NÃO detectou alteração em 100% das 200 células analisadas.

Em relação ao *status* mutacional da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV) das células B neoplásicas, verificou-se que o resultado foi não mutado (U-LLC) (valor de referência como não mutado). Observou-se que a família IGHV apresentou-se IGHV4-39*01 / IGHD3-3*01 / IGHJ6*02 (rearranjo produtivo) e a similaridade da amostra teste a IGHV germinativa foi de 99.31%. A interpretação do rearranjo produtivo detectado é formado pelos segmentos VDJ, IGHV4-39*01 / IGHD3-3*01 / IGHJ6*02. O IGHV rearranjado tem uma homologia de 99.31% com os nucleotídeos da sequência germinativa IGHV4-39*01. De acordo com o valor de corte para cálculo de identidade com a configuração germinativa de 98%, que é usado para discriminar os casos de LLC mutados (M-LLC) dos casos não mutados (U-LLC), este caso pertence à categoria não mutado.

O quadro clínico apresentado pelo paciente, juntamente com os resultados dos exames realizados, proporcionou embasamento para a seleção do tratamento mais adequado. Com os avanços terapêuticos recentes, o foco da abordagem terapêutica da LLC tem passado por transformações significativas, especialmente com a introdução de inibidores da tirosina quinase Bruton, Venetoclax, e anticorpos monoclonais de última geração, como o Obinutuzumabe. Este último atua de forma específica no antígeno CD20 expresso na superfície de linfócitos pré-B e B-maduros, induzindo a citotoxicidade dependente do complemento e do anticorpo, culminando na morte celular. Apesar do uso do Obinutuzumabe na LLC ser relativamente recente, estudos clínicos, como o CLL 14, têm evidenciado melhorias na sobrevida livre de progressão em seis anos, ainda que acompanhadas por um discreto aumento no risco de neutropenia e infecções de graus ≥ 3 no grupo tratado¹⁴.

Um estudo de coorte investigou os efeitos do Obinutuzumabe em 38 pacientes, evidenciando uma rápida diminuição dos linfócitos, com reduções significativas nas células CD19, CD16, CD56 e natural killer. Foi observado também um aumento transitório das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, TNF- α e interferon- γ , principalmente após a primeira infusão, associado a reações de infusão como hipotensão e febre, bem como, à indução de citopenias. A plaquetopenia foi detectada em 65% dos pacientes, com maior gravidade em 21%, contudo, sem eventos hemorrágicos associados, e com resolução espontânea em todos os casos¹⁵.

Em suma, pacientes com alta carga tumoral apresentam uma maior predisposição à síndrome de lise tumoral, reações relacionadas à infusão, leucopenia e plaquetopenia,

especialmente após a primeira administração de Obinutuzumabe. Portanto, intervenções são necessárias para mitigar o efeito pró-inflamatório e a síndrome de lise tumoral, além de uma vigilância atenta para o desenvolvimento de citopenias¹⁵.

Todas as análises realizadas pela médica hematologista conduziram-na a prescrever o tratamento, consistindo em 6 ciclos de Obinutuzumabe e 12 ciclos de Venetoclax.

A recente progressão da doença, caracterizada pela duplicação do tempo de leucócitos reduzido, queda nos níveis de hemoglobina, aumento da desidrogenase láctica (LDH), sudorese e aumento progressivo da beta-2-microglobulina (b2M), levou à decisão de iniciar o tratamento prescrito. A b2M é uma proteína de baixo peso molecular associada às cadeias pesadas de proteínas do Complexo de Histocompatibilidade I (MHC I), presente na membrana de todas as células nucleadas, especialmente nos linfócitos. Devido ao seu tamanho reduzido, a b2M é capaz de atravessar a membrana glomerular, sendo quase completamente reabsorvida nos túbulos proximais¹⁶.

O tratamento consistiu em seis ciclos de Obinutuzumabe, também conhecido como GA101. A dosagem recomendada de Obinutuzumabe é de 1000 mg administrados nos dias 1-2 (100 mg + 900 mg), dia 8 e dia 15 do primeiro ciclo de tratamento de 28 dias, seguido por 1000 mg administrados apenas no dia 1 para cada ciclo de tratamento subsequente (ciclos 2 a 6). O Obinutuzumabe é formulado com os excipientes histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, Poloxamer 188 e água para injetáveis.

As características do medicamento com o nome de Obinutuzumabe (Gazyva® é o nome comercial) contém a substância ativa obinutuzumabe, apresentando-se em frasco-ampola de dose única com 40 mL, contém 1000 mg de Obinutuzumabe (25 mg/mL).

De maneira geral, Obinutuzumabe contém a substância ativa obinutuzumabe, que é um anticorpo monoclonal humanizado da subclasse IgG1 direcionado contra proteínas CD20 expressas em células B tumorigênicas e não-malignas. O anticorpo é produzido em células CHO através de tecnologia do DNA recombinante.

Em seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Obinutuzumabe, em associação com Clorambucil, é indicado no tratamento de pacientes adultos com LLC não tratados previamente e com comorbidades, tornando-os não elegíveis ao tratamento baseado em Fludarabina com dose completa.

O modo de administração do Obinutuzumabe deve ser por infusão intravenosa por meio de uma linha dedicada, em um ambiente onde meios de reanimação estejam imediatamente disponíveis e sob a supervisão rigorosa de um médico experiente. As infusões de Obinutuzumabe não devem ser administradas em injeção direta ou em bolus. Deve-se utilizar solução isotônica de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) como veículo de infusão.

A dosagem recomendada de Obinutuzumabe é de 1000 mg administrado nos dias 1-2 (100 + 900 mg), 8 e 15 do primeiro ciclo de tratamento, seguida de 1000 mg administradas apenas no dia 1 para cada ciclo de tratamento subsequente (Ciclos de 2 a 6). Cada ciclo de tratamento possui 28 dias de duração.

Devem ser retirados 40 mL do líquido concentrado de Obinutuzumabe do frasco para diluição em bolsa de infusão de cloreto de polivinila (PVC) ou de poliolefina não PVC contendo solução estéril e não-pirogênica de cloreto de sódio 0,9%.

O mecanismo de ação do Obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1 e produzido por glicoengenharia. É especificamente direcionado à alça extracelular do antígeno transmembrana CD20 na superfície de linfócitos pré-B e B maduros não malignos e malignos, mas não sobre células-tronco hematopoiéticas, células pro-B, plasmócitos normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc de Gazyva® (obinutuzumabe) resulta em maior afinidade por receptores FcγRIII sobre células imunoefetoras, como células NK (Natural Killer) e macrófagos e monócitos em comparação com anticorpos não produzidos por glicoengenharia¹⁷.

Em estudos não clínicos, Obinutuzumabe induz morte celular direta e é mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA) por meio do recrutamento de células imunoefetoras positivas FcγRIII. Além disso, apresenta baixo grau de citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Em modelos animais, induz depleção potente de células B com eficácia antitumoral. Em comparação com anticorpos CD20 Tipo I, obinutuzumabe, um anticorpo Tipo II, é caracterizado por uma indução aumentada de morte celular direta com redução concomitante de CDC, como consequência da glicoengenharia. Isso se traduz em depleção de células B e eficácia antitumoral superiores em modelos animais¹⁸.

O Venetoclax é uma pequena molécula que inibe seletivamente a proteína antiapoptótica BCL-2. A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. Venetoclax se liga diretamente ao canal de ligação BH3 da BCL-2, libertando proteínas pro-apoptóticas, ativando a caspase e a morte celular programada. Em estudos não clínicos, Venetoclax demonstrou atividade citotóxica em uma grande variedade de malignidades de células B e outras doenças malignas hematológicas⁷.

A dose inicial de Venetoclax comprimidos revestidos é de 20 mg (dois comprimidos de 10 mg), uma vez ao dia, por sete dias (Semana 01). A dose de Venetoclax deve ser administrada de acordo com o escalonamento de dose semanal durante o primeiro mês de tratamento, até uma dose diária recomendada de manutenção de 400 mg (quatro

comprimidos de 100 mg) a partir da Semana 05, conforme apresentado na tabela a seguir. O escalonamento de dose em cinco semanas, no primeiro mês de tratamento, é desenhado para reduzir gradualmente a carga tumoral (diminuição do volume) e o risco da Síndrome de Lise Tumoral (SLT).

Tabela 02. Escalonamento de Dose durante o primeiro mês de tratamento com Venetoclax

Semana	Dose diária de Venetoclax
01	20 mg (02 comprimidos de 10 mg)
02	50 mg (01 comprimidos de 50 mg)
03	100 mg (01 comprimidos de 100 mg)
04	200 mg (02 comprimidos de 100 mg)
A partir da Semana 05	400 mg (02 comprimidos de 100 mg)

Deste modo, o tratamento definido foi de 6 ciclos (6 meses) com Obinutuzumabe e 12 ciclos (12 meses) de Venetoclax com o início em abril de 2023.

Definindo o tratamento, após os encaminhamentos administrativos, e todos os exames iniciais para o início da quimioterapia, no dia 06 de abril de 2023, foram iniciados os procedimentos.

No dia 06 de abril de 2023, duas horas após o início, ocorreu reação adversa, com o paciente tendo febre e alteração na pressão arterial e a infusão do Obinutuzumabe foi interrompida. A infusão estava sendo realizada no Centro Oncológico da Unimed, em Maringá-PR, e o paciente foi transferido para a UTI do Hospital da Unimed, também em Maringá-PR, na tarde do dia 06/04/2023. Tal medida foi tomada com o internamento do paciente na UTI, pela disponibilidade dos equipamentos necessários para o acompanhamento das possíveis reações adversas que poderiam vir a ocorrer. O dia 07/04/2023 seria feriado e o Centro Oncológico estaria fechado. Mas o paciente estava consciente e bem.

No dia 07/04/2023, pela manhã, o paciente estava na unidade de terapia intensiva (UTI), e teve novamente início dos procedimentos pré-quimioterápicos. Às 12:10hs, iniciou-se a infusão do Obinutuzumabe, com o aumento gradativo das doses. Às 16:40 hs foi finalizada a infusão e o paciente estava sem febre e sem sua pressão arterial alterada e teve alta hospitalar.

No dia 12/04/2023, o paciente foi ao Centro Oncológico da Unimed coletar sangue para fazer um hemograma, no qual os leucócitos estavam com $4.800/\text{mm}^3$ de sangue, pois

no dia 13/04/2023 o paciente seria submetido à segunda dose do I ciclo de Obinutuzumabe. Observa-se que a prescrição deste tratamento feita pela hematologista do paciente foi adequada pelo fato de sair de um valor de 263.390 leucócitos/mm³ de sangue para 4.800 leucócitos/mm³ de sangue.

No dia 20/04/2023, foi ministrada a terceira dose (Ciclo I) do Obinutuzumabe, iniciado às 8:30hs com os medicamentos pré-quimioterápicos. Às 10:00hs foi iniciado o Obinutuzumabe. O paciente apresentava uma pressão arterial 110/70 (normal), realizou sua alimentação de maneira normal, estava sem febre. A pressão arterial, após o início, chegou a diminuir até 100:65. Às 14:45hs horas, quando terminou a aplicação do Obinutuzumabe, a pressão arterial estava em 119/71. O paciente foi para sua casa.

No dia 27/04/2023 (22º dia (CD22) do tratamento) o paciente iniciou o outro medicamento Venetoclax (cápsulas via oral) com a dosagem de 20 mg, conforme Tabela 02. Antes do início da ingestão do medicamento, foi coletado sangue para fazer hemograma e 8 hs após a primeira dose do Venetoclax e 24 hs depois da ingestão. A recomendação foi para o paciente fazer ingestão de bastante água.

A programação do Venetoclax está detalhada na Tabela 03 e foi monitorada durante todo o período com hemograma periódico.

Em 04/05/2023, foi realizado o II Ciclo de Obinutuzumabe. Além do Obinutuzumabe que foi administrado via intravenosa, neste dia foi aumentada a dosagem do Venetoclax de 20 mg/dia para 50 mg/dia. Foi recomendado ao paciente a ingestão de pelo menos 2000 mL de água por dia, para evitar a síndrome da lise tumoral (SLT).

A SLT é uma emergência oncológica caracterizada por anormalidades eletrolíticas e metabólicas que podem ocorrer após o início do tratamento contra o câncer ou espontaneamente. É causada pela ruptura rápida de um grande número de células cancerígenas e pela liberação subsequente de grande conteúdo intracelular (potássio, fosfato, ácidos nucleicos) na corrente sanguínea, o que sobrecarrega os mecanismos homeostáticos normais, resultando em hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e/ou hipocalcemia¹⁹.

A SLT está mais comumente associada a neoplasias hematológicas altamente proliferativas, volumosas e quimiossensíveis. A LLC é uma neoplasia hematológica.

Durante o tratamento o paciente submeteu-se a hemogramas periódicos para acompanhamento de suas funções fisiológicas.

Em 18/05/2023, o hemograma do paciente apresentou resultados muito bons, com valores de 6.000 leucócitos/mm³ de sangue.

Tabela 03. Programação da prescrição do Venetoclax no período de 27/04/2023 a 25/04/2024, com 12 ciclos.

Período	Dosagem Venetoclax	Ciclos	Caixa	Número de Comprimidos
27/04/2023 a 03/05/2023	20 mg	I	1	7
04/05/2023 a 10/05/2023	50 mg	I	1	7
11/05/2023 a 17/05/2023	100 mg	I	1	7
18/05/2023 a 24/05/2023	200 mg	I	1	7
25/05/2023 a 23/06/2023	400 mg	II	2	120
24/06/2023 a 23/07/2023	400 mg	III	3	120
24/07/2023 a 26/07/2023	400 mg	IV	4	12
27/07/2023 a 02/08/2023	suspensão			
03/08/2023 a 29/08/2023	400 mg	IV	4	108
30/08/2023 a 28/09/2023	400 mg	V	5	120
29/09/2023 a 28/10/2023	400 mg	VI	6	120
29/10/2023 a 27/11/2023	400 mg	VII	7	120
28/11/2023 a 27/12/2023	400 mg	VIII	8	120
28/12/2023 a 26/01/2024	400 mg	IX	9	120
27/01/2024 a 25/02/2024	400 mg	X	10	120
26/02/2024 a 26/03/2024	400 mg	XI	11	120
27/03/2024 a 25/04/2024	400 mg	XII	12	120
25/04/2024	finalização dos 12 ciclos			1348

Em 26/05/2023, a médica hematologista analisou os exames laboratoriais e avaliou fisicamente o paciente e concluiu que está tudo indo muito bem e o tratamento está sendo positivo.

Pode-se observar que os leucócitos (primeira linha após a data) mostram que os mesmos estão dentro da normalidade (Tabela 01). Em 31/05/2023 o paciente realizou hemograma, pois no dia 01/06/2023 foi realizado o III Ciclo de Obinutuzumabe. Quando foi realizado o IV Ciclo de Obinutuzumabe, no Centro de Oncologia da Unimed, o paciente no

dia anterior, 28/06/2023, realizou um hemograma e todos os resultados estavam dentro da normalidade.

Em 12/07/2023, o paciente teve consulta médica com a hematologista, para analisar os hemogramas do paciente e ela afirmou que o tratamento está sendo muito bom para a LLC, sem alterar outras funções do organismo. A médica também informou que a conduta do tratamento seguirá o planejamento inicial, com seis ciclos de Obinutuzumabe (quimioterapia via intravenosa) e 12 ciclos de Venetoclax (comprimidos via oral).

Em 27/07/2023, o paciente foi submetido ao V Ciclo do Obinutuzumabe, realizado no Centro de Oncologia da Unimed.

O V Ciclo de Obinutuzumabe foi realizado e tudo correu muito bem. Na véspera de cada ciclo, o paciente realizou hemogramas para avaliar suas condições fisiológicas. Os resultados estavam todos muito bons, com uma exceção, as plaquetas. O paciente apresentou uma plaquetopenia (89.000) e precisou tomar cuidado em relação a coagulação sanguínea, pois a mesma estava prejudicada. A médica hematologista suspendeu por 7 dias a ingestão do Venetoclax, no período de 27/07/ a 02/08/2023.

Em 02/08/2023, o hemograma do paciente apresentou resultados positivos quanto ao número de plaquetas que se elevaram para 179.000. O normal deve estar acima de 150.000 plaquetas (Naoum & Naoum, 2008). Ainda em agosto, em mais dois hemogramas realizados nos dias 23 e 30, os leucócitos estavam em 5.300 e 5.500 (/mm³ de sangue) respectivamente, em nível normal. Foi retomada a medicação com 400 mg Venetoclax.

O VI Ciclo de Obinutuzumabe, o último dentro da programação de seis ciclos, foi realizado em 24 de agosto de 2023. A continuidade do tratamento a partir deste último ciclo de Obinutuzumabe foi o uso de 400 mg de Venetoclax, com doze ciclos. Em 30/08 iniciou-se o V Ciclo de Venetoclax.

Em 07 de agosto de 2023, o paciente teve consulta com o hematologista para avaliar o efeito da aplicação final do Obinutuzumabe (monoclonal) que atuou junto com o Venetoclax para a redução dos leucócitos a um nível de normalidade. Com os resultados apresentados pelo hemograma realizado ficou definida a continuidade da prescrição inicial.

Em janeiro de 2024, em hemograma realizado, os leucócitos estavam em 5.100(/mm³ de sangue), mantendo-se dentro de níveis normais¹³.

O tratamento com a utilização de Venetoclax estava se desenvolvendo muito bem durante os ciclos para completar a prescrição inicial de 12 ciclos. O término do tratamento ocorreu no dia 26 de abril de 2024.

Pode-se afirmar que este caso de tratamento da LLC com o uso de Obinutuzumabe e Venetoclax foi um sucesso, pois no início do tratamento o número de leucócitos estava com 263.390 (Leucócitos/mm³ de sangue) (18/01/2023) e no final do tratamento o número de

leucócitos estava em 5.880 (Leucócitos/mm³ de sangue) (04/05/2024).

Ao longo de todo o período do tratamento, o paciente apresentou todas as suas condições fisiológicas muito boas e os hemogramas realizados para acompanhamento confirmam essa condição, assim como as condições orgânicas apresentadas pelo paciente.

Ainda temos de ressaltar que os sintomas e a morbidade relacionados à LLC relacionados à idade avançada no momento do diagnóstico prejudicam o bem-estar dos pacientes idosos. Portanto, é essencial adequar o tratamento de acordo com as características geriátricas e almejar uma melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) como objetivo primário do tratamento.

No estudo de van der Straten *et al.*, (2023)²⁰, os 12 ciclos de Venetoclax de duração fixa mais Obinutuzumab (Ven-O) demonstraram ser eficazes e toleráveis em pacientes com LLC inaptos (n = 67) com FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab). No entanto, a exposição prolongada ao Venetoclax como tratamento de consolidação levou a um aumento da toxicidade com efeito limitado na doença residual mínima. Para avaliar o impacto da avaliação geriátrica nos resultados do tratamento e na QVRS dos pacientes, resultados relatados pelo paciente (PROs), incluindo função, depressão, cognição, nutrição, desempenho físico, parâmetros musculares, Comorbidades, e a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Os questionários Cancer C30 e CLL17 foram avaliados. No início do estudo, as deficiências geriátricas estavam presentes em >90% dos pacientes e ≥2 deficiências presentes em 60% dos pacientes previam toxicidade não hematológica de grau ≥3. Durante o tratamento, o número de deficiências geriátricas diminuiu significativamente e foram alcançadas melhorias clinicamente relevantes nas subescalas de QVRS para o estado de saúde global, funcionamento físico, desempenho de papéis, funcionamento emocional, fadiga, dispneia, condição física ou fadiga, e preocupações ou medos relacionados com a saúde e funcionando. Estas melhorias foram comparáveis em pacientes que receberam consolidação de Venetoclax e em pacientes nos quais o tratamento pôde ser descontinuado na maior parte. Coletivamente, o Ven-O de duração fixa na linha de frente melhora os PROs gerais em pacientes mais velhos e inaptos com LLC, com e sem deficiências geriátricas.

Embora o tratamento com Venetoclax possa resultar em altas taxas de remissão duradoura, a recaída tem sido amplamente observada, indicando o surgimento de resistência aos medicamentos. A mutação G101V em BCL-2 é frequentemente observada em pacientes que recidivaram tratados com Venetoclax e é suficiente para conferir resistência ao Venetoclax ao interferir na ligação do composto. Portanto, é urgentemente necessário o desenvolvimento de inibidores BCL-2 de próxima geração para superar a resistência aos medicamentos.

Deste modo, LIU *et al.*, (2024)²¹ descobriram que o Sonrotoclax, um inibidor potente e seletivo de BCL-2, demonstra atividade citotóxica mais forte em várias células cancerígenas hematológicas e uma inibição mais profunda do crescimento tumoral em múltiplos modelos de tumor hematológico do que o Venetoclax. Notavelmente, o Sonrotoclax inibe eficazmente as variantes BCL-2 resistentes ao Venetoclax, como o G101V. As estruturas cristalinas do tipo selvagem BCL-2 / BCL-2 G101V em complexo com Sonrotoclax revelaram que Sonrotoclax adota um novo modo de ligação dentro da bolsa P2 de BCL-2 e poderia explicar por que sonrotoclax mantém uma potência mais forte do que Venetoclax contra o mutante G101V. Em resumo, o Sonrotoclax surge como um potencial inibidor de BCL-2 de segunda geração para o tratamento de malignidades hematológicas com potencial para superar a resistência ao Venetoclax induzida pela mutação BCL-2. Sonrotoclax está atualmente sob investigação em vários ensaios clínicos. Em conclusão, Sonrotoclax é um inibidor promissor de BCL-2 de próxima geração que é eficaz contra WT BCL-2 e vários mutantes. Tem potencial para tratar pacientes sem tratamento prévio, bem como aqueles resistentes ao Venetoclax devido a mutações BCL-2. Além disso, a combinação de Sonrotoclax com outros medicamentos anticâncer que utilizam diferentes mecanismos de ação apresenta um cenário terapêutico para malignidades hematológicas.

Do *et al.*, (2023)²² em estudo da eficácia de Venetoclax mais Obinutuzumabe (VenO) em comparação com Clorambucil mais Obinutuzumabe (ClbO) para pacientes adultos virgens de tratamento com LLC com condições médicas coexistentes foi investigada em CLL14 (NCT02242942) e o objetivo foi avaliar a relação custo-efetividade do VenO versus ClbO para esses pacientes a partir de uma perspectiva da sociedade holandesa. Este estudo demonstrou que o VenO é dominante sobre o ClbO em pacientes adultos virgens de tratamento com LLC e os resultados foram robustos conforme testados por meio de análises de sensibilidade e de cenário. Além disso, as análises do VOI confirmaram que a base de evidências atual é forte o suficiente para gerar resultados confiáveis. No entanto, novas pesquisas baseadas em dados do mundo real ou um período de acompanhamento mais longo, poderiam contribuir ainda mais para a robustez das conclusões do presente estudo.

A consolidação com o tratamento de 12 ciclos com Venetoclax aumenta a duração dos efeitos secundários conhecidos e não evita a perda de resposta residual mínima à doença e o subsequente risco de recidiva da doença²³.

Dois anos após a interrupção do tratamento, Venetoclax mais Obinutuzumabe continua a melhorar significativamente a sobrevida da progressão em comparação com Clorambucil mais Obinutuzumabe, proporcionando assim uma opção de tratamento de duração limitada para pacientes com LLC não tratada anteriormente¹⁴.

Considerações Finais

A combinação de Obinutuzumabe (com seis ciclos) e Venetoclax (com doze ciclos) representa uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com LLC, sendo este o caso aqui descrito. Tem grande potencial de induzir respostas eficazes e duradouras. Mas a avaliação deve ser contínua, pois algumas intercorrências já estão sendo descritas e precisam ser analisadas com parcimônia.

Ressaltamos ainda a importância desse estudo, pois visa divulgar e contribuir para o corpo crescente de evidências sobre o uso desses agentes em combinação e seu papel no tratamento da LLC, fornecendo à população conhecimento e cuidado à saúde.

Agradecimentos

A toda a equipe do Centro de Oncologia Unimed Maringá, onde foi realizado o tratamento.

Referências bibliográficas

¹Instituto Nacional do Câncer - Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

²Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília: COINTEC 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/sociedade/20230428_ReSoc_404_Rituximabe_LLC.pdf

³Bosch F, Dalla-Favera R. Genetics of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J*. 2021;7(4):259-265. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000538.

⁴Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. *JAMA*. 2023;329(11):918-932. DOI: 10.1001/jama.2023.1946.

⁵Crassini K, Stevenson WS, Mulligan SP, Best OG. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2019;186(5):668-684. DOI: 10.1111/bjh.16102.

⁶Sampath D, Herter S, Herting F, Ingalla E, Nannini M, Bacac M, Fairbrother WJ, Klein C. Combination of the glycoengineered Type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) and The novel Bcl-2 selective Inhibitor GDC-0199 Results in superior In Vitro and In Vivo Anti-tumor activity in models Of B-Cell Malignancies. *Blood*. 2013;122(21):4412. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4412.4412>

⁷Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(4):216-223. DOI: 10.1016/j.clml.2020.10.012.

⁸Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, Wierda WG, Kipps TJ, Khaw SL, Carney DA, He SZ, Huang DCS, Xiong H, Cui Y, Busman TA, McKeegan EM, Krivoshik AP, Enschede SH, Humerickhouse R. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2

inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):488-96. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7898

⁹Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Verdugo M, Enschede SH, Cerri E, Humerickhouse R, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768-778. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5.

¹⁰Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Brown JR, Gressick L, Wong S, Dunbar M, Zhu M, Desai MB, Cerri E, Heitner Enschede S, Humerickhouse RA, Wierda WG, Seymour JF. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257

¹¹Avenarius MR, Huang Y, Hyak J, Byrd JC, Bhat SA, Grever M, Kittai AS, Rogers KA, Jones D, Zhao W, Heerema NA, Abruzzo LV, Woyach J, Miller CR. Refining prognosis in chronic lymphocytic leukemia with normal Fluorescence in situ hybridization results. *Hematol Oncol.* 2023;41(4):771-775. DOI: 10.1002/hon.3134.

¹²Abramenko IV, Bilous NI, Chumak AA, Dyagil IS, Martina ZV. Analysis of immunoglobulin heavy variable chain rearrangement in chronic lymphocytic leukemia patients among Chernobyl clean-up workers. *Exp Oncol.* 2020;42(3):172-177. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14839.

¹³Naoum PC, Naoum FA. *Hematologia Laboratorial-Eritrócitos 2ª Edição.* 2008. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia.

¹⁴Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-1200. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.

¹⁵Oliveira SLBG, Gallotti ASH, Neri ERM, Júnior JPB, Gonçalves CE, Arce IL, Figueiredo VLP. Obinutuzumabe induz importante queda da leucometria após primeira infusão em portadores de leucemia linfocítica crônica. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2023;45:S175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.383>.

¹⁶Nasnas P, Cerchione C, Musuraca G, Martinelli G, Ferrajoli A. How I Manage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematol Rep.* 2023;15(3):454-464. DOI: 10.3390/hematolrep15030047.

¹⁷Amitai I, Gafter-Gvili A, Shargian-Alon L, Raanani P, Gurion R. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2021;39(2):215-22.1. DOI: 10.1002/hon.2828.

¹⁸Marinov AD, Wang H, Bastacky SI, van Puijenbroek E, Schindler T, Speziale D, Perro M, Klein C, Nickerson KM, Shlomchik MJ. The Type II Anti-CD20 Antibody Obinutuzumab (GA101) Is More Effective Than Rituximab at Depleting B Cells and Treating Disease in a Murine Lupus Model. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):826-836. DOI: 10.1002/art.41608.

¹⁹Barbar T, Jaffer Sathick I. Tumor Lysis Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(5):438-446.e1. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.09.007.

²⁰van der Straten L, Stege CAM, Kersting S, Nasserinejad K, Dubois J, Dobber JA, Mellink CHM, van der Kevie-Kersemaekers AF, Evers LM, de Boer F, Koene HR, Schreurs J, van der Klift M, Velders GA, van der Spek E, van der Straaten HM, Hoogendoorn M, van Gelder M, Posthuma EFM, Visser HPJ, Houtenbos I, Idink CAM, Issa DE, Dompeling EC, van Zaanen HCT, Veelken JH, Levenga H, Tick LW, Terpstra WE, Tonino SH, Westerweel PE, Langerak AW, Kater AP, Levin MD. Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves quality of life and geriatric impairments in FCR-unfit patients with CLL. *Blood.* 2023;142(13):1131-1142. DOI: 10.1182/blood.2023020195.

²¹Liu J, Li S, Wang Q, Feng Y, Xing H, Yang X, Guo Y, Guo Y, Sun H, Liu X, Yang S, Mei Z, Zhu Y, Cheng Z, Chen S, Xu M, Zhang W, Wan N, Wang J, Ma Y, Zhang S, Luan X, Xu A, Li L, Wang H, Yang X, Hong Y, Xue H, Yuan X, Hu N, Song X, Wang Z, Liu X, Wang L, Liu Y. Sonrotoclax overcomes BCL2 G101V mutation-induced venetoclax resistance in preclinical models of hematologic malignancy. *Blood.* 2024;143(18):1825-1836. DOI: 10.1182/blood.2023019706.

²²Do N, Thielen FW. Cost-Effectiveness of Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: An Extended Societal View. *Value Health.* 2023;26(4):477-486. DOI: 10.1016/j.jval.2022.11.002.

²³Kersting S, Dubois J, Nasserinejad K, Dobber JA, Mellink C, van der Kevie-Kersemaekers AF, Evers LM, de Boer F, Koene HR, Schreurs J, van der Klift M, Velders GA, van der Spek E, van der Straaten HM, Hoogendoorn M, van Gelder M, Posthuma EFM, Visser HPJ, Houtenbos I, Idink CAM, Issa DE, Dompeling EC, van Zaanen HCT, Veelken H, Levenga H, Tick LW, Terpstra WE, Tonino SH, Boyer M, Mobasher M, Levin MD, Kater AP; HOVON CLL study group. Venetoclax consolidation after fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (HOVON 139/GiVe): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, randomised, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(3):e190-e199. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00034-5.

ANEXOS

DATA	11/05/2023	03/05/2023	28/04/2023	27/04/2023	27/04/2023	19/04/2023	12/04/2023
LEUCOGRAMA (Valor de Referência):							
Leucócitos (4.000 - 10.000 /uL)	4800	3700	3700	4700	4000	5700	4800
Segmentados(40 - 80 % 2.000 - 7.000 /uL)	45,8 %	38,2 %	44,4 %	40,7 %	43,6 %	84,7 %	74,9 %
Eosinófilos (1 - 6 % 20 - 500 /uL)	0,4 %	0,9 %	1,1 %	0,9 %	1,0 %	0,4 %	1,4 %
Basófilos (<1 - 2 % 20 - 100 /uL)	0,3 %	0,4 %	1,1 %	0,6 %	0,7 %	0,6 %	0,4 %
Linfócitos (20 - 40 % 1.000 - 3.000 /uL)	45,9 %	52,3 %	44,6 %	49,8 %	46,5 %	11,3 %	19,6 %
Linfócitos Reativos: (0 0)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Monócitos (2 - 10 % 200 - 1.000 /uL)	7,6 %	8,2 %	8,8 %	8,0 %	8,2 %	3,0 %	3,7 %
Blastos	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Plaquetas: (150.000 - 400.000 /uL)	226000	246000	289000	319000	292000	278000	278000
Observações: Anisocitose discreta							
ERITROGRAMA Valor de Referência:							
Hemácias(4,5 - 5,5 x 10 ¹² /L)	4,26 x 10 ¹² /L	3,94 x 10 ¹² /L	4,15 x 10 ¹² /L	3,92 x 10 ¹² /L	4,00 x 10 ¹² /L	3,92 x 10 ¹² /L	4,38 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (13 - 17 g/dL)	12,4	11,7	12	11,6	11,8	11,4	13,1
Hematócrito (40 - 50 %)	37,9	34,6	36,1	33,8	34,9	34,4	37,8
VCM (83 - 101 fL)	89	88	87	86	87	88	86
HCM (27 - 32 pg)	29	30	29	30	30	29	30
CHCM (31,5 - 34,5 g/dL)	32,7	33,8	33,2	34,3	33,8	33,1	34,7
RDW (11,6 - 14 %)	16,3	16,2	16,1	15,6	15,8	15,4	15,7
Creatina (0,7 a 1,2 mg/dL)	1,3	1,3	1,2	1,5	1,3	1,3	1,4
Ácido Úrico (3,4 a 7,0 mg/dL)	5,4	5	5,4	5,6	5,1	5,1	5,1
Fósforo (2,5 a 4,5 mg/dL)	3,7	2,6	2,7	3,7	2,8	2,8	2,8
Sódio (136 a 146 mmol/L)	136	140	137	138	135	135	135
Potássio (3,5 a 5,1 mmol/L)	4,2	4,1	4,1	4,1	4,3	4,3	4,3
Cálcio Iônico (4,00 a 5,40 mg/dL)	4,49	4,41	4,69	4,65	4,64	4,64	4,64
Calcio Ionizado (1,05 a 1,30 mmol/L)							

DATA	23/08/2023	02/08/2023	26/07/2023	04/07/2023	28/06/2023	31/05/2023	18/05/2023
LEUCOGRAMA (Valor de Referência):							
Leucócitos (4.000 - 10.000 /uL)	5300	5800	5600	5630	3700	5300	6000
Segmentados(40 - 80 % 2.000 - 7.000 /uL)	59,8 %	46,7 %	62,7 %	34	1.914	1900	3600
Eosinófilos (1 - 6 % 20 - 500 /uL)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1	00	0,0 %	0
Basófilos (<1 - 2 % 20 - 100 /uL)	0,1 %	0,5 %	0,6 %	1	00	0,6 %	0
Linfócitos (20 - 40 % 1.000 - 3.000 /uL)	33,7 %	47,4 %	31,1 %	59	3.322	1600	2000
Linfócitos Reativos: (0 0)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0	0,0 %	2,0 %	106
Monócitos (2 - 10 % 200 - 1.000 /uL)	6,4 %	5,4 %	5,6 %	5	282	200	400
Blastos	0,0 %	0,0 %	0,0 %		0,0 %	0,0 %	0,0 %
Plaquetas: (150.000 - 400.000 /uL)	239000	179000	89000	315.000 /uL	254000	188000	223000
Observações: Anisocitose discreta							
ERITROGRAMA Valor de Referência:							
Hemácias(4,5 - 5,5 x 10 ¹² /L)	4,75 x 10 ¹² /L	5,09 x 10 ¹² /L	4,84 x 10 ¹² /L	4,26 x 10 ¹² /pL	4,83 x 10 ¹² /L	4,83 x 10 ¹² /L	4,37 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (13 - 17 g/dL)	14,4	15,1	14,3	12	14,5	14,5	13
Hematócrito (40 - 50 %)	42,6	44,8	42,7	42,4	42,8	42,8	39
VCM (83 - 101 fL)	89,7	88	88	100	89	89	89
HCM (27 - 32 pg)	30,3	30	30	29	30	30	30
CHCM (31,5 - 34,5 g/dL)	33,8	33,7	33,5	29	33,9	33,9	33,3
RDW (11,6 - 14 %)	16,9	15,8	15,6	15,6	15,4	15,4	16,4
Creatina (0,7 a 1,2 mg/dL)	1,31	1,24	1,25	1,14	1,27		1,3
Ácido Úrico (3,4 a 7,0 mg/dL)				6,1			5,3
Fósforo (2,5 a 4,5 mg/dL)							3,5
Sódio (136 a 146 mmol/L)				139,4			138
Potássio (3,5 a 5,1 mmol/L)				4,18			3,8
Cálcio Iônico (4,00 a 5,40 mg/dL)							4,18
Calcio Ionizado (1,05 a 1,30 mmol/L)				1,19			
Transaminase oxalacética - TGO (Aspartato amino transferase) (15 a 40 U/L)				21			
Transaminase pirúvica - TGP (Alanina amino transferase) (10 a 49 U/L)				33			
Gama-Glutamil Transferase (Inferior a 73 U/L)				15			
Bilirrubinas Total, Direta e Indireta							
Bilirrubina Total (de 0,3 a 1,2 mg/dL)				0,9			
Bilirrubina Direta (Inferior a 0,20 mg/dL)				0,26			
Bilirrubina Indireta (de 0,1 a 1,0 mg/dL)				0,7			
IgA - Imunoglobulina A (70,0 a 400,0 mg/dL)				32,9			
IgG - Imunoglobulina G (700,0 a 1600,0 mg/dL)				1309			
IgM - Imunoglobulina M (40,0 a 230,0 mg/dL)				26,6			

Anexo I. Hemogramas para acompanhamento das funções do paciente.

DATA	27/04/2023	19/04/2023	12/04/2023	18/01/2023
LEUCOGRAMA (Valor de Referência):				
Leucócitos (4.000 - 10.000 /uL)	4000	5700	4800	263390
Segmentados (40 - 80 % 2.000 - 7.000 /uL)	43,6 %	84,7 %	3600	5
Eosinófilos (1 - 6 % 20 - 500 /uL)	1,0 %	0	100	1
Bastófilos (<1 - 2 % 40 - 1.000 /uL)	0,7 %	0	0	1
Linfócitos (20 - 40 % 1.000 - 3.000 /uL)	46,5 %	11,3 %	900	84
Linfócitos Reativos: (0-0)	0,0 %	0	0	221.248
Monócitos (2 - 10 % 200 - 1.000 /uL)	8,2 %	3,0 %	200	0
Plaquetas (150.000 - 400.000 /uL)	0,0 %	0,0 %	0	4
Observações: Anisocitose discreta	292000	278000	278000	200.000 /uL
ERITROGRAMA Valor de Referência:				
Hemácias (4,5 - 5,5 x 10 ¹² /L)	4,00 x 10 ¹² /L	3,92 x 10 ¹² /L	4,38 x 10 ¹² /L	4,26 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (13 - 17 g/dL)	11,8	11,4	13,1	12
Hematócrito (40 - 50 %)	34,9	34,4	37,8	42,4
VCM (83 - 101 fl)	87	88	86	100
HCM (27 - 32 pg)	30	29	30	29
CHCM (31,5 - 34,5 g/dL)	33,8	33,1	34,7	29
RDW (11,6 - 14 %)	15,8	15,4	15,7	15,6
Creatina (0,7 a 1,2 mg/dL)	1,3	1,3	1,4	1,39
Ácido Úrico (3,4 a 7,0 mg/dL)	5,1	5,1	5,1	10,8
Fósforo (2,5 a 4,5 mg/dL)	2,8	2,8	2,8	2,8
Sódio (136 a 146 mmol/L)	135	135	135	135
Potássio (3,5 a 5,1 mmol/L)	4,3	4,3	4,3	4,3
Cálcio Iônico (4,00 a 5,40 mg/dL)	4,64	4,64	4,64	4,64
Calcio Ionizado (1,05 a 1,30 mmol/L)				
Transaminase oxalacética - TGO (Aspartato amino transferase) (15 a 40 U/L)				
Transaminase pirúvica - TGP (Alanina amino transferase) (10 a 49 U/L)				
Gama-Glutamil Transferase (Inferior a 73 U/L)				
Bilirrubinas Total, Direta e Indireta				
Bilirrubina Total (de 0,3 a 1,2 mg/dL)				
Bilirrubina Direta (Inferior a 0,20 mg/dL)				
Bilirrubina Indireta (de 0,1 a 1,0 mg/dL)				
IgA - Imunoglobulina A (70,0 a 400,0 mg/dL)				
IgG - Imunoglobulina G (700,0 a 1600,0 mg/dL)				
IgM - Imunoglobulina M (40,0 a 230,0 mg/dL)				
Calcio (8,8 a 10,6 mg/dL)				
Fosfatase Alcalina - FAL (30 a 120 U/L)				
TSH - Hormônio Tireostimulante (0,38 a 5,33 uIU/mL)				
Vitamina D (25 Hidroxi) (20 a 60 ng/mL)				
PTH 1 - Paratormônio (12 a 88 pg/mL)				

DATA	31/05/2023	18/05/2023	11/05/2023	03/05/2023	28/04/2023	27/04/2023	27/04/2023
LEUCOGRAMA (Valor de Referência):							
Leucócitos (4.000 - 10.000 /uL)	5300	6000	4800	3700	3700	4700	4000
Segmentados (40 - 80 % 2.000 - 7.000 /uL)	39,0 %	58,9 %	45,8 %	2200	38,2 %	1500	44,4 %
Eosinófilos (1 - 6 % 20 - 500 /uL)	0,0 %	0,2 %	0,4 %	0	0,9 %	0	0,9 %
Bastófilos (<1 - 2 % 40 - 1.000 /uL)	0,6 %	0	0,3 %	0	0,4 %	0	1,1 %
Linfócitos (20 - 40 % 1.000 - 3.000 /uL)	46,0 %	24,38 %	33,7 %	2000	52,3 %	1900	44,6 %
Linfócitos Reativos: (0-0)	2,0 %	106	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Monócitos (2 - 10 % 200 - 1.000 /uL)	12,0 %	636	7,0 %	400	7,6 %	300	8,8 %
Plaquetas (150.000 - 400.000 /uL)	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Observações: Anisocitose discreta	188000	223000	226000	246000	289000	319000	292000
ERITROGRAMA Valor de Referência:							
Hemácias (4,5 - 5,5 x 10 ¹² /L)	4,83 x 10 ¹² /L	4,37 x 10 ¹² /L	4,26 x 10 ¹² /L	3,94 x 10 ¹² /L	4,15 x 10 ¹² /L	3,92 x 10 ¹² /L	4,00 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (13 - 17 g/dL)	14,5	13	12,4	11,7	12	11,6	11,8
Hematócrito (40 - 50 %)	42,8	39	37,9	34,6	36,1	33,8	34,9
VCM (83 - 101 fl)	88	88	88	88	87	86	87
HCM (27 - 32 pg)	30	30	29	30	29	30	30
CHCM (31,5 - 34,5 g/dL)	33,9	33,3	32,7	33,8	33,2	34,3	33,8
RDW (11,6 - 14 %)	15,4	16,4	16,3	16,3	16,1	16,3	15,8
Creatina (0,7 a 1,2 mg/dL)			1,3	1,3	1,3	1,2	1,3
Ácido Úrico (3,4 a 7,0 mg/dL)			5,3	5,4	5	5,4	5,1
Fósforo (2,5 a 4,5 mg/dL)			3,5	3,7	2,6	2,7	2,8
Sódio (136 a 146 mmol/L)			138	136	140	138	135
Potássio (3,5 a 5,1 mmol/L)			3,8	3,8	4,1	4,1	4,3
Cálcio Iônico (4,00 a 5,40 mg/dL)			4,38	4,49	4,42	4,69	4,64
Calcio Ionizado (1,05 a 1,30 mmol/L)							
Transaminase oxalacética - TGO (Aspartato amino transferase) (15 a 40 U/L)							
Transaminase pirúvica - TGP (Alanina amino transferase) (10 a 49 U/L)							
Gama-Glutamil Transferase (Inferior a 73 U/L)							
Bilirrubinas Total, Direta e Indireta							
Bilirrubina Total (de 0,3 a 1,2 mg/dL)							
Bilirrubina Direta (Inferior a 0,20 mg/dL)							
Bilirrubina Indireta (de 0,1 a 1,0 mg/dL)							
IgA - Imunoglobulina A (70,0 a 400,0 mg/dL)							
IgG - Imunoglobulina G (700,0 a 1600,0 mg/dL)							
IgM - Imunoglobulina M (40,0 a 230,0 mg/dL)							
Calcio (8,8 a 10,6 mg/dL)							
Fosfatase Alcalina - FAL (30 a 120 U/L)							
TSH - Hormônio Tireostimulante (0,38 a 5,33 uIU/mL)							
Vitamina D (25 Hidroxi) (20 a 60 ng/mL)							
PTH 1 - Paratormônio (12 a 88 pg/mL)							

DATA	11/01/2024	19/10/2023	30/06/2023	23/08/2023	02/08/2023	26/07/2023	04/07/2023	28/06/2023
LEUCOGRAMA (Valor de Referência):								
Leucócitos (4.000 - 10.000 /uL)	5100	4990	5000	5300	5300	5800	5600	5700
Segmentados (40 - 80 % 2.000 - 7.000 /uL)	46,4 %	2960	45,4 %	2900	44,7 %	2800	42,7 %	49,9 %
Eosinófilos (1 - 6 % 20 - 500 /uL)	0	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0	0
Bastófilos (<1 - 2 % 40 - 1.000 /uL)	0	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0	0
Linfócitos (20 - 40 % 1.000 - 3.000 /uL)	40,1 %	2040	38,3 %	1811	39,3 %	2700	31,1 %	42,9 %
Linfócitos Reativos: (0-0)	12,4 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0	0
Monócitos (2 - 10 % 200 - 1.000 /uL)	0	0	18,7 %	0	0,0 %	0	5	280
Plaquetas (150.000 - 400.000 /uL)	207000	146000	190000	239000	179000	89000	315.000 /uL	246000
Observações: Anisocitose discreta								
ERITROGRAMA Valor de Referência:								
Hemácias (4,5 - 5,5 x 10 ¹² /L)	4,44 x 10 ¹² /L	4,28 x 10 ¹² /L	4,81 x 10 ¹² /L	4,75 x 10 ¹² /L	5,09 x 10 ¹² /L	4,84 x 10 ¹² /L	4,26 x 10 ¹² /L	4,83 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (13 - 17 g/dL)	14,4	13,9	14,6	14,4	15,1	14,3	14,3	14,5
Hematócrito (40 - 50 %)	42,6	41,2	43,7	42,6	44,8	42,7	42,4	42,8
VCM (83 - 101 fl)	85,9	96,7	90,9	89,7	88	88	100	89
HCM (27 - 32 pg)	32,4	32,6	30,4	30,3	30	29	29	29
CHCM (31,5 - 34,5 g/dL)	33,8	33,7	33,4	33,8	33,7	33,5	29	33,9
RDW (11,6 - 14 %)	14	14,2	16,7	16,7	15,8	15,6	15,6	15,4
Creatina (0,7 a 1,2 mg/dL)	1,3		1,2	1,21	1,24	1,25	1,14	1,27
Ácido Úrico (3,4 a 7,0 mg/dL)			3,3	3,3			6,1	
Fósforo (2,5 a 4,5 mg/dL)			3,9				4,18	
Sódio (136 a 146 mmol/L)			137				139,4	
Potássio (3,5 a 5,1 mmol/L)			4,3				4,18	
Cálcio Iônico (4,00 a 5,40 mg/dL)			4,53				4,18	
Calcio Ionizado (1,05 a 1,30 mmol/L)								
Transaminase oxalacética - TGO (Aspartato amino transferase) (15 a 40 U/L)	31		20				21	
Transaminase pirúvica - TGP (Alanina amino transferase) (10 a 49 U/L)	39		23				33	
Gama-Glutamil Transferase (Inferior a 73 U/L)	16		14				15	
Bilirrubinas Total, Direta e Indireta								
Bilirrubina Total (de 0,3 a 1,2 mg/dL)	1,1		1,26				0,9	
Bilirrubina Direta (Inferior a 0,20 mg/dL)	0,33		0,24				0,24	
Bilirrubina Indireta (de 0,1 a 1,0 mg/dL)	0,8		1,02				0,7	
IgA - Imunoglobulina A (70,0 a 400,0 mg/dL)	33,2		32,9				32,9	
IgG - Imunoglobulina G (700,0 a 1600,0 mg/dL)	1467		1309				1309	
IgM - Imunoglobulina M (40,0 a 230,0 mg/dL)	17		24,4				24,4	
Calcio (8,8 a 10,6 mg/dL)			9,2					
Fosfatase Alcalina - FAL (30 a 120 U/L)	70		1,42					
TSH - Hormônio Tireostimulante (0,38 a 5,33 uIU/mL)	1,65		1,62					
Vitamina D (25 Hidroxi) (20 a 60 ng/mL)			1,62					
PTH 1 - Paratormônio (12 a 88 pg/mL)			38,6					

Anexo II. Hemogramas para acompanhamento das funções do paciente.

Contribuição de autoria

DETALHAMENTO DAS CONTRIBUIÇÕES ESPECÍFICAS DOS AUTORES (Taxonomia CRediT)

Nome do autor: William Mário de Carvalho Nunes

Contribuição:

Conceituação, Curadoria de dados, Análise Formal, Obtenção de financiamento, Investigação, Administração do projeto, Desenvolvimento, implementação e teste de software, Validação de dados e experimentos, Design da apresentação de dados, Redação do manuscrito original e Redação - revisão e edição.

Nome do autor: Raquel Pantarotto Souza

Contribuição:

Análise Formal, Validação de dados e experimentos, Design da apresentação de dados, Redação do manuscrito original e Redação - revisão e edição.

Nome do autor: Matheus Corazza Nunes

Contribuição:

Administração do projeto, Validação de dados e experimentos e Redação - revisão e edição.

Nome do autor: Sarah Pagliarini e Silva

Contribuição:

Investigação, Metodologia, Disponibilização de ferramentas, Supervisão, Validação de dados e experimentos e Redação - revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

A Declaração de Aprovação do Comitê de Ética não foi encaminhada pois é um relato de caso com a descrição no artigo do meu tratamento (William Mário de Carvalho Nunes) realizado contra a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) no período de abril de 2023 a maio de 2024.

Declara-se que não existe nenhum conflito de interesse nesta pesquisa.

- Todo o conjunto de dados de apoio aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.