

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MANOEL BATISTA DA SILVA

**ASPECTOS QUIMIOTERÁPICOS NO TRATAMENTO
DO LINFOMA DE HODGKIN**

RECIFE/2022

MANOEL BATISTA DA SILVA

Aspectos Quimioterápicos no Tratamento do Linfoma de Hodgkin

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Flávio de Almeida Alves Júnior.

Coorientador(a): (se houver) Profa. Ana Lígia

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S586a Silva, Manoel Batista Da
Aspectos quimioterápicos no tratamento do linfoma de hodgkin / Manoel
Batista Da Silva. Recife: O Autor, 2022.
26 P.

Orientador(A): Dr. Flávio de Almeida Alves Júnior.

Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Linfoma. 2. Câncer. 3. Células B. I. Centro Universitário Brasileiro -
Unibra. II. Título.

Cdu: 615

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, que me conduziu e sustentou durante toda a minha trajetória esse período.

Aos meus familiares que sempre me apoiaram em minhas escolhas.

Aos meus mestres, por estarem à disposição para me instruir e serem responsáveis por minha formação profissional.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços - repetidos dia sim, e no outro dia também”. Robert Collier.

RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) é um linfoma de células B caracterizado por poucas células malignas e células efectoras imunes no microambiente tumoral. A maior incidência da doença é em adolescentes e adultos jovens, embora possa ocorrer em idosos. O diagnóstico é baseado em análises histológicas e imuno-histoquímicas de uma biópsia de linfonodo. O tratamento baseia-se principalmente em radioterapia e quimioterapia multiagente. O objetivo deste estudo foi descrever os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico do Linfoma de Hodgkin, buscando relatar características dos fármacos e diversos protocolos de tratamento. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com característica descritiva e qualitativa. Foram usadas as seguintes bases de dados: SCIELO, BDTD E BVS. Como descritores, foram usados: linfoma de hodgkin, tratamento e quimioterapia. Os resultados apontam que a quimioterapia combinada, usando mais de um fármaco se destaca no tratamento do LH. As terapias combinadas mais utilizadas, com quimioterápicos, são a ABVD e a BEACOPP, cuja escolha depende, entre outros fatores, pelo estadiamento da doença. Foi possível evidenciar que o LH apresenta grande possibilidade de cura, especialmente quando diagnosticado e tratado adequadamente. Portanto, mais uma vez, a terapia medicamentosa vem se mostrando uma alternativa pouco invasiva e que proporciona elevada taxa de cura, graças à evolução tecnológica da indústria nas ciências farmacêuticas.

Palavras-chave: Linfoma; Câncer; Células B.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (LH) is a B-cell lymphoma characterized by few malignant cells and immune effector cells in the tumor microenvironment. The highest incidence of the disease is in adolescents and young adults, although it may occur in the elderly. Diagnosis is based on histological and immunohistochemical analyses of a lymph node biopsy. Treatment is mainly based on radiotherapy and multi-agent chemotherapy. The aim of this study was to describe the main aspects related to chemotherapy treatment of Hodgkin's lymphoma, seeking to report characteristics of drugs and several treatment protocols. This is a narrative review of the literature, with descriptive and qualitative characteristics. The following databases were used: SCIELO, BDTD and VHL. As descriptors, were used: hodgkin's lymphoma, treatment and chemotherapy. The results indicate that combined chemotherapy using more than one drug stands out in the treatment of LH. The most used combination therapies, with chemotherapy, are ABVD and BEACOPP, whose choice depends, among other factors, on the staging of the disease. It was possible to evidence that LH presents a great possibility of cure, especially when diagnosed and treated adequately. Therefore, once again, drug therapy has been shown to be a little invasive alternative that provides a high cure rate, thanks to the technological evolution of the industry in the pharmaceutical sciences.

Keywords: Lymphoma; Cancer; B cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diferenças entre tipos de tumores.	13
Figura 2 - Fluxograma de tratamento do LH.	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação fármaco-terapêutica dos quimioterápicos	19
Quadro 2 - Classificação de Lugano	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1 Aspectos Gerais Sobre o Câncer.....	13
3.2 Histórico e Epidemiologia do Linfoma de Hodgkin.....	14
3.3 Fisiopatologia.....	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
5.1 Tratamento do Linfoma de Hodgkin.....	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

Há mais de 3 mil anos antes de Cristo, o câncer vem comprometendo a saúde do homem. Atualmente, o câncer corresponde a um conjunto de mais de 100 doenças, cuja característica em comum é o crescimento desordenado de células, capazes de invadir órgãos e tecidos vizinhos. Pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias e representa um problema de saúde pública, demandando prioridade de intervenção nas políticas de prevenção, bem como no diagnóstico e tratamento. Nas últimas décadas, pesquisas relacionadas ao diagnóstico e tratamento mais específicos aumentaram as taxas de cura e sobrevivência, bem como melhoraram a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (INCA, 2021).

A palavra Linfoma deriva do latim (*lympha* significa “água”), e do grego (*oma* significa “tumor”). Os linfomas são considerados neoplasias malignas do sistema linfopoiético, que representam um grupo heterogêneo de neoplasias cujas diferenças estão basicamente na morfologia, apresentação clínica, características imunofenotípicas e alterações genéticas. Os linfomas podem ser divididos em Linfomas não Hodgkin (LNH) e Linfomas de Hodgkin (LH) (GLIMELIUS et al., 2015).

O Linfoma de Hodgkin foi notificado pela primeira vez no final do século XIX, e trata-se de um câncer que possui origem nos linfonodos (gânglios) do sistema linfático. Este, por sua vez, é composto por órgãos e tecidos responsáveis pela produção de células imunológicas e vasos que conduzem estas células para diversos tecidos do corpo (ARAÚJO et al., 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Linfoma de Hodgkin (LH) pode ser definido como uma doença que inicia nos linfonodos, desenvolve-se com pequenas quantidades de células tumorais circundadas por linfócitos T nos tecidos neoplásicos e, na maioria dos casos clinicamente se manifesta majoritariamente em adolescentes e adultos jovens, principalmente em indivíduos com ancestralidade europeia (CONNORS et al., 2020).

Tendo como referência o período entre 2013 e 2021, no Brasil, o Linfoma de Hodgkin é uma patologia diagnosticada em 7.905 crianças, jovens e adultos com idade entre 0 a 29 anos. Em países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, sua o número de novos casos pode chegar 8.000 casos por ano. Apesar disso, atualmente, entre as neoplasias do tipo não cutâneas, o Linfoma de Hodgkin apresenta-se com um dos mais altos índices de cura (OLIVEIRA et al., 2022).

O tratamento do Linfoma de Hodgkin baseia-se em métodos cirúrgicos, quimioterapia e radioterapia. Estes métodos podem ser isolados ou combinados, a depender do tipo, evolução e estadiamento da doença. Apesar da variedade, a quimioterapia é o principal método tratamento para a maioria dos pacientes com este tipo de linfoma e tem apresentado valores satisfatórios na atualidade (OLIVEIRA et al., 2022).

Tendo em vista a complexidade dos fármacos utilizados na quimioterapia e os variados protocolos quimioterápicos, justifica-se o presente estudo, que busca relatar a importância e eficácia e indicação destes protocolos. Além disso, devido ao constante aumento no número de casos de neoplasias linfoides, como o Linfoma de Hodgkin, torna-se cada vez mais relevante o seu estudo, para desenvolvimento de diagnósticos mais precisos e tratamentos com maior eficácia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico do Linfoma de Hodgkin, buscando relatar características dos fármacos e diversos protocolos de tratamento.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar as características fisiopatológicas do Linfoma de Hodgkin
- Caracterizar os fármacos utilizados no tratamento do Linfoma de Hodgkin
- Caracterizar os protocolos quimioterápicos utilizados para o tratamento do Linfoma de Hodgkin e suas diferenças.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

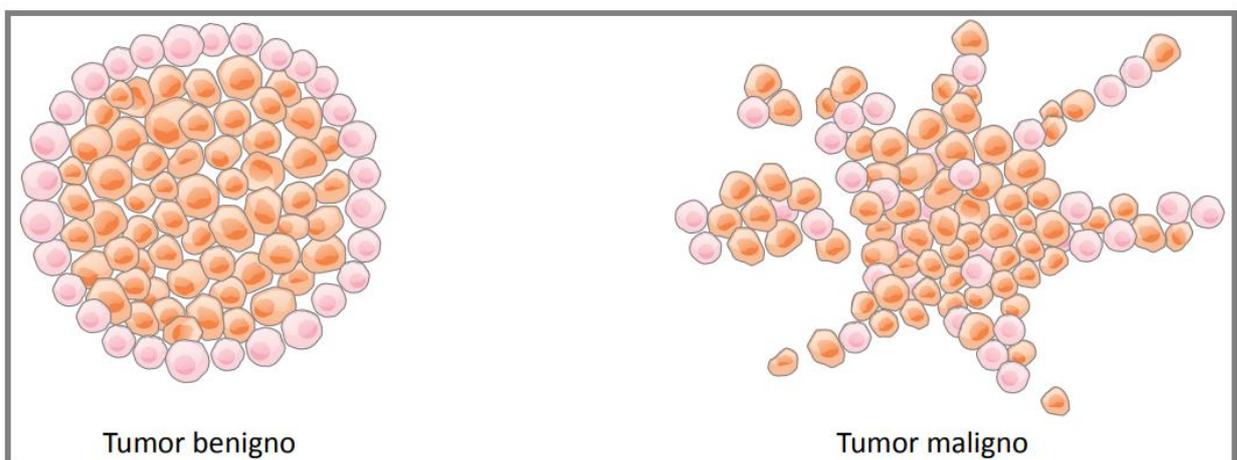
3.1 O Câncer e o Linfoma de Hodgkin

O câncer é considerado um problema de saúde pública global, e apresenta a segunda maior causa de óbitos no Brasil dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. A princípio sabe-se que não é uma doença nova, constata-se a sua existência há mais de 3 mil anos antes de Cristo em múmias egípcias. O termo câncer vem do grego *karkínos*, que significa caranguejo. E foi utilizada pela primeira vez por Sócrates, considerado o pai da medicina (INCA, 2021).

No crescimento celular natural, as células se desenvolvem de maneira contínua, crescendo, multiplicando-se e após morrem de modo ordenado. Por sua vez, o crescimento de células cancerosas se difere, ao invés de haver a morte das células, elas continuam crescendo de maneira desordenada, formando novas células anormais, que se dividem de maneira rápida, agressiva e incontrolável. Espalhando-se para todas as regiões do corpo (LEITZMANN, 2015).

Hiperplasia, metaplasia e neoplasia, são exemplos de crescimento celular desordenado. Contudo a neoplasia é apontada como uma proliferação anormal do tecido, possuindo efeitos agressivos, e que pode ser classificada como benigna e maligna (YOSHIDA; SARIAN; ANDRADE, 2019), conforme ilustra a figura 1.

Figura 1 - Diferenças entre tipos de tumores



Fonte: INCA, 2020

A neoplasia benigna dispõe de um crescimento organizado, lento, expansivo e apresenta limites notórios. Por sua vez, a neoplasia maligna possui maior autonomia e é capaz de invadir tecidos provocando metástase, com potencial de resistência ao tratamento pode levar o hospedeiro a óbito (LEITZMANN, 2015).

As neoplasias podem acometer diversos órgãos, como pulmões, pâncreas, fígado, rins, mama, próstata, medula óssea e outros. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as neoplasias linfoides histiocíticas e dendríticas são classificadas em 5 grupos: neoplasias das células B maduras; neoplasias das células NK e das células T maduras; linfoma de Hodgkin; doenças linfoproliferativas pós-transplante e neoplasias de células histiocíticas e dendríticas (SWERDLOW et. al, 2016). O presente estudo destina-se à discussão do linfoma de Hodgkin, que caracteriza-se por ser uma neoplasia das células B.

3.2 Histórico e Epidemiologia do Linfoma de Hodgkin

O Linfoma de Hodgkin foi pela primeira vez notificado em 1832, pelo médico patologista britânico, em seu artigo intitulado “*On some morbid appearances of the adsorbent glands and spleen*”. Nesse estudo, foi relatado o caso de 7 pacientes que foram a óbito com características clínicas como febre, emagrecimento acentuado, aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegalia (aumento do baço). Em 1865, Samuel Wilks, descreveu 15 pacientes com as características clínicas semelhantes àquelas relatadas por Hodgkin, com aumento de baço e gânglios, designando pela primeira vez o termo “Doença de Hodgkin” (MESQUITA, 2020).

Posteriormente, em 1898, outro patologista Carl Sternberg seguido por Dorothy Reed em 1902, descreveram a presença de células grandes e binucleadas, que atualmente são conhecidas como “células Reed-Sternberg” (RS), as células neoplásicas características da doença. Estas células foram observadas nos tecidos de pacientes acometidos por essa patologia (GELLER; TAYLOR, 2013).

No que se refere aos tratamentos, a radioterapia descrita e utilizada pela primeira vez como método de tratamento para o Linfoma de Hodgkin em 1902, e a quimioterapia em 1963 levando a taxas de remissão de 20 a 80%. Apenas na década de 1960 foram estabelecidas evidências definitivas de que esta patologia é uma

neoplasia maligna, sendo reconhecida pela OMS como uma neoplasia das células linfoides (GELLER; TAYLOR, 2013).

Nos dias atuais, o diagnóstico é mais preciso e há uma combinação de terapias com poliquimioterapia, procedimentos cirúrgicos, radioterápicos, já há relatos de transplante de células tronco hematopoiéticas utilizadas para tratamento do Linfoma de Hodgkin. Estas modalidades de tratamento possibilitam elevadas taxas de cura e melhores percentuais de remissão (NCCN, 2017).

Dados da OMS, apontam que, em 2018, o número estimado de novos casos de Linfoma de Hodgkin em ambos os sexos e todas as faixas etárias foi de 19.193 no continente europeu, 10.178 na América do Norte e 10.685 na América Latina. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) estima que cerca de 1.000 pessoas morrem desta doença no país, o que corresponde a 0,2% de todas as mortes por câncer. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que no triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 2.640 novos casos desta doença a cada ano, sendo 1.590 em homens e 1.050 em mulheres (INCA, 2020).

O Linfoma de Hodgkin pode acometer adultos e crianças, no entanto, é mais comum nas fases iniciais da idade adulta, principalmente na faixa dos 20 anos. Após os 55 anos, no final da vida adulta, o risco de linfoma aumenta novamente, com idade média do diagnóstico geralmente ocorrer aos 39 anos. Essa neoplasia é rara em crianças de até 5 anos. No entanto, trata-se do câncer mais comumente diagnosticado em adolescentes com idade entre 15 e 19 anos (STEIN, 2017; INCA, 2020).

3.3 Fisiopatologia

Durante muitos anos, os aspectos etiológicos e fisiopatológicos do Linfoma de Hodgkin apresentaram dúvidas e controvérsias, com duas visões: uma de natureza neoplásica e outra inflamatória. Os aspectos neoplásicos são incontestáveis sobre a doença, como a extensão progressiva, não respondendo a tratamentos convencionais e aspectos anatômicos de malignidade. Além disso, a ação de agentes físicos e químicos e a função da genética têm sido amplamente estudados até hoje. É uma neoplasia de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo. Sabe-se ainda que as células neoplásicas dessa doença expressam mecanismos que inibem a apoptose, o que justifica seu crescimento desordenado (MONTEIRO et al., 2016).

A visão inflamatória está apoiada em elementos clínicos e laboratoriais que favoreciam essa hipótese, bem como a histologia apontam um polimorfismo celular com fibrose e granuloma inflamatório. As células tumorais no Linfoma de Hodgkin são caracterizadas pela presença das células de RS (Reed-Sternberg). Estas células apresentam rearranjos de genes das imunoglobulinas (IGs) do paciente, comprovando desta forma sua origem clonal das células B, no entanto, expressam marcadores modificados por apresentarem perdas na expressão fenotípicas específicos destas células (OLIVEIRA ET AL., 2022).

Em geral, o linfoma de Hodgkin resulta da alteração clonal das células de origem linfóide (célula B), dando origem às células de RS, que são binucleadas. A etiologia é desconhecida, mas a história familiar e associações ambientais desempenham um importante papel. Entre os fatores ambientais associados à doença, podem ser citados: história de tratamento com fenitoína, radioterapia ou quimioterapia e infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou HIV (MONTEIRO, 2016).

O risco do desenvolvimento do Linfoma de Hodgkin é ligeiramente maior em indivíduo alguns tipos de imunossupressão, como aqueles em uso de imunossupressores pós pacientes pós-transplantados, doenças por imunodeficiência congênita como, síndrome de Klinefelter e outras síndromes, e algumas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença celíaca. O avanço da doença contribui para infecções bacterianas (mais comuns), fúngicas, virais e parasitárias. Portanto, a infecção ou doença progressiva pode promover morte dos pacientes (MESQUITA, 2020).

3.4 Características Clínicas do Linfoma de Hodgkin

Nos últimos anos, estudos relacionados aos linfomas de Hodgkin clássicos (LHc) demonstraram que essa neoplasia apresenta características particulares, entre os quais destacam-se os aspectos clínicos da doença. Clinicamente, a doença apresenta progressão por contiguidade e aspectos morfológicos marcados pela presença de intenso infiltrado inflamatório em associação as células neoplásicas. As investigações relacionadas ao microambiente tumoral são amplamente desenvolvidas, com o objetivo de melhorar o entendimento da biologia e, assim, elaborar novos alvos terapêuticos (BECO, 2019).

A classificação do linfoma de Hodgkin leva em consideração as características clínicas e morfológicas dessa neoplasia, como as diferenças histopatológicas e alterações na composição do infiltrado celular encontrado no linfonodo afetado. Por isso, algumas das ferramentas mais importantes para a caracterização correta do LH capazes de orientar o prognóstico e tratamento são o diagnóstico histopatológico e o estudo imunohistoquímico (MESQUITA, 2020).

O LH pode surgir em qualquer parte do organismo, no entanto, geralmente o primeiro sinal é uma linfadenopatia que surge sem uma causa conhecida e os sintomas dependem da localização. Pode surgir linfonodos indolores na região da pelve, no tórax ou no abdômen (ANSELL et al., 2015).

Portanto, a apresentação clínica do linfoma de Hodgkin é muito sutil, pois a maioria dos pacientes com a doença assintomáticos, apresentando adenopatias superficiais assimétricas e não dolorosas. Além disso, locais mais profundos do corpo podem ser afetados pelas adenopatias, sendo assim, de mais difícil localização, identificadas apenas quando o paciente apresenta sintomas não específicos, como é o caso de tosse e dor óssea, entre outros (SHANBHAG; AMBINDER, 2018).

Na maioria dos casos, o aparecimento de adenopatias, assimétricas, não dolorosas, frequentemente na zona supradiaphragmática representam a manifestação clínica mais comum, especialmente na zona cervical e axilar podendo ser observada na zona inguinal. Embora menos frequentemente, podem ser observadas adenopatias no mediastino (GOBBI et al., 2013).

Dentre os sinais e sintomas mais comuns destacam-se: febre, fadiga, prurido, falta de apetite, calafrios intermitentes, perda de peso sem motivo aparente, sudorese noturna abundante, bem como tosse e dores no peito. A doença pode se disseminar para os gânglios próximos e depois para o baço, medula óssea e fígado (BECO, 2019).

Habitualmente, apenas nas formas mais evoluídas da doença aparecem sintomas mais raros, entre os quais destacam-se o prurido e a dor após ingestão de álcool. O prurido é um sintoma não específico, no entanto deve ser considerado como um possível sintoma do linfoma de Hodgkin, especialmente quando generalizado, sem causa aparente e resistente ao tratamento com glicocorticoides (ANSELL et al., 2015).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este trabalho apresenta um recorte caracterizado por uma revisão narrativa da literatura, com de caráter descritivo e qualitativo. As pesquisas bibliográficas se inserem principalmente no meio acadêmico e visam fazer uma atualização do conhecimento, por meio de uma investigação científica de obras já publicadas (SOUZA; OLIVEIRA; ALVES, 2021).

A pesquisa descritiva visa apresentar características de determinado fenômeno ou população, por meio da utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados. Este tipo de investigação propõe a observação, registro, classificação, análise e interpretação dos dados sem que haja interferência do pesquisador, além de não exigir um método específico de busca de dados ou apresentação de resultados. Isso possibilita que o pesquisador tenha maior liberdade durante a confecção e apresentação do estudo (SILVA, 2014).

O período de pesquisa foi entre agosto e novembro de 2022. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Bases de Dados de Teses e Dissertações (BDTD) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: linfoma de hodgkin, tratamento, quimioterapia.

Como critérios de elegibilidade, foram considerados textos publicados entre 2012 e 2022, trabalhos completos disponíveis nas bases de dados, trabalhos publicados em português ou inglês e estudos que abordem a temática proposta. Como critério de exclusão, serão inelegíveis estudos que não abordem a temática proposta.

A partir deste levantamento, foi realizada a contextualização para a problemática e análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico e resultados da pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Tratamento do Linfoma de Hodgkin

A escolha do tratamento do LH depende de uma série de fatores que serão adequadamente abordados no presente estudo, no entanto, a quimioterapia faz parte

da grande maioria dos protocolos de tratamento. Por isso, se faz dedicar um subtópico para fazer uma breve discussão a respeito dos aspectos gerais da quimioterapia.

5.1.1 Quimioterapia

De acordo com o Ministério da Saúde, por definição, a quimioterapia é o tratamento de doenças por meio de substâncias químicas (medicamentos). Estes medicamentos podem ganhar a corrente sanguínea alcançarem todas as partes do corpo, destruindo as células neoplásicas responsáveis pelo tumor e também impedindo que se espalhem pelo corpo, mecanismo este conhecido como metástase. (BRASIL, 2022).

Por quimioterapia antineoplásica, entende-se como a forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos conhecidos genericamente como quimioterápicos, que incluem hormonioterápicos, alvoterápicos, bioterápicos, imunoterápicos e outros. Podem ser administrados continuamente ou em intervalos regulares, variando de acordo com os esquemas terapêuticos (ONCOGUIA, 2021). Os quimioterápicos antineoplásicos podem ser classificados em diferentes classes farmacoterapêuticas que estão listados no quadro 1.

Quadro 1 – Classificação farmacoterapêutica dos quimioterápicos

Classificação	Principais agentes
Agentes alquilantes:	bussulfano, altretamina, thiotepa, mecloretamina, melfalano – L-mostarda fenilalanina, clorambucila, bendamustina, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, estreptozotocina; dacarbazina-DTIC, temozolamida e alquilantes conjugados com hormônios esteroides (estramustina e prednimustina).
Agentes antimitóticos	paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, tesetaxel, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vinflunina, estramustina.
Agentes hormonais ((hormonioterápicos)	endoxifeno, raloxifeno, fulvestrant, anastrozol, exemestano, toremifeno, flutamida, bicalutamida, nilutamida, letrozol, abiraterona, enzalutamida, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octeotrida,

		goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, degarelix, tamoxifeno, dietilestilbestrol,
Imunoterápicos		citocinas (interferonas, interleucinas) e anticorpos monoclonais.
Análogos de platina		citocinas (interleucinas e interferonas,) e anticorpos monoclonais.
Anticorpos monoclonais (bioterápicos)		atezolizumabe, blinatumomabe, alemtuzumabe, avelumabe, bevacizumabe, cemiplimabe, cetuximabe, brentuximabe vedotina, daratumumabe, denosumabe, dinutuximabe, elotuzumabe, durvalumabe, , enfortumabe vedotin e muitos outros.
Antimetabólitos		Clofarabina, aminoptertina, metotrexato, 5-fluorouracila, pemetrexede, capecitabina, trifluridina/tipiracil, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina,
Inibidores da topoisomerase I		Irinotecano e topotecano
Inibidores da topoisomerase II		idarrubicina, doxorubicina, (adriamicina), epirubicina, mitoxantrona, etoposido, teniposido, daunorubicina.
Inibidores de quinase:		imatinibe, nilotinibe, pozatinibe, dasatinibe, ozimertinibe, neratinibe, lapatinibe, gefitinibe, erlotinibe, crizotinibe, alectinibe, ceritinibe, brigatinibe,
Inibidores da protease		marizomibe bortezumibe, carfilzomibe, oprozomibe, ixazomibe.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2022)

5.1.2 Estadiamento do LH

Tendo em vista que um sistema de estadiamento é a forma simplificada para avaliar a extensão da doença, o principal e mais usado para descrever a extensão dessa doença é a classificação Lugano, baseada no antigo sistema Ann Arbor. Esse sistema incorpora o exame PET-CT no estadiamento inicial e na avaliação de resposta. Com a incorporação deste exame no sistema de classificação, há simplificação da avaliação de acometimento dos linfonodos, e do acometimento de

órgãos como fígado ou baço, além de não ser necessária realização de biópsia de medula para o estadiamento (LOPES et al., 2018). O quadro 2 esquematiza a classificação de Lugano.

Quadro 2 – Classificação de Lugano

CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO	
Doença Localizada	<p>Estádio I: acometimento de um sítio linfonodal.</p> <p>Estádio IE: acometimento de um sítio extra nodal na ausência de envolvimento nodal.</p> <p>Estádio II: acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma.</p> <p>Estádio IIE: acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma.</p> <p>Estádio II bulky: estágio II com a presença de grande massa. Pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.</p>
Doença Avançada	<p>Estádio III: acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico;</p> <p>Estádio IV: acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra nodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou qualquer acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III. Estádio IV inclui qualquer acometimento do líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado ou múltiplas lesões pulmonares</p>

5.1.3 Tratamento do LH

Tal como descrito, a determinação da escolha do tratamento depende de fatores como: tipo histológico do LH, estadiamento (inicial ou avançado), presença e número de fatores de prognóstico desfavorável e sintomas apresentados pelos pacientes. Os tratamentos utilizados são a quimioterapia combinada, que pode ser seguida ou não de radioterapia de campo envolvido (IF-RT). Há relatos de casos nos quais além desses procedimentos, o paciente recebeu Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) do tipo autólogo (ANSELL et al., 2015; MESQUITA, 2020).

Existe a possibilidade de tratamento cirúrgico para o LH, por meio de laparotomia e esplenectomia, no entanto, são considerados procedimentos com alto grau de risco ao paciente. Portanto, na contemporaneidade, os procedimentos cirúrgicos para o tratamento do LH são restritos a situações específicas (OLIVEIRA et al., 2022).

As terapias combinadas mais utilizadas, com quimioterápicos são a ABVD e a BEACOPP, que são abreviações correspondentes aos quimioterápicos que compõem a associação de fármacos. A tabela 1 lista a composição, dose e via de administração dessas duas terapias (GOBBI et al., 2013).

Tabela 1. Regimes de quimioterapia mais usados no tratamento do Linfoma de Hoddgkin

Abreviatura	Composição	dose (mg/m ²)	Via de Administração
ABVD	Doxorubicina	25	IV
	Bleomicina	10	IV
	Vinblastina	6	IV
	Dacarbazina	375	IV
BEACOPP	Bleomicina	10	IV
	Etoposideo	100	IV
	Adriamicina	25	IV
	Ciclofosfamida	650	IV

	Vincristina	1.4	IV
	Procarbazina	100	ORAL
	Prednisona	40	ORAL

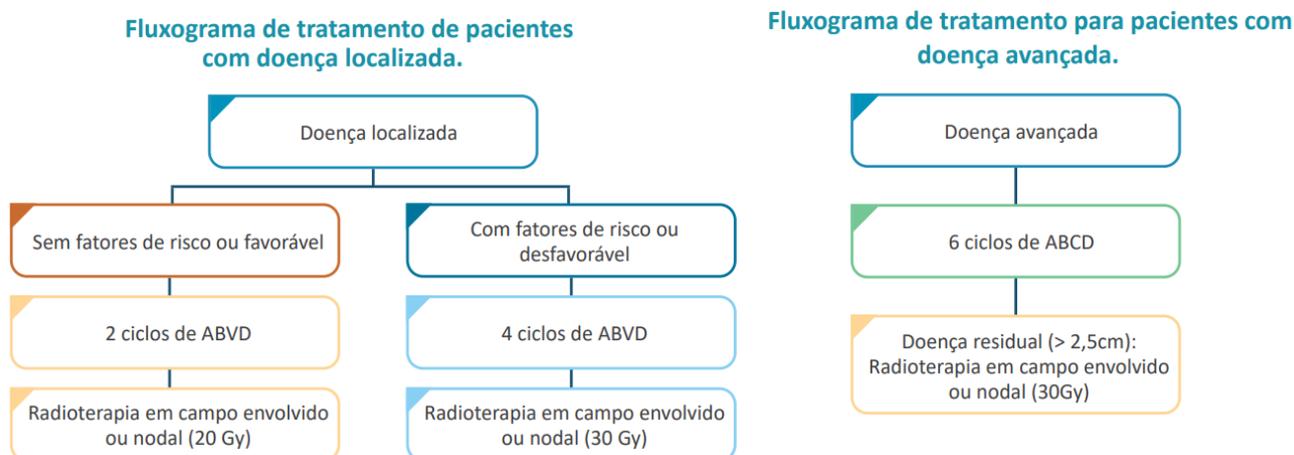
Fonte: Adaptado de Gobbi et al., 2013

A Tomografia por Emissão de Póstron (TC-PET) tem uma importância crucial para o estadiamento do LH e, dessa forma, para a escolha adequada do tratamento, sendo possível avaliar o sucesso do mesmo ou o avanço da doença. Estadiamento, por sua vez, é o processo para determinar a localização e a extensão da neoplasia no organismo. Portanto, estadiar significa avaliar o grau de disseminação do câncer, que depende de cada tipo de neoplasia. De acordo com o estadiamento, o tumor pode, por exemplo, ser um tumor primário, estar disseminado para os linfonodos ou metástase (disseminados para diversos tecidos e órgãos) (MESQUITA, 2020).

Como dito, o protocolo de tratamento varia de acordo também com o estadiamento do LH. A terapia combinada mais conhecida é o protocolo DH-II-90, definido como uma terapia combinada de quimioterapia e radioterapia, na qual a quimioterapia apresenta a prevalência do esquema adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina (ABVD) (OLIVEIRA et al., 2022).

Para o tratamento do estágio clínico IA e IIA com doença localizada e prognóstico favorável, é recomendada a terapia padrão de dois ou três ciclos de ABVD + Radioterapia. A terapia combinada de Quimioterapia +RT permite redução de número de ciclos e apresenta-se mais eficaz do que as terapias isoladas. Caso a radioterapia seja contraindicada ao paciente, uma alternativa é realizar de três a seis ciclos de AVBD, sem a radioterapia (XAVIER et al., 2018).

A figura 3 traz os fluxogramas de tratamento de pacientes com doença localizada e com doença avançada.

Figura 2 - Fluxograma de tratamento do LH

Fonte; Adaptado de XAVIER et al., 2018

Para monitorizar o tratamento do LH recomenda-se realizar uma PET-TC antes de iniciar o tratamento, repetir o exame após dois ciclos de terapia e no fim da mesma. O resultado da segunda avaliação pode já indicar, ou não, a necessidade de intensificar o tratamento. Sabe-se também que o LH apresenta grande probabilidade de cura, especialmente se for diagnosticado e tratado em seus estágios iniciais. No entanto, são necessários acompanhamentos e avaliações periódicas anos após o tratamento, com o objetivo de investigar sinais do câncer e possíveis efeitos de longo prazo do tratamento (ANSELL et al., 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, o presente estudo propiciou avaliar as formas de tratamento do LH, especificamente o funcionamento do protocolo quimioterápico, associado à radioterapia. Trata-se de um método de comprovada eficácia e de alta taxa de remissão da doença.

Foi possível evidenciar que o LH apresenta grande possibilidade de cura, especialmente quando diagnosticado e tratado adequadamente. Portanto, mais uma vez, a terapia medicamentosa vem se mostrando uma alternativa pouco invasiva e que proporciona elevada taxa de cura, graças à evolução tecnológica da indústria nas ciências farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

ANSELL, S. M.; LESOKHIN, A. M.; BORRELLO, I.; et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v.372, n. 4, p: 311-319, 2015.

ARAÚJO, J. A. et al. Linfoma de hodgkin: a importância de um diagnóstico precoce pela equipe de enfermagem. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 2, n. 1, p. 171-176, 2019.

BECO, M. P. **Estudo do microambiente tumoral e da infecção pelo EBV no Linfoma de Hodgkin clássico no Nordeste e Sudeste brasileiro**. São Paulo; 2019. 99p. Tese (Doutorado apresentada na Fundação Antônio Prudente). São Paulo, 2019.

CONNORS, J. M.; COZEN, W. et al. Hodgkin lymphoma. **Nat Rev Dis Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

GELLER, S. A.; TAYLOR, C. R. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": humani nihil a se alienum putabit (nothing human was foreign to him). **Virchows Archiv**, v. 463, n. 3, p. 353-65, 2013.

GLIMELIUS, I. et al. Long-term survival in young and middleaged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. **American J. of Hematology**, v. 90, n. 12, p. 1128-1134, 2015.

GOBBI, P.; FERRERI, A; PONZONI, M.; LEVIS, A. Hodgkin lymphoma. **Criticals Review Oncology/Hematology**, v. 85, n. 2, p: 216-37, 2013

INCA – Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **O que é o Câncer**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 21 de agosto de 2021.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Estimativa 2021: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de bases técnicas da oncologia**. 203p. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) / SUS. 30ª Edição. Agosto de 2022.

LEITZMANN, M. et al. European Code against Cancer 4th edition: physical activity and cancer. **Cancer Epidemiol**, Londres, v. 39, supl. 1, p. S46–S55, jul. 2015.

LOPES, G. C. B. et al. Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de linfoma de Hodgkin com esquema ABVD em primeira linha. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v.8, n. 29, 2018.

MESQUITA, J. L. **Linfoma de Hodgkin Clássico**: perfil de duas décadas de um serviço de referência em Fortaleza – Ceará. 2020. 84f. Dissertação (Mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2020.

MONTEIRO, T. et al. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, v.7, n.1, p: 27-31, 2016.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. Version 2. 2017. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 5, 2017.

OLIVEIRA, B. C. et al. A Terapêutica Cirúrgica e o Protocolo DH-II-90 no Tratamento da Doença de Hodgkin em Jovens e Adultos: um Estudo Ecológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 3, e-102200, 2022.

ONCOGUIA. **Uso da quimioterapia no tratamento do câncer**. 2021. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>. Acesso em: 14 out. 2022.

SHANBHAG, S.; AMBINDER, R. F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. **CA Cancer J Clin.**, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018.

SILVA, A. J. H. **Metodologia de Pesquisa**: Conceitos Gerais. Unicentro, Paraná, 2014.

SOUZA, A. S.; OLIVEIRA, G. S.; ALVES, L. H. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. **Cadernos da Fucamp**, v. 20, n.43, p.64-83, 2021.

STEIN, H. et al. WHO **classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. IARC: Lyon; Hodgkin lymphomas: introduction; p: 424-42, 2017.

SWERDLOW, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-90, 2016.

XAVIER, F. D.; FERREIRA, F. S.; ABREU, C. E.; et al. **Linfomas De Hodgkin**. Capítulo 28. P 405-451. Diretrizes Oncológicas. 2018.

YOSHIDA, A. SARIAN, L. O, ANDRADE, L. A. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. **FEMINA**, v. 47, n. 2, 105-92018, 2019.