

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

MARIA EDUARDA GONÇALVES MACHADO

LINFOMA DE HODGKIN: FISIOPATOLOGIA E ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

BAURU

2023

MARIA EDUARDA GONÇALVES MACHADO

LINFOMA DE HODGKIN: FISIOPATOLOGIA E ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.^a M^a. Ana Lígia Pagnan

BAURU

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo
com ISBD

M149L Machado, Maria Eduarda Gonçalves

Linfoma de Hodgkin: fisiopatologia e esquemas terapêuticos / Maria Eduarda Gonçalves Machado. -- 2023. 31f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Lígia Pagnan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Linfoma de Hodgkin. 2. Fisiopatologia. 3. Quimioterápicos. 4. Sistema linfático. I. Pagnan, Ana Lígia. II. Título.

MARIA EDUARDA GONÇALVES MACHADO

LINFOMA DE HODGKIN: FISIOPATOLOGIA E ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a M^a. Ana Lígia Pagnan (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dr^a. Ana Paula Fávaro Trombone Garlet (Banca)
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho a minha Mãe, minha guerreira que lutou e venceu esta doença, minha inspiração para a abordagem desse tema extremamente importante para a sociedade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre me iluminar em todo esse trajeto percorrido, a minha família por me motivar a continuar mesmo com todos os obstáculos e a minha querida orientadora por me ceder essa oportunidade e me ajudar a concluir essa etapa tão importante.

RESUMO

Essa análise bibliográfica tem por objetivo descrever e esclarecer sobre a etiologia, fisiopatologia, os métodos de diagnóstico e tratamento do linfoma de Hodgkin. Possui como fonte de dados as bases de dados eletrônicas Google Acadêmico e SCIELO, utilizando-se as para a busca os termos “Linfoma de Hodgkin”, “fisiopatologia”, “protocolos”, “quimioterápicos”, “antineoplásicos” e “sistema linfático”. Assim sendo, o Linfoma de Hodgkin está incluso nos inúmeros tipos de câncer, portanto seus estudos são contínuos permitindo assim a ampliação de conhecimento em relação à sua ocorrência, com o propósito de efetuar os cuidados seguindo esquemas terapêuticos eficazes no tratamento, como por exemplo a utilização do protocolo padrão ouro ABVD, bem como a aplicação de exames adequados para a sua detecção, cujos mais específicos são a biópsia e o PET/CT. Por meio disso, o presente trabalho se demonstra relevante por apresentar importantes informações sobre o histórico e fisiopatologia da doença, sinais e sintomas, diagnóstico, bem como evidências que aborde os fármacos com seus devidos efeitos, bem como a evolução dos tratamentos no decorrer do tempo. Sendo assim, por meio do trabalho é possível colaborar com outros pesquisadores que também discorram a respeito do tema.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; Fisiopatologia; Quimioterápicos; Sistema linfático; Antineoplásicos.

ABSTRACT

This bibliographic analysis aims to describe and clarify the etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment methods of Hodgkin's lymphoma. Its data source is the electronic databases Google Scholar and SCIELO, using the terms "Hodgkin's Lymphoma", "pathophysiology", "protocols", "chemotherapeutics", "antineoplastics" and "lymphatic system" to search. Therefore, Hodgkin's Lymphoma is included in the countless types of cancer, therefore its studies are continuous, thus allowing the expansion of knowledge regarding its occurrence, with the purpose of providing care following effective therapeutic regimens in the treatment, such as the use of the gold standard ABVD protocol, as well as the application of appropriate tests for its detection, the most specific of which are biopsy and PET/CT. Therefore, the present work proves to be relevant as it presents important information about the history and pathophysiology of the disease, signs and symptoms, diagnosis, as well as evidence that addresses drugs with their due effects, as well as the evolution of treatments over time. Therefore, through work it is possible to collaborate with other researchers who also discuss the topic.

Keywords: Hodgkin's lymphoma; Pathophysiology; Chemotherapeutics; Lymphatic system; Antineoplastics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	2
2.1 OBJETIVO GERAL	2
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	2
3 JUSTIFICATIVA	3
4 METODOLOGIA	4
5 DESENVOLVIMENTO	5
5.1 HISTÓRICO DA DOENÇA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	5
5.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA	6
5.2.1 Aspectos fisiopatológicos	7
5.2.2 Aspectos imunológicos	8
5.2.3 Aspectos bioquímicos	9
5.2.4 Aspectos genéticos	9
5.3 SINAIS E SINTOMAS.....	10
5.4 DIAGNÓSTICOS.....	11
5.5 TRATAMENTOS	12
5.5.1 Tratamento não farmacológico	12
5.5.2 Tratamento farmacológico	13
5.5.3 Tratamento quimioterápico	15
5.5.3.1 <i>Protocolos quimioterápicos</i>	15
5.5.3.2 <i>Associações quimioterápicas</i>	16
5.5.3.3 <i>Taxa de sobrevivência</i>	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

O ser humano tem por principal preocupação sua própria saúde, que tende a ser crucial para uma vida de satisfação, realização e plenitude. Contudo, diversos fatores podem causar um desequilíbrio, ocasionando um momento de doença que precisa ser curada, para assim voltar a usufruir de uma boa qualidade de vida. Visto que todo ser humano está exposto a situações de agravamento de sua saúde, é necessário que haja conhecimento das doenças e do tratamento para tais, só assim será possível atingir o objetivo de cura dos pacientes. Há uma diversidade de doenças, desde as mais simples até as mais complexas que colocam em risco o estado de saúde dos indivíduos, dentre elas, será destacado o Linfoma de Hodgkin, objeto de estudo da presente pesquisa (Resende, 2016).

O Linfoma de Hodgkin está incluso nos inúmeros tipos de câncer, portanto seus estudos são contínuos permitindo assim a ampliação de conhecimento em relação à sua ocorrência, com o propósito de efetuar os cuidados seguindo esquemas terapêuticos eficazes no tratamento, bem como a aplicação de exames adequados para a sua detecção. Resende (2016, p. 20) afirma que “O tratamento e prognóstico para um paciente com linfoma de Hodgkin dependem tanto do tipo exato e da fase em que se encontra a enfermidade”. Logo, os estudos referentes ao assunto são de necessidade permanente e continuada, para atingir gradativamente um maior número de pacientes recuperados. É importante ainda afirmar que o paciente precisa ser cuidado durante o período da enfermidade e após finalizado o tratamento (Resende, 2016).

Marinho e colaboradores (2012) afirmam que “são utilizados vários tipos de exames para diagnosticar a Doença de Hodgkin, permitindo determinar seu tipo específico e esclarecer outras informações úteis para decidir a forma mais adequada de tratamento”. O conhecimento, por conseguinte, é de extrema necessidade para que se possa trilhar os caminhos corretos do tratamento e assim alcançar o restabelecimento da saúde do paciente e uma qualidade de vida estável no período pós doença (Marinho *et al.*, 2012).

A doença precisa ser cautelosamente estudada para que o resultado de seu tratamento seja satisfatório e o paciente possa recuperar-se completamente. Afinal Marinho e colaboradores (2012) afirmam que “o Linfoma de Hodgkin é uma doença curável, com bom prognóstico quando tratada adequadamente” (Marinho *et al.*, 2012).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e esclarecer sobre a etiologia, fisiopatologia, os métodos de diagnóstico e tratamento do linfoma de Hodgkin.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as principais características clínicas e patológicas da doença, bem como os avanços recentes no diagnóstico e tratamento.
- Analisar as opções de tratamento para o linfoma de Hodgkin, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapia direcionada e terapia combinada, bem como sua eficácia, toxicidade e impacto na qualidade de vida do paciente.
- Avaliar a eficácia e os efeitos colaterais dos diferentes regimes terapêuticos utilizados no linfoma de Hodgkin, com o intuito de fornecer informações atualizadas para auxiliar na tomada de decisão clínica e na escolha do tratamento mais adequado para os pacientes.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto anteriormente, o presente trabalho se demonstra relevante por apresentar importantes informações sobre o linfoma de Hodgkin, visto que, esse tipo de câncer demonstrou um aumento na incidência global. Além do mais, o ser humano deve ser atendido integralmente e a ele oferecido todos os recursos e condições de vida e sobrevivência. Portanto, ele se justifica no sentido de contribuir em diversos aspectos com outros pesquisadores, na busca do entendimento para auxiliar pessoas acometidas pela doença. Dentre tais aspectos não se pode desconsiderar a importância dos fármacos, com seus efeitos terapêuticos e adversos, além dos tratamentos alternativos como uma forma de auxiliar na cura ou mesmo serem utilizados como paliativos. Ademais, espera-se buscar evidências que aborde os fármacos com seus devidos efeitos, bem como a evolução dos tratamentos no decorrer do tempo. Sendo assim, por meio do trabalho é possível colaborar com outros pesquisadores que também discorram a respeito do tema.

4 METODOLOGIA

O presente estudo é considerado uma revisão de literatura, possuindo a coleta de dados no período de 2000 a 2023. O procedimento de busca do material bibliográfico dos estudos foi realizado utilizando a estratégia de inclusão e exclusão nas bases de dados eletrônicas Google Acadêmico e SCIELO, onde foi utilizado os seguintes descritores em língua portuguesa: “Linfoma de Hodgkin”, “fisiopatologia”, “protocolos”, “quimioterápicos”, “antineoplásicos” e “sistema linfático”.

Após coleta, foram selecionados inicialmente 60 artigos, tanto na língua portuguesa como na inglesa e espanhola, que foram analisados para a inclusão nesta revisão. Em seguida, designou-se os artigos que atenderam os critérios de inclusão: (a) os artigos deveriam ser completos; (b) publicação do período de 2000 a 2023, (c) em português, inglês e espanhol.

Após leitura minuciosa dos artigos na íntegra, foram excluídos os que não atenderam à questão norteadora, sendo selecionados 39 artigos, os quais fizeram parte do desenvolvimento deste trabalho.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 HISTÓRICO DA DOENÇA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS;

Descrito pela primeira vez no artigo desenvolvido por Thomas Hodgkin, que obteve sua publicação em 1832 (Machado *et al.*, 2004) na Sociedade Médico-Cirúrgica Inglesa, demonstrando seu estudo anatomopatológico de sete autópsias com crescimentos raros e notáveis em gânglios linfáticos e do baço (Torres; Hidalgo, 2009), cuja patologia, alguns anos após, recebeu o título de Doença de Hodgkin através de sua nova descrição como “algumas aparências mórbidas das glândulas absorventes e do baço” por Samuel Wilks em seu artigo com publicação no ano de 1865 (Ponce, 2013).

Através disso, nas décadas seguintes, diversos autores e pesquisadores relataram novas descobertas relacionadas à essa neoplasia e classificaram suas subclasses por meio de estudos imuno-histológicos, fato que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre os anos de 2001 e 2008, a adotar uma nova nomenclatura para essa patologia, que passou então a ser mundialmente conhecida como Linfoma de Hodgkin (LH) (Nascimento, 2012).

Com a chegada do século XXI e as novas tecnologias foram sendo desenvolvidas, pesquisadores de todo o mundo realizaram análises epidemiológicas significativas sobre essa patologia para auxiliar na amplificação de perfis de acometimentos em determinados locais, taxa de morbidades dependentes de faixas etária e gêneros, da mesma forma que contribuíram com o estabelecimento de novos e mais eficazes protocolos de tratamento (Nascimento, 2012).

Por conseguinte, essa patologia representa 1% das neoplasias em geral e 10% das neoplasias linfoides. A taxa de incidência na população é de que 1 a 2 pessoas seja acometida por essa neoplasia para cada 100.000 habitantes por ano. Além disso, existem dois picos de prevalência segundo faixa etária, o primeiro pico aparece entre os 15 e 30 anos e segundo após os 50 anos de idade (Ponce, 2013). Perante o exposto, o LH é responsável por cerca de 6% do total de cânceres pediátricos por ter um quadro de distribuição etária bimodal relacionadas a gêneros e histórico familiar, cujos países em desenvolvimento demonstram de um pico inicial ainda na infância (Rodrigues *et al.*, 2020).

Artigos relacionados demonstraram que a Europa possui um baixo índice de mortalidade para essa patologia, na qual representa somente 0,4 dos casos a cada 100.000 habitantes por ano, enquanto, nos Estados Unidos são diagnosticados 8.500 novos casos por ano, com 1.100 óbitos para o mesmo período. Já para estado do Rio de Janeiro, em uma faixa de 5 anos de coleta de dados (2015 a 2020) obteve-se 1.419 internados por LH com um gasto de 2.616.818,31 reais é uma taxa de mortalidade no pico de 5,71 casos. (Freitas *et al.*, 2020).

Histologicamente, o Linfoma de Hodgkin recebeu sua divisão em dois preponderantes grupos, o LH Clássico (LHC), que é o mais incidente, notado em 95% dos diagnósticos de LH, e o LH de Predominância Linfocítica Nodular (LHPLN) que acomete apenas 5% dos casos. À vista disso, o LHC ainda é subdividido em outras classes, sendo: LHC Esclerose Nodular, que ocorre em 70% dos reconhecimentos, LHC Celularidade mista, ocorrente entre 20 a 25% das investigações, assim como o LHC Rico em Linfócitos e o LHC com Depleção de Linfócitos, que juntos estão presentes em aproximadamente 6% dos casos (Freitas *et al.*, 2020).

Desta maneira, a relação entre a etnia do paciente e a incidência da doença foi de 73,47% em pardos, 10,75% em brancos e 2,5% em negros, já a perspectiva pelo gênero dos afetados, se deu por 67,38% em homens e 32,62% em mulheres. Por fim, o índice de morbimortalidade foi extremamente baixo, uma vez que a neoplasia se demonstra curável em aproximadamente 75% do casos relatados (Nascimento, 2012).

5.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

5.2.1 Aspectos fisiopatológicos

O Linfoma de Hodgkin, assim chamado a partir de 2008, passou a ser muito estudado por profissionais com alto conhecimento da área fisiopatológica durante diversos anos, até a implementação dos subtipos histopatológicos do LH definido pela OMS, sendo:

- LHC Esclerose Nodular, que possui uma aparência de tecido fibroso e denso ao redor dos nódulos de tecido de Hodgkin e com imunofenotipos CD15+, CD30+, CD45- e CD20-, assim como as demais classes de LHC.
- LHC Celularidade Mista, apresentando um número moderado de células de Reed-Sternberg com infiltrado basal misto.

- LHC Rico em Linfócitos, demonstrando-se poucas células de Reed-Sternberg e muitas células B.
- LHC Esgotamento de Linfócitos, deixando notável a numerosa quantidade de células de Reed-Sternberg, assim como fibrose extensa.
- LH Predominantemente Linfocitário Nodular, com poucas células neoplásicas (células linfocíticas e gisticíticas) e muitas células B pequenas com padrão nodular, juntamente com fenótipos imunológicos CD15-, CD30-, CD20+, CD45+ e EMA+ (MSD).

A Esclerose Nodular recebeu sua classificação por Rye, afirmando que os principais elementos necessários para o diagnóstico desse tipo cancerígeno é a presença de fibras de colágeno, formação de nódulos celulares e presença de células de Reed-Sternberg ou suas variações. Com isso, em 1981 esse subtipo ainda foi dividido em dois graus, cujo grau I possuía permanência em 60% dos casos e com sobrevida notória em relação ao grau II (Pracchia *et al.*, 2005).

Logo, a Celularidade Mista acaba por acometer, aproximadamente, o índice de 20 a 25% dos pacientes que, conseqüentemente, revela porções mistas de células neoplásicas e reativas, principalmente em indivíduos muito jovens e/ou idosos, além de ser muito associada aos vírus de Epstein-Barr e ao da imunodeficiência humana (Machado *et al.*, 2004).

Por outro lado, o tipo rico em Linfócitos pode ser notório em apenas 5% dos casos de Linfoma de Hodgkin Clássico, muito predominante em indivíduos de gênero masculino e a idade em que o diagnóstico for concluído é fundamental para o tratamento. Com isso, é imprescindível a realização de análises imuno-histoquímicas para uma melhor diferenciação entre ele e o nodular (Mayrink, 2016).

Enquanto isso, o LH com Esgotamento de Linfócitos é o mais raro entre os subtipos citados, apresentando-se em menos de 1% dos indivíduos diagnosticados entre os 30 e 37 anos, além de possuir uma frequência de 60 a 65% em pacientes homens. Esse tipo possui elevado acometimento de linfonodos retroperitoneais, além de órgãos do abdômen e a medula óssea, sendo a menos favorável aos tratamentos e gerando extensos sintomas (Mayrink, 2016).

Por fim, o Linfoma de Hodgkin Predominantemente Linfocitário Nodular caracteriza-se por ser uma neoplasia monoclonal de células B, cujo início da doença é consideravelmente precoce, devido à proliferação difusa e celular de suas células

neoplásicas. Por outro lado, ele revela-se com menos falhas ao tratamento, quando comparado ao LHC (Escovar, 2005).

5.2.2 Aspectos imunológicos

De acordo com estudos sobre marcadores imuno-histoquímicos para o Linfoma de Hodgkin, o CD15, o CD20 e o CD30 são destaques, juntamente com a influência dos vírus de Epstein-Barr e do HIV (Giesta, 2012).

O fenótipo CD15 é, principalmente, encontrado em macrófagos e monócitos por ser um antígeno de diferenciação de células mielomonocíticas, entretanto ele não é específico para determinada linhagem celular, pois pode ser localizado em diversos outros tecidos e tumores (Giesta, 2012).

Enquanto isso, o CD20 possui a sua classificação por ser uma fosfoproteína transmembrana não glicosado com funções de canal de cálcio, recebendo primariamente uma forte associação aos linfócitos B (Giesta, 2012).

Por conseguinte, o CD30 é conceituado como um marcador de ativação, que é justamente encontrado em linfócitos B ativados, linfócitos T e monócitos, além de possuir positividade para as células de Reed-Sternberg (Giesta, 2012).

Dessa maneira, a extrema maioria das análises dos casos positivos para o Linfoma de Hodgkin Clássico expressaram os fenótipos CD15 e CD30 positivos, CD45 negativo, além de 90% dos casos demonstrarem PAX-5 e alguns casos de CD20 e CD79a. Outro fato é que, se não houver expressão de CD15 e CD30, e haver presença de CD20, obrigatoriamente o diagnóstico deverá ser reconsiderado, excluindo-se a possibilidade de um LHPLN. Por fim, aproximadamente a metade dos pacientes positivos para LHC possui a comparência da proteína LMP-1 codificada pelo vírus Epstein-Barr, que também é conhecido como herpes-vírus (Pérez-zúñiga *et al.*, 2019).

Com isso, há dois fatores relevantes sobre a imunologia do Linfoma de Hodgkin, sendo eles, o escape da apoptose a redução da imunidade celular. Logo, o escape de apoptose é dado pela ativação do NF- κ B, que é responsável pela elevação da expressão do oncogene BCL-2, cujo LMP-1 simula a via do CD40. Alguns diferentes mecanismos que levam a ativação do NF- κ B podem ser raras mutações no I κ B e a ativação através de citocinas (Machado *et al.*, 2004).

5.2.3 Aspectos bioquímicos

Desde o diagnóstico, até ao acompanhamento da evolução da doença e nas rotinas pós alta, são realizados exames para obter-se conhecimento da saúde do paciente, avaliando-se alterações hematológicas e/ou bioquímicas, as quais, durante o tratamento, ocorrem de forma direta a neoplasia, demonstrando a frequente presença de eosinofilia e trombocitose em casos iniciais e podendo evoluir para leucocitose neutrofílica, linfocitopenia e trombocitopenia nos casos avançados (Gomes, 2018).

Além do mais, podem-se ocorrer assiduidade de anemias, como também o aumento de velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e da proteína C reativa (PCR), ao passo que ambos possuem utilização no monitoramento da evolução da doença e na eficácia do protocolo de tratamento estabelecido. Já a hipoalbuminúria é um índice específico dos testes bioquímicos, continuamente associados com o grau da patologia (Gomes, 2018).

5.2.4 Aspectos genéticos

O Linfoma de Hodgkin Clássico possui suas características por meio de aparições de células típicas de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) raras, sendo os representantes das células malignas da neoplasia. Com isso, foram realizados diversos estudos moleculares a fim de desvendar a origem genética dessa neoplasia, que acabaram revelando sua clonalidade, além de sua derivação linfoide (Schwering *et al.*, 2003).

Através disso, detectou-se que as células malignas desse tipo de câncer são derivadas de células B, ao passo que levam a diversas mutações nos genes da imunoglobulina (IgV) de células HRS, em aproximadamente 25% dos casos. Enquanto isso, as HRS mostram-se originárias nas células T (Schwering *et al.*, 2003).

Dessa forma, os genes Ig, dando-se destaque para as IgV, são famosos indicadores de que a HRS deriva das células do centro germinativo (CG) B, uma vez que, frequentemente, poderiam ter sofrido apoptose quando arranjam mutações somáticas desfavoráveis, pois essas modificações destrutivas em genes IgV apontam para uma possível derivação de células HRS do centro germinativo B pré-apoptóticas (Schwering *et al.*, 2003).

Assim sendo, é possível a observação das expressões de marcadores típicos de outras distintas linhagens, como o antígeno mielocítico CD15, o marcador citotóxico

de células T/NK granzima B e a quimiocina específica de células dendríticas TARC (Brauninger *et al.*, 2003), fato esse que ainda torna a origem celular das HRS desconhecidas, visto que apresentam imunofenótipos diferentes dos tipos normais das células imunes e expressam várias células do sistema hematopoiético (Weniger; Kuppers, 2021).

5.3 SINAIS E SINTOMAS

O primeiro sinal identificado em pacientes portadores da Doença de Hodgkin é sentido pelo aumento dos linfonodos. Os linfonodos estão localizados nas regiões do pescoço, axilas e virilhas e apresentam a função de filtrar a linfa, pois possuem em sua estrutura células do sistema imunológico. Essas estruturas na doença de Hodgkin podem se apresentar de maneira dolorosa ou indolor, no entanto, são bem perceptíveis em tamanho. Além do mais, podem ocorrer em conjunto com o crescimento das porções superiores e/ou inferiores do mediastino, da mesma forma que do abdômen (Ferreira, 2015).

Devido a relação desses linfonodos com outras regiões do organismo, pode-se ocorrer sintomas como o aumento da temperatura corporal, como estados febris, aumento da sudorese, perda de peso ou edema excessivo. Foram relatados também casos de prurido corporal. Dessa maneira, se os gânglios linfáticos afetados estiverem situados próximos à região do tórax, o decorrente inchaço levar à uma compressão da traqueia, fato esse que ocasionará tosses em salvas, falta de ar e dor torácica, como também uma possível esplenomegalia (Ferreira, 2015).

Sintomas menos comuns, porém, possíveis de serem observados incluem a hepatomegalia, caquexia, envolvimento ósseo, icterícia, edema nos membros inferiores, dispneia grave e sibilos, e possivelmente a adenopatia. Em adição, em casos mais raros em que o Linfoma se apresenta muito avançado, a patologia pode desencadear a paraplegia, Síndrome de Horner e paralisia da laringe (Araújo *et al.*, 2019).

Um indicativo de Linfoma de Hodgkin não tão conhecido pela sociedade, mas que é descrito pela literatura desde 1967, é a associação desse câncer com a anemia hemolítica autoimune, que se faz altamente presente em pacientes com os tipos de LH com esclerose nodular ou depleção linfocitária, possuindo uma probabilidade de

se manifestar em todos os estágios do LH, através de uma incidência de 2,7% em pacientes adultos e 1% em pediátricos (Oliveira *et al.*, 2007).

Com base nessas informações, a maioria dos pacientes apresenta uma assimetria no tamanho dos gânglios linfáticos periféricos, que não costuma causar dor e tem uma textura firme e elástica. Especificamente, os linfonodos cervicais são os mais afetados pela doença, ocorrendo em 60 a 70% dos casos, enquanto os gânglios axilares são afetados de 10 a 15% dos casos e os gânglios inguinais em 6 a 12%, podendo variar em tamanho de forma espontânea, podendo aumentar ou diminuir e até mesmo se fundir (Ferreira, 2015).

5.4 DIAGNÓSTICOS

O exame inicial para o diagnóstico do Linfoma de Hodgkin é caracterizado por uma investigação física do paciente, onde são verificados se os gânglios linfáticos apresentam ou não as características típicas da doença, da mesma forma que também são analisados a fisiologia do fígado e do baço. Desse modo, de acordo com os resultados encontrados, há uma possibilidade da realização de exames de sangue e urina. Outras verificações que podem ser realizados nessa etapa de procura da natureza e da causa da doença são as radiografias, as ressonâncias magnéticas e as tomografias computadorizadas (Bueno *et al.*, 2023).

Após esta etapa, em sequência aos exames, e como método oficial de diagnóstico, é realizado a biópsia, que consiste na remoção de uma pequena porção do tecido afetado para análises laboratoriais. A biópsia pode ser realizada pelo método excisional, uma vez que aquela realizada pela técnica aspirativa é bem controversa para o LH (Pérez-zúñiga *et al.*, 2019). Além disso, a análise da medula óssea realizada de forma complementar para a determinação de ocorrências de metástases (Bueno *et al.*, 2023).

Portanto, após a coleta do material a ser analisado por meio de biópsia, são conduzidos estudos de morfologia celular e imuno-histoquímica para identificar as células de Reed-Sternberg, que apresentam um imunofenótipo característico para cada tipo de Linfoma de Hodgkin. Em alguns casos, pode ser necessário realizar exames complementares como Tomografia por Emissão de Prótons (PET/CT) ou Tomografia Computadorizada (TC) com contraste, e é considerada a coleta do infiltrado na medula óssea em situações de citopenia (Pérez-zúñiga *et al.*, 2019).

5.5 TRATAMENTOS

5.5.1 Tratamento não farmacológico

Através dos efeitos colaterais da doença em si, relatada através dos sinais e sintomas apresentados, existem alguns tratamentos paliativos, que apresentam-se como não farmacológicos e ajudam a minimizar esses danos, podendo ser pela atenção aos aspectos culturais, afetivos, emocionais, educacionais, psicológicos, ambientais, religiosos e cognitivos, além da possibilidade de utilização da medicina natural, apresentando-se pelo exemplo de chás orgânicos como exemplificado por Alves e colaboradores (2022).

Para o alívio do sofrimento do paciente com a enfermidade, um método que pode ser utilizado é a acupuntura. Estudos demonstraram que a acupuntura especificamente a auriculoterapia, apresentou uma considerável redução dos níveis de dor em pacientes com processos neoplásicos existentes, além de prolongar redução na sensibilidade da dor. Diante do exposto, é possível também associar a auriculoterapia com a acupuntura das áreas dos pulsos e tornozelos, que proporciona uma ação mais rápida para o início da analgesia. Outros meios que podem ser empregados, são a massoterapia, acupressão, cinesioterapia, da mesma forma que o yoga (Alves *et al.*, 2022).

Por outro lado, a prática de exercícios físicos adequados e eficazes se mostram relevantes como um meio não farmacológico para o combate à fadiga e coadjuvante para uma evolução da falta de ar. Além disso, a terapia cognitiva-comportamental é útil por reduzir o estresse e elevar o relaxamento do paciente, uma vez que pode ser realizada tanto individualmente como em grupo. Ademais, há muitos relatos sobre a eficácia da utilização de distração, hipnose, música e almofadas para pacientes pediátricos (Campos *et al.*, 2011).

Dessa mesma forma, existem intervenções como terapia assistida por animais, com crianças na faixa etária de 6 a 12 anos, e *Make-a-Wish* caracterizada principalmente pela realização do desejo de crianças entre 5 e 12 anos, que embora não seja muito utilizada, demonstram evidentes resultados positivos nos sintomas de sofrimento geral, como depressão e ansiedade (Xavier *et al.*, 2020).

5.5.2 Tratamento farmacológico

Atualmente, o tratamento farmacológico do Linfoma de Hodgkin tem demonstrado notáveis taxas de cura entre os pacientes, graças à eficácia dos protocolos específicos empregados, que incorporam diversas classes de medicamentos voltados para esse propósito. Um dos protocolos mais comuns nessa abordagem é designado como DH-II-90, composto por sessões de quimioterapia combinadas com radioterapia, sendo adaptado de acordo com o risco e o estágio da doença em cada paciente (Faria *et al.*, 2022).

Nesse sentido, o protocolo DH-II-90 é intitulado de padrão ouro, cuja associação de quimioterápicos são denominados de ABVD, apresentando algumas das classes farmacológicas com os mecanismos de ação mais específicos contra o LH, como os antineoplásicos, alquilantes, antraciclinas, antibióticos, vincas alcaloides, imunomoduladores, imunossupressores, corticosteroides, antimetabólitos e derivados da podofilotoxina (Oliveira *et al.*, 2022).

Assim sendo, os medicamentos antineoplásicos possuem seu mecanismo de ação por meio do estímulo das reações de apoptose ou necrose celular através da criação de espécies reativas de oxigênio (ROS), que por sua vez, danificam a membrana da célula em que está atuando mediante peroxidação e desnaturação dessas proteínas de membrana ou até mesmo podendo causar danos ao DNA de banda dupla (Lopes; Torres, 2019).

Outra classe farmacológica de elevada importância são os alquilantes, que por sua vez, obtém papel no ciclo celular por intermédio de ligações que formam com os filamentos do DNA da célula alvo, interferindo assim no processo de replicação, o que resulta em destruição dessas células (Ferdinandi; Ferreira, 2008). De forma semelhante, as antraciclinas recebem sua atividade na etapa de mitose e meiose celular, induzindo a apoptose e levando a morte dessa célula (Lehmann, 2003).

Por sua vez, os antibióticos glicopeptídeos exercem uma atuação pela interdição da síntese de membrana celular e pela alteração de seu sítio alvo, além disso, pode inibir a síntese de proteínas em conjunto com a produção de radicais livres, da mesma forma que nas enzimas topoisomerases (Andrade; Darini, 2020). De um outro lado, os medicamentos alcaloides de vinca são os responsáveis pela interdição da mitose celular, essa classe medicamentosa faz ligação com uma das moléculas de tubulina,

fato esse que interrompe a etapa de polimerização, que afeta o fuso mitótico da célula em divisão (Alves *et al.*, 2006).

No caso do referido tratamento quimioterápico, os imunomoduladores e os imunossupressores possuem mecanismos de ação muito semelhantes, de forma sucinta, ambos realizam uma conceituada redução da atividade imunológica no organismo do paciente em questão, fato que corrobora com a ação dos demais medicamentos administrados (Nicolau; Ferreira, 2014).

Os agentes corticosteroides como fator para a quimioterapia possui seu mecanismo de ação pouco conhecido, entretanto existem algumas descrições sobre sua combinação aos receptores plasmáticos da célula, que leva a inibição da síntese de DNA (Chun *et al.*, 2001, Rodaski; De Nardi, 2007). Em similaridade, os antimetabólitos também atuam na pausa da síntese de DNA celular, impedindo a atuação das enzimas celulares e causando a apoptose da mesma (Ribeiro; Correia, 2022).

Em finalidade, a classe farmacológica dos derivados da podofilotoxina apontam seu mecanismo de ação por meio da intenção com uma enzima chamada de topoisomerase II, procriando uma formação de complexos, cuja função é impossibilitar a nova ligação das duas fitas de DNA que foram partidas (Brandão *et al.*, 2010).

5.5.3 Tratamento quimioterápico

O tratamento quimioterápico está sendo continuamente modificado a fim de se reduzir os efeitos adversos da toxicidade dos fármacos em relação ao paciente, além de ser adaptado de acordo com as características da doença de cada paciente, como por exemplo a relação com o estadiamento, o tipo de LH, entre outros. Dessa forma, busca-se o melhor esquema terapêutico para determinado paciente, relacionado a quantidade de ciclos e a dose do medicamento, baseado nos protocolos já pré-definidos em literatura (Brasil, 2020).

5.5.3.1 Protocolos quimioterápicos

A quimioterapia é o principal protocolo de tratamento para o Linfoma de Hodgkin, obtendo-se o esquema ABVD como predominante, uma vez que é composto pelos seguintes medicamentos: doxorrubicina 25mg/m²; bleomicina 10 UI/m²; vinblastina

6mg/m²; dacarbazina 375mg/m²; com intervalo entre ciclos de 28 dias (Brasil, 2020). Esse protocolo passou a ser considerado como padrão ouro a partir do ano de 1990, por apresentar melhores resultados quando comparado com os outros esquemas terapêuticos, além de manifestar menor toxicidade e uma acentuada taxa de cura (Oliveira *et al.*, 2022).

Com isso, além do padrão ouro, existem outros protocolos quimioterápicos utilizados para o tratamento da doença citada, sendo caracterizados como BEACOPP. Esse esquema recebe duas subdivisões, sendo elas o BEACOPP Padrão e o Escalonado, que são escolhidos de acordo com o estágio da doença que o paciente apresenta. Assim sendo, o BEACOPP Padrão é composto por bleomicina 10UI/m²; etoposídeo 100mg/m²; doxorubicina 25mg/m²; ciclofosfamida 650mg/m²; vincristina 1,4mg/m²; procarbazina 100mg/m²; prednisona 40mg/m²; CSF a partir do D8; com intervalo entre ciclos de 21 dias. Enquanto isso, o Escalonado demonstra bleomicina 10UI/m²; etoposídeo 200mg/m²; doxorubicina 35mg/m²; ciclofosfamida 1250mg/m²; vincristina 1,4mg/m²; procarbazina 100mg/m²; prednisona 40mg/m²; CSF a partir do D8; também com intervalo entre ciclos de 21 dias (Brasil, 2020).

Ademais, são citados em literatura a existência de outros protocolos que podem ser eficazes contra o LH, sendo conhecidos como SATANFORD – V (doxorubicina, mecloretamina, vincristina, vinblastina, bleomicina, etoposídeo e prednisona), MOPP (mecloretamina, prednisona e procarbazina), COPP (ciclofosfamida e vincristina, prednisona e procarbazina), OPPA (vincristina, procarbazina, prednisona e adriamicina), OEPA (vincristina, etoposídeo, prednisona e adriamicina) e VAMP (vinblastina, adriamicina, metotrexato e prednisona), embora não possuem tanta utilização quanto o ABVD e o BEACOPP (Bordin; Tormen; França, 2022).

5.5.3.2 Associações quimioterápicas

Os tratamentos quimioterápicos que utilizam protocolos isolados são notáveis como um meio inicial de escolha entre os médicos. Com isso, na extrema maioria dos casos, há a necessidade de uma associação entre protocolos ou quimioterapia com radioterapia, que são formas de intervenções mais eficazes dependendo do quadro oncológico do paciente em tratamento. Assim sendo, em prognósticos de LH Clássico sem fatores de risco ou com um quadro favorável, são administrados 2 ciclos de ABVD juntamente com radioterapia após os ciclos. Enquanto isso, se a doença localizada

obtiver fatores de risco, classificando-a como um quadro desfavorável, são indicados 4 ciclos de ABVD e logo após a ministração de radioterapia (Brasil, 2020).

Da mesma forma, em indivíduos diagnosticados com LH Clássico cuja doença já está avançada, o tratamento se resume a 6 ciclos de ABVD, com a qual, caso a doença se torne residual, adiciona-se o protocolo radioterápico. Em sequência, também se obtém a oportunidade de um protocolo que é determinado e auxiliado pelo exame de PET-CT, que se inicia por poucos ciclos de ABVD e dependendo do resultado da investigação, pode evoluir para ciclos de BEACOPP e radioterapia ou somente a terapia por radiação (Brasil, 2020).

Evidências médicas revelam que o protocolo padrão ouro, não tão frequentemente, mas ainda possivelmente, pode ser associado a alguns outros tipos de tratamento, que são descritos como ABVD juntamente com MOPP e finalizado com irradiação, ao mesmo passo que existe a eventualidade de alguns ciclos de ABVD correlacionado com COPP e consolidado por radioterápicos (Spector, 2004).

Já na pediatria oncológica, a literatura sobre o Linfoma de Hodgkin apresenta o tratamento conjunto de VAMP com radioterapia, da mesma forma que COPP e MOPP ou até mesmo OPPA em conjunto com COPP (Bordin; Tormen; França, 2022). Ressaltando-se a necessidade da montagem de tratamento e associações entre diferentes protocolos de quimioterápico ou a quimioterapia finalizada por radioterapia de acordo com o estágio e risco que cada paciente tem em relação a sua neoplasia em específico e se houve ou não uma remissão da doença. Com isso, há uma diferenciação entre a terapêutica abordada de acordo com o gênero, idade e presença de gestação entre os pacientes (Souza *et al.*, 2010).

5.5.3.3 Taxa de sobrevivência

Os índices de remissão completa do Linfoma de Hodgkin após o tratamento quimioterápico vêm sendo de um geral de 94,1%. Os pacientes que receberam a terapêutica do protocolo ABVD receberam uma taxa de 97,3% de remissão oncológica, enquanto os tratados por MOPP ou COPP obtiveram uma proporção de 90,0%. Da mesma forma, os índices relacionados às demais associações quimioterápicas possíveis também são próximas aos citados, uma vez que são escolhidas especificamente para cada pessoa em particular (Souza *et al.*, 2010).

Tratando-se de sobrevida, 92,1% dos indivíduos com um quadro de LH com baixo risco ficaram livres de eventos adversos por um período de cinco anos após o fim da terapêutica, enquanto isso, 86,5% dos pacientes com alto risco puderam receber a mesma sobrevivência. Dessa forma, a sobrevida global recebeu o teor de 93,3% a 96,1% na totalidade dos pacientes independente do tratamento consolidado. Assim sendo, houve-se porcentagens próximas para a temporada de aproximadamente 10 anos após a alta médica de tratamentos tanto em doenças favoráveis quanto desfavoráveis (Souza *et al.*, 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É incontestável que o câncer é uma doença que provoca grande transtorno, dor e sofrimento ao paciente e seus familiares, com isso, os estudos e a busca por melhor qualidade de vida aos pacientes são constantes e ininterruptos na área da saúde.

Mediante a abordagem realizada neste trabalho buscou-se explicar o histórico do linfoma de Hodgkin, a fim de se notificar as primeiras dissertações científicas da doença, bem como a evolução de seu estudo com o passar do tempo. Também foram levantados dados discorrendo sobre suas características patológicas, possibilitando assim um aprofundamento no estudo.

Notificou-se que alguns dos sintomas da doença podem ser bem perceptíveis, o que possibilitaria ao paciente detectar algo fora do normal em seu corpo e buscar rapidamente por ajuda médica, a qual realiza os exames necessários para o fechamento do diagnóstico, e quando descoberto e tratado precocemente, este tipo de câncer pode ser combatido e apresentar êxito nos resultados.

Salienta-se que há diversas formas de recursos terapêuticos, e para cada caso da doença, estudado e compreendido pela equipe de saúde por meio de exames, aplica-se o tratamento adequado, utilizando-se além dos químicos, as terapias naturais, sempre envolvendo um grupo de profissionais para aplicar os cuidados ao paciente, levando assim às melhores condições possíveis para sua recuperação, sempre voltado para um tratamento humanizado.

Evidenciou-se, portanto, que o linfoma de Hodgkin é uma doença possível de ser tratada e curada, com alta taxa de remissão oncológica, para tanto, é necessário estudo sobre sua ocorrência, sintomas, aspectos, para assim, realizar a aplicação de um tratamento rigoroso e adequado, em consequência disso o paciente alcançará a recuperação e voltará a levar uma vida normal no pós doença.

REFERÊNCIAS

- ALVES, P.; SANTOS, A.; NASCIMENTO, N. Métodos e técnicas não farmacológicas no tratamento da dor oncológica: Revisão sistemática da literatura. Salvador: **Revista Brasileira De Cancerologia**, 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2667/2532>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- ALVES, E; SILVA, H; ANDRADE, M; WANDERLEY, R. **Antineoplásicos-alcalóides da vinca**: um estudo das interações medicamentosas dos produtos padronizados no hospital napoleão laureano. Paraíba: Portal Saúde Direta, 2006. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/13398932746CCSDCFOUT01.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2023
- ANDRADE, L; DARINI, A. **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos**. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5044777/mod_folder/content/0/3.%20Mecanismos%20de%20resist%C3%Aancia.pdf. Acesso em: 05 ago. 2023
- ARAÚJO, J *et al.* Linfoma de Hodgkin: a importância de um diagnóstico precoce pela equipe de enfermagem. Paraná: **Brazilian Journal of health Review**. 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/878/759>. Acesso em: 11 jul. 2023.
- BORDIN, L., TORMEN, T., FRANÇA, S. Alterações endocrinológicas em crianças e adolescentes sobreviventes de linfoma de Hodgkin. Curitiba: **Sociedade Brasileira De Pediatria**, 2022. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/v12n1aop276.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2023.
- BUENO, J *et al.* O diagnóstico precoce em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin: uma revisão de literatura. Rio de Janeiro: **REASE**, 2023. Disponível em: [file:///C:/Users/Eduar/Downloads/\[69\]-O+DIAGN%C3%93STICO+PRECOCE+EM+PACIENTES+PORTADORES+DE+LINFOMA+DE+HODGKIN+E+N%C3%83O+HODGKIN-+UMA+REVIS%C3%83O+DE+LITERATURA.pdf](file:///C:/Users/Eduar/Downloads/[69]-O+DIAGN%C3%93STICO+PRECOCE+EM+PACIENTES+PORTADORES+DE+LINFOMA+DE+HODGKIN+E+N%C3%83O+HODGKIN-+UMA+REVIS%C3%83O+DE+LITERATURA.pdf). Acesso em: 17 jul. 2023.
- BRANDÃO, H *et al.* Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. Salvador: **QUÍMICA NOVA**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/h8yW6Tn836WYxN4f8FzcRPn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 05 abr. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Linfoma de Hodgkin no Adulto**, DF: Ministério da Saúde, 2020. 71 p. (Textos Básicos em Saúde). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/20210713_quick_linfoma_hodgkin.pdf. Acesso em: 21 jul. 2023.

CAMPOS, M; HASSAN, B; RIECHELMANN, R; GIGLIO, A. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. São Paulo: **REV ASSOC MED BRAS**, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/R5QPCZww4558qZQB7zsJrrh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jul. 2023.

CHUN, R.; GARRET, L.; MACEWEN, E. G. Cancer Chemotherapy. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 3rd. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. p. 92-113.

ESCOVAR, C. Doença de Hodgkin. Porto Alegre: **Revista Brasileira De Hematologia Clínica**, 2005. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/5/artigo7.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2023.

FERDINANDI, D; FERREIRA, A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. Paraná: **ACET CIENTÍFICA**, 2008. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artdamiana2.pdf. Acesso em: 06 ago. 2023.

FERREIRA, N. Linfoma de Hodgkin. São Paulo: **Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto**, 2015. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/linfomas/8-Linfoma-de-Hodgkin.pdf. Acesso em: 11 jul. 2023.

FREITAS, F., DIAS, J., REIS, B. Análise epidemiológica de pacientes com linfoma de Hodgkin nos últimos cinco anos no estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: **Revista De Saúde**, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Eduar/Downloads/jumoraes,+2230.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2023.

GIESTA, R. **Estudo do valor preditivo e prognóstico de marcadores imunológicos no linfoma de Hodgkin clássico, no Ceará - Brasil**. Fortaleza:

Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria Com a Escola Cearense de Oncologia, 2012. Disponível em: https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estudo_valor_preditivo.pdf. Acesso em: 26 abr. 2023.

GOMES, A. **Monografia Linfoma de Hodgkin**. Porto: Universidade do Porto, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/115907/2/290782.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

LEHMANN, M. **Toxicidade genética das antraciclinas**: associação entre estrutura química e ação inibitória sobre a topoisomerase II. Rio Grande do Sul: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2003. Disponível em: <TERAPIA-COM-IMUNOMODULADORES-IMUNOSSUPRESSORES-E-CORTICOESTERÓIDES-NA-ESCLEROSE-MÚLTIPLA.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2023

LOPES, J; TORRES, M. Nanoparticles in Cancer Treatment: General Aspects,

Antineoplastic Mechanisms of Action and Tumor Applications. Ceará: **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2019. Disponível em: file:///C:/Users/Eduar/Downloads/sfreire,+art13_ingles.pdf. Acesso em: 05 ago. 2023.

MACHADO, M.; CORREIA, A.; FALCÃO, L., RAVARA, L. Linfoma de Hodgkin - conceitos atuais. Lisboa: **MEDICINA INTERNA**, 2004. Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11_n4_2004_207-215.pdf. Acesso em: 23 abr. 2023.

MARINHO, D; PAIVA, S; SANTOS, G. LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.5, n.2, Pub.4, Abril 2012 Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/52/4.pdf> .Acesso: 21 de agosto de 2023.

MAYRINK, G. **Expansão do vírus Epstein-Barr em células tumorais do linfoma de Hodgkin clássico**: correlação com fatores desfavoráveis e sobrevida. Juiz de Fora: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/4795/1/grazielatoledocostamayrink.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2023.

NASCIMENTO, M. **Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular**: aspectos clínicos-epidemiológicos e patológicos. Bahia: UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8070/1/Marlla%20Marine%20Cardoso%20do%20Nascimento%20%282012.1%29.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2023.

NICOLAU, K; FERREIRA, S. **Terapia com imunomoduladores, imunossupressores e corticosteroides na esclerose múltipla**. Goiás: FACULDADE ALFREDO NASSER, 2014. Disponível em: <https://www.unifan.edu.br/unifan/aparecida/wp-content/uploads/sites/2/2019/09/TERAPIA-COM-IMUNOMODULADORES-IMUNOSSUPRESSORES-E-CORTICOESTER%3%93IDES-NA-ESCLEROSE-M%3%93ALTIPLA.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2023

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. Passos: REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2200/1985>. Acesso em: 21 jul. 2023.

OLIVEIRA, M. *et al.* Anemia hemolítica autoimune como sintoma inicial de linfoma de Hodgkin. Minas Gerais: **REV MED MINAS GERAIS**, 2007. Disponível em: <file:///C:/Users/Eduar/Downloads/v17n1-2a11.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2023.

PÉREZ-ZÚÑIGA, J. *et al.* **Linfoma de Hodgkin**. México: REVISTA DE HEMATOLOGÍA, 2019. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192i.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

PONCE, M. **Linfoma de Hodgkin**. Valladolid: ANALES DE LA REAL

ACADCADEMIA DE MEDICINA Y CIRURGÍA DE VALLADLID, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/Eduar/Downloads/Dialnet-LinfomaDeHodgkin-4821593.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2023.

PRACCHIA, L. *et al.* Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular. São Paulo: **JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL**, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/gtPn7ZNXMRGwKxhdkMPn7Hk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 24 abr. 2023.

RESENDE, Lorena C. **Associações entre composição corporal, pico de torque, fadiga e distress psicológico em sobreviventes de Linfoma de Hodgkin.** Brasília, 2016. Disponível em: http://icts.unb.br/jspui/bitstream/10482/22108/1/2016_LorenaCruzResende.pdf. Acesso: 24 abr. 2023.

RIBEIRO, S., CORREIA, P. Antimetabólitos: estudo das propriedades farmacológicas. Portugal: **RESUMOS DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**, 2022. Disponível em: https://recipp.ipp.pt/bitstream/10400.22/22434/1/POSTER_Patr%c3%adcia%20Correia%20.pdf. Acesso em: 05 ago. 2023.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. **Quimioterapia Antineoplásica.** In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia de Cães e Gatos.* São Paulo: Roca, 2008. p. 161-178.

RODRIGUES, A. *et al.* Linfoma de Hodgkin em crianças e adolescentes: estudo clínico e epidemiológico. Paraná: **REVISTA THÊMA ET SCIENTIA**, 2020. Disponível em: <https://ojsrevistas.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/1206/1237>. Acesso em: 23 abr. 2023.

SCHWERING, I. *et al.* Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Alemanha: **THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY**, 2003. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/101/4/1505/105935/Loss-of-the-B-lineage-specific-gene-expression>. Acesso em: 26 abr. 2023.

SOUZA, L. Linfoma de Hodgkin na infância e adolescência: 15 anos de experiência com o protocolo DH-II-90. São Paulo: **REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/6BHfGtcNcSQxzqchpxWCzLn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 jul. 2023.

SPECTOR, N. Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin. Rio de Janeiro: **REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA**, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/ZGkCjKDXBWVqXMyjtKWkzHk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 jul. 2023.

NASCIMENTO, M. **Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular:** aspectos clínicos-epidemiológicos e patológicos. Bahia: UNIVERSIDADE FEDERAL

DA BAHIA, 2012. Disponível em:

<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8070/1/Marlla%20Marine%20Cardoso%20do%20Nascimento%20%282012.1%29.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2023.

WENIGER, M; KUPPERS, R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Alemanha:

SPRINGER NATURE, 2021. Disponível em:

<file:///C:/Users/Eduar/Downloads/s41375-021-01204-6.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

XAVIER, W. *et al.* Intervenções não farmacológicas na melhoria da qualidade de vida de crianças/adolescentes oncológicos. Rio de Janeiro: **ACTA PAUL ENFERM**, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ape/a/T49TqzbyPkx56Y5Fcf9VGcp/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 20 jul. 2023.