

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

BEATRIZ FURTADO PEGATIN

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DOS LINFOMAS DE HODGKIN

BAURU

2022

BEATRIZ FURTADO PEGATIN

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DOS LINFOMAS DE HODGKIN

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo.

BAURU

2022

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

P376a	<p>Pegatin, Beatriz Furtado</p> <p>Aspectos Fisiopatológicos dos Linfomas de Hodgkin / Beatriz Furtado Pegatin. -- 2022. 36f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Linfomas. 2. Fisiopatologia. 3. Neoplasia. 4. Hematologia. 5. Doença de Hodgkin. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p>
-------	--

BEATRIZ FURTADO PEGATIN

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DOS LINFOMAS DE HODGKING

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

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a todos que contribuíram direta e indiretamente para a elaboração deste trabalho, pois sem eles nada seria possível. Agradeço primeiramente a Deus, por iluminar minha caminhada até aqui, aos meus pais, que sempre me apoiaram, amaram e fizeram de tudo para que eu fosse a pessoa que sou hoje, à minha orientadora, Prof^a. Dra Daniela Barbosa Nicolielo, a qual me auxiliou com sabedoria e paciência e pela qual tenho profunda admiração. Sou grata também à instituição, que me deu todo o apoio necessário nesses anos da graduação e a André Luis Afonso de Souza e Livia Pacolato Lizzabelo, os quais trilham esse caminho comigo, sendo companheiros incríveis e os quais tenho imenso orgulho de chamar de amigos. Agradeço, também, ao meu grupo de estágio, composto por Bárbara Gasparini Bernardes, Camilla Nagasawa Maitland, Daniely Yukimi Yamada Medeiros Alves, Letícia Oliveira Baptista de Carvalho e Stephane da Silva Alves, amigos com quem convivi intensamente no último ano da graduação, que sempre me apoiaram e fizeram essa jornada ser maravilhosa. Que Deus abençoe e proteja todos vocês.

RESUMO

Os linfomas de Hodgkin (LH) são neoplasias hematológicas linfoproliferativas, onde ocorre a presença de células de Reed-Sternberg e células de Hodgkin, as quais têm origem principalmente de linfócitos B e representam cerca de 1% apenas da massa tumoral. Ao redor das células características, observa-se infiltrado inflamatório, que pode ser composto por diversos tipos celulares. Os LH podem ser classificados em LH clássico, os quais subdividem-se em esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocítica e rico em linfócitos, e LH de predomínio linfocítico nodular. Trata-se de um estudo de revisão de literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SciELO, PUBMED, onde objetivou-se descrever os aspectos fisiopatológicos dos LH, elucidando sua epidemiologia, classificação, relação com o vírus *Epstein-Barr*, manifestações clínicas, diagnósticos, estadiamento e tratamentos, assim como demonstrar a importância e relevância do tema. É observado predomínio da patologia em homens em dois picos de idade (20 a 30 e 50 a 60), sendo o subtipo LHC esclerose nodular o mais frequente e a presença do EBV observada em 40% dos casos de LH. Normalmente, ocorre inchaço dos gânglios linfáticos na região cervical e supraclavicular, embora possa ocorrer em outros locais. Demais sintomas podem ser observados, como febre, sudorese e prurido. O exame padrão ouro para diagnóstico é o PET-CT e o tratamento é feito, principalmente, através de quimioterapia e radioterapia. Conclui-se que estudos devem ser aprofundados referentes aos LH, o que muitas vezes não ocorre devido a menor frequência quando comparado aos demais tipos de câncer e pelo bom prognóstico que geralmente acompanha essa patologia.

Palavras-chave: Linfomas. Fisiopatologia. Neoplasia. Hematologia. Doença de Hodgkin.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphomas (HL) are lymphoproliferative hematological neoplasms, where the presence of Reed-Sternberg cells and Hodgkin cells occurs, which originate mainly from B lymphocytes and represent only about 1% of the tumoral mass. Around the characteristic cells, an inflammatory infiltrate is observed, which can be composed of several cell types. HL can be classified into classic HL, which are subdivided into nodular sclerosis, mixed cellularity, lymphocytic depletion and rich in lymphocyte, and nodular lymphocytic predominance HL. This is a review of existing literature in the LILACS, BIREME, SciELO, PUBMED databases, which aimed to describe the pathophysiological aspects of HL, elucidating its epidemiology, classification, relationship with the Epstein-Barr virus, clinical manifestations, diagnoses, staging and treatments, as well as demonstrating the importance and relevance of the topic. There is a predominance of the pathology in men at two age peaks (20 to 30 and 50 to 60), with the LHC nodular sclerosis subtype being the most frequent and the presence of EBV observed in 40% of cases of HL. Typically, swelling of the lymph nodes occurs in the cervical and supraclavicular region, although it can occur in other locations. Other symptoms can be observed, such as fever, sweating and itching. The gold standard exam for diagnosis is PET-CT and the treatment is done mainly through chemotherapy and radiotherapy. It is concluded that studies should be deepened regarding HL, which often does not occur due to the lower frequency when compared to other types of cancer and the good prognosis that usually accompanies this pathology.

Key-words: Lymphomas. Physiopathology. Neoplasm. Hematology. Hodgkin's Disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Célula de Reed-Sternberg encontrada a partir de impressão linfonodal de um linfoma de Hodgkin.....	12
Figura 2 – Linfoma de Hodgkin celularidade mista: <i>imprinting</i> linfonodal.....	21
Figura 3 – Aspecto morfológico do LHPLN.	23
Quadro 1 - Classificação de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin com as modificações de Cotswolds.....	26
Quadro 2 – Regimes de quimioterapia mais usados no tratamento de linfoma de Hodgkin.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Porção de óbitos por linfomas de Hodgkin, segundo faixa etária.....	19
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDV	Adrimicina, Bleoicina, Dacarbazina e Vinblastina
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
BEACOPP	Bleomicina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina (Oncovin), Procarbazina e Prednisona
BLC6	Oncogene localizado no braço longo do cromossomo 3 (3q27)
CD 15	<i>Cluster of Differentiation 15</i>
CD 20	<i>Cluster of Differentiation 20</i>
CD 30	<i>Cluster of Differentiation 30</i>
CD 43	<i>Cluster of Differentiation 43</i>
CD 45	<i>Cluster of Differentiation 45</i>
CD79a	<i>Cluster of Differentiation 79a</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IF-RT	Radioterapia de campo envolvido
IL-1	Interleucina-1
IV	Intravenosa
L&H	Células linfo-histiocísticas
LH	Linfoma de Hodgkin
LHC	Linfoma de Hodgkin Clássico
LHCCM	Linfoma de Hodgkin Clássico celularidade mista
LHCDL	Linfoma de Hodgkin Clássico depleção linfocítica
LHCEN	Linfoma de Hodgkin Clássico esclerose nodular
LHCRL	Linfoma de Hodgkin Clássico rico em linfócitos
LHPLN	Linfoma de Hodgkin predomínio linfocítico nodular
MIG	Citocina responsável pela resposta de células Th1 e pelo tráfego de linfócitos TCD 8, células <i>Natural killer</i> e células Th1
NF-Kappa B	Fator nuclear Kappa B
PCR	Proteína C-reativa
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RANTES	Citocina responsável pela migração de macrófagos, células <i>Natural Killers</i> e interação de células T CD

RM	Ressonância magnética
RS	Reed-Sternberg
T5	5ª vértebra torácica
T6	6ª vértebra torácica
TARC	<i>Thymus and activation-regulated chemokine</i>
TC	Tomografia computadorizada
Th 2	Células T <i>helper 2</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

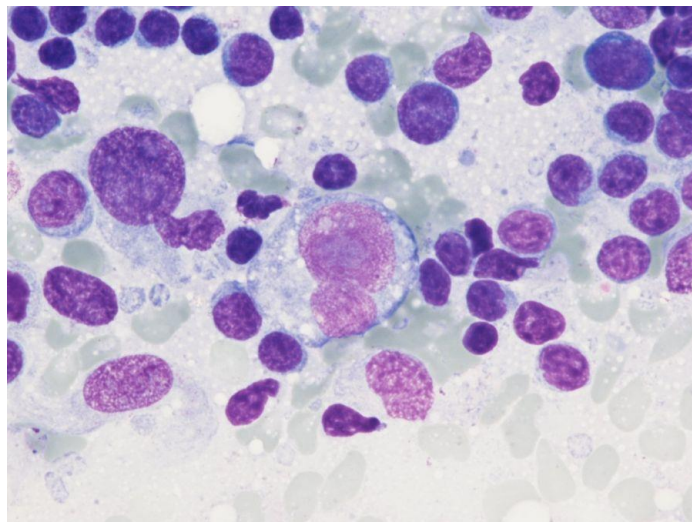
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
Figura 1 – Célula de Reed-Sternberg clássica	12
encontrada a partir de impressão	12
linfonodal de um linfoma de Hogdking.	12
Fonte: Atlas do Grupo Espanhol de Citologia Hematológica.....	12
(2022). 12	
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 objetivo geral	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 metodologia.....	17
4 REVISÃO DE LITERATURA	18
4.1 Epidemiologia.....	18
4.2 classificações dos lh.....	20
Fonte: Atlas do Grupo Espanhol de Citologia.....	22
Hematológica (2022).	22
4.4 manifestações clínicas	25
4.5 estadiamento	26
4.6 diagnósticos	28
4.7 tratamentos	29
5 considerações finais.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) tem essa denominação devido a Thomas Hodgkin, médico Londrino que, em 1832, descreveu, pela primeira vez e de forma pouco aprofundada, a doença através da observação, em pacientes *post-mortem*, de nódulos que levavam ao aumento do baço e dos linfonodos. Posteriormente, em 1898, pesquisadores como Carl Sternberg e Dorothy Reed, caracterizam histologicamente os achados de Hodgkin, observando grandes células, multinucleadas (bilobadas), com nucléolos volumosos e eosinofílicos e grande citoplasma hialínico, que foram denominadas células de Reed-Sternberg (RS), as quais caracterizam a doença (STONE, 2005).

Figura 1 – Célula de Reed-Sternberg clássica encontrada a partir de impressão linfonodal de um linfoma de Hogdking.



Fonte: Atlas do Grupo Espanhol de Citologia Hematológica (2022).

Segundo o Ministério da Saúde (2020), os linfomas representam 0,6% de todos os casos de câncer, sendo 10% dos linfomas do tipo Hodgkin, e, no Brasil, em 2020, estimou-se a prevalência de 2.600 casos, sendo 1.590 em homens e 1.050 em mulheres. Embora possa atingir todas as faixas etárias, é uma patologia que possui maior predomínio em homens, na juventude e idade adulta entre, 20 e 30

anos, e na idade mais avançada, entre 60 e 70 anos, ou seja, possui dois picos de incidência, mas, no geral, caracterizando-se como uma doença que atinge pessoas jovens (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

De acordo com Barbosa, *et al.* (2015):

As doenças linfoproliferativas constituem um grupo heterogêneo de doenças que acometem o tecido linfoide, decorrentes da proliferação e acúmulo de linfócitos anormais em diversos estágios de diferenciação. Compreendem principalmente as leucemias e os linfomas (...)

O linfoma de Hodgkin é, então, caracterizado como uma neoplasia hematológica linfoproliferativa, onde ocorre a presença e multiplicação de células malignas características, denominadas células de Reed-Sternberg, as quais possuem origem principalmente dos linfócitos B, apresentando ao seu redor um infiltrado de vários tipos celulares, dentre eles linfócitos T, células mononucleadas (células de Hodgkin), histiócitos (células derivadas de monócitos), granulócitos, fibroblastos e estroma, sendo estas células não neoplásicas. A mutação oncogênica de linfócitos B no centro germinativo dos linfonodos faz com que essas células imunes se transformem em células de RS (ROSOLEM; PEREIRA, 2022), as quais geralmente representam apenas cerca de 1 a 2% de todo conjunto tumoral (Instituto Nacional do Câncer, 2021).

Segundo Rosolem e Pereira (2022), o infiltrado inflamatório modifica as características normais do ambiente celular através da liberação de citocinas que favorecem o crescimento e a imunossupressão. Dentre essas citocinas pode-se citar IL-5, TARC, RANTES e MIG. As células de RS atraem linfócitos Th2 para o local da inflamação, os quais liberam citocinas quimioativas, tornando o local propício a alterações neoplásicas. Mutações genéticas que ocorrem relacionadas ao fator nuclear Kappa B (NF-Kappa B) são responsáveis pela característica imunofenotípica diferenciada das células de RS e inativação de genes responsáveis pela supressão tumoral (MAYRINK, 2016).

Devido a escassa predominância de células características da doença (células de Reed-Sternberg), o diagnóstico do LH acaba se tornando prejudicado, uma vez que pode ser confundido com outras patologias, como a mononucleose infecciosa, tipos de sarcoma e carcinoma. Assim também, a alta variedade de

células que compõem os tumores, no seu infiltrado celular, acaba promovendo uma grande heterogeneidade da doença. A infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV) pode ser associada a ocorrência de LH, uma vez que o oncovírus promove alterações genéticas em linfócitos B, transformando-os em células de RS. Mais de 80% da população é infectada pelo vírus, estando mais associado aos LH do tipo celularidade mista (ROSOLEM; PEREIRA, 2022).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde (2021), a doença de Hodgkin pode ser classificada em LH clássico (95% dos casos), que se subdivide em esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocítica e predomínio linfocítico, e em LH de predomínio linfocitário nodular (5% dos casos), sendo essa classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO). O subtipo esclerose nodular é o mais frequente e possui bom prognóstico, seguido pelo celularidade mista; predomínio linfocítico possui o melhor prognóstico e o depleção linfocítica, sendo este o subtipo menos frequente e com pior prognóstico (SARTOR; GRANEMANN, 2019).

O diagnóstico do linfoma de Hodgkin não se deve necessariamente a quantidade de células malignas, visto que estas representam percentual mínimo da massa tumoral, mas sim pela sua presença somada a um infiltrado inflamatório reativo. Exames imunohistoquímicos são realizados a fim de auxiliar no diagnóstico e na classificação do LH, demonstrando a presença de marcadores diferentes no LH clássico e no LH de predomínio linfocitário nodular (STONE, 2005).

Os estágios da patologia são determinados baseando-se na classificação de Ann Arbor/ Cotswolds modificado, sendo eles citados por Escovar (2005): estágio I, envolvimento de um único sítio linfonodal ou extranodal; estágio II, envolvimento de dois ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma; estágio III, envolvimento de linfonodos dos dois lados do diafragma; estágio IV, envolvimento de vários órgãos extranodais com ou sem envolvimento linfonodal ou envolvimento de um órgão extranodal com envolvimento linfonodal à distância. Podem ser subclassificados em A, quando há ausência de sintomas sistêmicos, em B, quando ocorrem sintomas sistêmicos, como sudorese noturna, febre e perda de peso e em E, quando o tumor surge em tecidos próximos a cadeias linfáticas (Instituto Nacional do Câncer, 2021).

O tratamento do LH deve ter como critério o estado clínico do paciente, assim como a coexistência de outras patologias, e o estágio da doença em que se

encontra. Em pacientes com doença localizada, recomenda-se a quimioterapia e, ao depender do estadiamento, associação com radioterapia. Já nos casos de doença avançada, também se realiza quimioterapia e em casos de doença recorrente, utiliza-se a quimioterapia de resgate, podendo ser realizado transplante autólogo (SARTOR; GRANEMANN, 2019). A quimioterapia é realizada através de ciclos de ABDV, caracterizada pela combinação dos medicamentos Adrimicina, Bleomicina, Dacarbazina e Vinblastina, sendo ou não associada a radioterapia a depender do estadiamento (MS, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem por objetivo descrever os aspectos fisiopatológicos dos linfomas de Hodgkin.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elucidar e aprofundar, a partir de uma revisão bibliográfica, os conhecimentos referentes aos linfomas de Hodgkin, incluindo epidemiologia, classificação, manifestações clínicas, diagnóstico, estadiamento e tratamento.
- Demonstrar a correlação entre os Linfomas de Hodgkin e a infecção pelo vírus *Epstein-Barr*.
- Demonstrar a importância e a relevância do tema abordado.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SciELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Foram usados nas buscas os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS): linfomas; fisiopatologia; neoplasia; doença de Hodgkin e o período selecionado para a revisão foi até 2022. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

É sabido que o linfoma de Hodgkin possui distribuição bimodal quando levado em consideração a idade dos acometidos, ocorrendo entre a faixa dos 20 a 30 anos e posteriormente, dos 50 aos 60 (MONTEIRO *et al.*, 2016). Bassani, Schuster e Consoni (2021) confirmaram essa afirmativa em estudo onde analisou-se a taxa de internações por linfomas no Brasil nos anos de 2015 a 2020, demonstrando o maior predomínio em homens entre 20 e 39 anos (43%) e na Região Sudeste do país, explicado pela maior concentração de pessoas presente em tal região. A correlação da idade com a incidência está relacionada com danos no DNA ao decorrer do tempo, causados pela exposição a fatores de risco ou processos fisiológicos, justificando o segundo pico da doença (GOMES, 2018).

O subtipo LH Clássico esclerose nodular (LHCEN) é considerado o mais frequente em adultos jovens, atingindo estabilização acima dos 30 anos, diferente do LH Clássico celularidade mista (LHCCM), onde sua incidência aumenta com o decorrer da idade (BECO, 2019).

No ano de 2018, no mundo, o LH ocupou, entre todos os tipos de câncer, o vigésimo terceiro lugar, tendo maior incidência na Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte. A quantidade de casos esperados no Brasil em cada ano, de 2020 até 2022, foi de 1.050 casos em mulheres, sendo estimado risco de 0,95 casos novos a cada 100.000 mulheres, e 1.590 casos em homens, com estimativa de risco de 1,52 para cada 100.000 homens (Instituto Nacional do Câncer, 2019). De acordo com o Observatório de Oncologia (2021), no ano de 2019, ocorreram 532 óbitos decorrentes da patologia, onde a distribuição por faixa etária pode ser observada na tabela 1.

Tabela 1 – Porção de óbitos por linfomas de Hodgkin,

Faixa etária (anos)	Óbitos
0 - 19	32
20 - 29	73
30 - 39	76
40 - 49	61
50 - 59	68
60 - 69	87
70 - 79	84
80 - 89	41
90 ou mais	10

segundo faixa etária.

Fonte: Modificado a partir de Observatório de Oncologia (2021).

Fatores étnicos, raciais e ambientais também se mostram interferentes na incidência do LH, como demonstrado por Shenoy *et al.* (2011), o qual observou na população Norte Americana a maior ocorrência desse tipo de linfoma em pessoas de pele branca comparada a asiáticos e negros, os quais apresentaram índices de incidência menores.

Condições como a infecção pelo vírus *Epstein Barr* e HIV, assim como doenças autoimunes, imunodeficiência, transplantes de órgãos, contato com radiação ionizante a agentes químicos, juntamente com fatores individuais, são associadas ao desenvolvimento de LH, uma vez que podem provocar alterações citogenéticas (POLITTO, 2015).

A relação entre a hereditariedade e o desenvolvimento dessa neoplasia ainda não é totalmente elucidada, uma vez que nenhum fator genético específico foi apontado ou identificado como causador de susceptibilidade, mas sabe-se que há risco 3,3 vezes maior de acometimento pela doença de pessoas que possuem familiares com LH. O risco é considerado ainda maior quando o parente portador é de primeiro grau e foi diagnosticado antes dos 30 anos, entre irmãos, principalmente se forem gêmeos (13%), e entre pais e filhos (BECO, 2019).

4.2 CLASSIFICAÇÕES DOS LH

Os linfomas de Hodgkin são classificados em dois grandes grupos, sendo essa classificação de acordo com o tipo de tecido e diferindo no que se refere a características imofenotípicas, características clínicas, morfologia e evolução da doença. São divididos em linfoma de Hodgkin clássico (LHC) e linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (LHPLN) (ALMEIDA *et al.*, 2006). Comparado ao LHPLN, o LHC possui maior incidência (95%) e tem como célula neoplásica característica a célula de Reed-Sternberg e Hodgkin. Já o LHPLN tem menor incidência (5%) e as células do tipo linfocítico-histiocístico (L&H) são as características (BECO, 2019).

Os linfomas de Hodgkin clássico podem ainda ser subdivididos em quatro tipos, sendo eles: esclerose nodular (LHCEN), celularidade mista (LHCCM), depleção linfocítica (LHCDL) e rico em linfócitos (LHCRL) (POLITTO, 2015). Essa classificação é proposta pela Organização Mundial da Saúde em conjunto com a Sociedade Americana de Hematologia e a Associação Europeia de Hematologia (REAL/WHO) (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Imunofenotipicamente, os subtipos dos linfomas de Hodgkin clássico apresentam-se negativos para CD45, CD43, e positivos para CD30, CD15, possuindo imonofenótipo parecido com as células de RS (DA SILVA, [S.d]). Foi demonstrado que a eventual presença do marcador CD20, uma proteína transmembrana encontrada em linfócitos B, em conjunto com sintomas B, aumentam a probabilidade da patologia ser mais resistente ao tratamento quimioterápico com ABVD (GIESTA *et al.*, 2009; SILVA, 2016). O LHPLN difere-se do LHC nessa

questão por não apresentar proteínas CD30 e CD15 e apresentar CD20 e CD45 (POLITTO, 2015).

4.2.1 LHC esclerose nodular

Entre os LHC, o tipo esclerose nodular (LHCEN) é o mais prevalente e de melhor prognóstico (SARTOR; GRANEMANN, 2019). Apresenta células atípicas de Hodgkin nos espaços lacunares, assim como fibras de colágeno atuam separando os tumores de tecido linfóide, os quais formam o parênquima ganglionar (POLITTO, 2015). Segundo Beco (2019), de cada 10 casos de LHC, 7 são do subtipo LHCEN, possuindo pico de incidência em homens dos 15 a 34 anos, e a maior parte dos acometidos encontrando-se no estágio II da classificação de Ann Arbor (acometimento de mais de duas regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma). É observado acometimento de regiões como mediastino, pulmão e/ou baço, ossos, medula óssea e fígado em, respectivamente, 80%, 8 a 10%, 5%, 3% e 2% dos casos.

4.2.2 LHC celularidade mista

O tipo celularidade mista representa o segundo mais comum e cerca de 25% de todos os casos de LHC. Os tumores são compostos por células de RS e infiltrado inflamatório com diversos tipos celulares, como neutrófilos, histiócitos, eosinófilos, dentre outros, podendo haver fibrose e até mesmo necrose (POLITTO, 2015). É bastante associado à infecção pelo vírus *Epstein-Barr* e representa o subtipo mais frequente em pacientes HIV positivo; geralmente é diagnosticado em homens (70% dos casos) na idade média dos 38 anos e costuma estar em estado mais avançado. Os tumores apresentam-se, em maioria, nos linfonodos periféricos, sendo raro o acometimento do mediastino. Já em locais como o baço, medula óssea e fígado, ocorre a presença da neoplasia em 30%, 10% e 3% dos casos, respectivamente. São observados sintomas como febre, sudorese noturna e perda de peso, os quais são classificados como sintomas B (BECO, 2019; SARTOR; GRANEMANN, 2019).

Figura 2 – Linfoma de Hodgkin celularidade

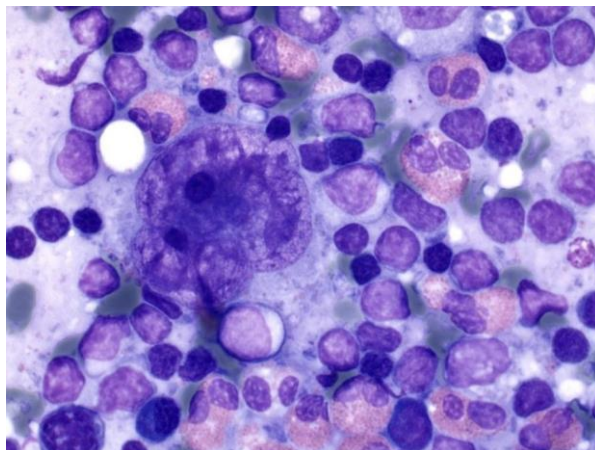
mista: *imprinting* linfonodal.

Fonte: Atlas do Grupo Espanhol de Citologia Hematológica (2022).

4.2.3 LHC depleção linfocítica

Já o subtipo depleção linfocítica é caracterizado como sendo o mais agressivo e o de pior prognóstico, contudo, é o mais raro, representando menos de 1% dos casos. Ocorre a diminuição de linfócitos não neoplásicos, levando ao agravamento do paciente. Pode apresentar-se com padrão de fibrose difusa, onde há pouquíssimas células de RS e linfócitos e multiplicação de fibroblastos, ou forma reticular, onde há células características (células de RS), histiócitos atípicos e diminuição de demais células. Acomete, na maior parte das vezes, homens (60 a 75% dos casos), dos 30 aos 37 anos, estando muito associado à infecção pelo HIV. Há o acometimento de linfonodos retroperitoneais, medula óssea e de órgãos abdominais.

diagnosticado se encontra em avançado, estando aos sintomas B do subtipos de LHC (POLITTO, 2015).



Frequentemente, é quando a doença estado mais mais relacionado que os demais (BECO, 2019;

4.2.4 LHC rico em

linfócitos

O subtipo rico em linfócitos é o de melhor prognóstico, sendo confundido com o LHPLN quando levada em consideração as características microscópicas, sendo necessário diferenciação através de testes imuno-histoquímicos. Histologicamente, ocorre a presença de células de RS e células de Hodgkin, com infiltrado celular difuso de linfócitos pequenos, sem ocorrência de neutrófilos e eosinófilos. Representa 5% dos casos de LHC, ocorrendo em maior frequência em homens em idades mais avançadas do que as dos outros subtipos, sendo bastante incomum a presença de sintomas B e os pacientes estando, geralmente, nos estágios I e II. Também é observado maior acometimento de linfonodos periféricos, com raro acometimento da região do mediastino (BECO, 2019; MACHADO, 2004).

4.2.5 LH predomínio linfocítico nodular

Os linfomas de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (LHPLN), por sua vez, possuem predominância de linfócitos de tamanho reduzido e presença de células linfo-histiocíticas (L&H), também denominadas células com núcleo de “pipoca”, juntamente com infiltrado composto por linfócitos B pequenos e histiócitos, possuindo arranjo nodular, sendo essas características pertencentes ao LHPLN do tipo nodular. O LHPLN do tipo difuso apresenta um infiltrado difuso, composto em sua maioria por linfócitos T reativos. É considerado um tipo raro de LH, sendo reconhecido apenas em 2001 pela Organização Mundial da Saúde. Representa de 5 a 10% dos casos de LH no ocidente, sendo considerado raro e afetando mais os homens. Diferente dos LHC, a infecção pelo EBV não está muito associada a patogênese desse tipo de LH. Outra diferença também é a expressão de antígenos de linfócitos B mesmo sem expressão de CD15 e CD30, como CD20, BLC6, CD79a e CD45. Apresenta maiores índices de recaídas, mas com o desenvolvimento de lesões menos agressivas. É observado maior acometimento de linfonodos periféricos, nas regiões cervical, inguinal e axilar, sendo a linfadenopatia localizada presente na maioria dos pacientes (NASCIMENTO, 2012; SPECTOR, 2009; SILVA, [S.d]).

Figura 3 – Aspecto morfológico do LHPLN.

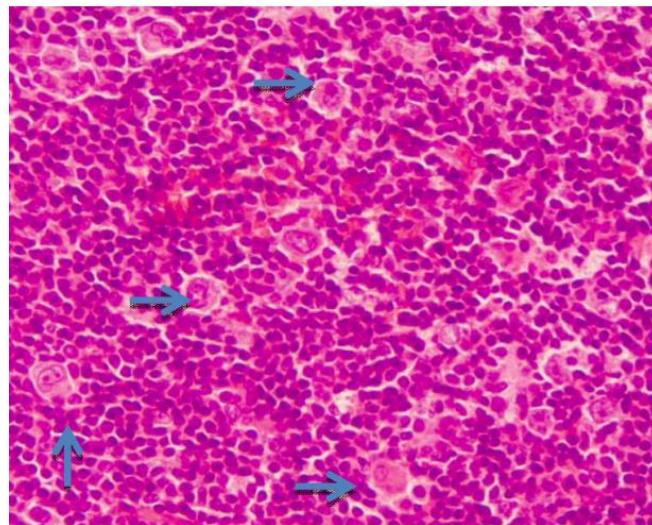
Fonte: Nascimento (2012).

Nota: Células L&H (ponta das setas) circundadas por fundo linfocitário – aumento de 160X.

4.3

O VÍRUS

O vírus causador da a capacidade gama de



RELAÇÕES COM
Epstein-Barr

Epstein-Barr,
mononucleose, tem
de infectar uma
células, dentre elas

os linfócitos T e os linfócitos B. Replica-se principalmente em células do epitélio escamoso estratificado da orofaringe e permanece latente no interior dos linfócitos B, podendo levar a produção e a persistência de células B de memória, que têm papel importante na latência viral (ABUSALAH *et al.*, 2020).

O EBV é um oncovírus que possui a capacidade de inibir a apoptose, ou seja, interromper a morte programada dos linfócitos B, através de genes que induzem o crescimento e a mutação dessas células e que contribuem para a sobrevivência delas, assim como favorecem o processo de proliferação celular através de

exacerbadas mitoses, contribuindo com a tumoração. A inibição da apoptose das células B ocorre devido a incapacidade dessas células em produzirem imunoglobulinas que funcionem, o que faz com que se tornem células de RS (ROSELEM, PEREIRA, 2022). Um dos genes presentes no EBV responsáveis por essa expansão clonal de células latentes infectadas seria o BZLF1. Outros genes, como EBNA-1, LMP-1 e LMP-2, são expressos em tumores positivos para EBV, sendo a proteína latente de membrana 1 (LMP-1) de extrema importância no processo de linfoproliferação, uma vez que emitem sinais de crescimento, atuando como receptores de TNF, contribuindo para a formação tumoral. Quando o tumor atinge dimensões maiores, tornando a doença avançada, o LMP-1 já não é mais presente, evidenciando a não correlação da sua existência com a perseverança da doença, também não tendo relação com malignidade do tumor (RIBEIRO, GAGLIANI, 2015).

É observada uma correlação entre a infecção pelo EBV e o desenvolvimento dos LH, sendo identificado o material genético desse vírus em células de RS. Estudos demonstraram que a presença viral ocorre em 40% de todos os casos de LH, mas seu aspecto como agente etiológico da patologia ainda não é completamente elucidado (MAYRINK, 2016). O subtipo mais frequente em indivíduos portadores do EBV foi o LHCCM, sendo diagnosticado em 70% dos casos. Fatores como idade, etnia, condições sociais e sexo atuam como agentes de modificação dessa relação entre o vírus e o subtipo da doença (BECO, 2019).

No mundo, estima-se que cerca de 90% da população tenha tido contato com o EBV, sendo assintomáticos durante toda a vida, fator esse digno de tenção, uma vez que indivíduos infectados possuem de três a quatro vezes mais chance de desenvolver essa neoplasia, estimando-se 4 anos de incubação do vírus até o desenvolvimento propriamente dito do LH (MAYRINK, 2016; ROSELEM, PEREIRA, 2022).

4.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Por não possuir manifestações clínicas específicas, o linfoma de Hodgkin muitas vezes é confundido com outras patologias. Tal questão soma-se ao fato de em quadro inicial não apresentar dor, aumentando as taxas de subnotificação, uma

vez que o paciente não se atenta aos sintomas (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Normalmente é observado o desenvolvimento de inchaço dos gânglios linfáticos principalmente na região cervical e supraclavicular, embora possa ocorrer em outros locais, como virilha e axila, os quais são indolores (podendo ocorrer dor caso haja fibrose), de consistência elástica, móveis e maiores que 1,5-2,0 cm (POLITTO, 2015). Prurido e presença de dor após ingestão de bebidas alcoólicas são raros e observados em pacientes com doença bastante evoluída. O acometimento extraganglionar, ou seja, lesões disseminadas para outros órgãos como fígado, pulmão e medula óssea, também pode ocorrer (25% dos casos) (GOMES, 2018).

Em pacientes em quadro disseminado, os sintomas B são mais salientes, tendo a presença de sudorese noturna, perda ponderal (perda de peso), fraqueza, fadiga, anorexia (devido a liberação de TNF- α) e febre baixa e irregular. Pode ocorrer, sendo menos frequente, um padrão da febre denominado Padrão Pel-Ebstein, onde durante uma ou duas semanas o paciente apresenta febre alta que intercala com uma a duas semanas de febre baixa ou ausência de febre. Esse sintoma é observado devido a liberação pelas células neoplásicas e leucócitos de Interleucina-1 (IL-1) (MACHADO *et al.*, 2004; POLITTO, 2015).

Na fase inicial da doença é comum a verificação de eosinofilia e trombocitose, alterando posteriormente para neutrofilia, linfocitopenia, trombocitopenia e quadro de anemia normocítica normocrômica característica de patologias inflamatórias, podendo evoluir, em casos mais graves, para anemia leucoeritoblástica. Ocorre, com o avanço da doença, o aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa (PCR), sendo utilizados no monitoramento da evolução e tratamento da neoplasia. A diminuição da albumina também é verificada, uma vez que aumenta os níveis de proteínas de fase aguda e diminui a produção de albumina (GOMES, 2018).

4.5 ESTADIAMENTO

O estadiamento dessa neoplasia, ou seja, a classificação da extensão e localização da doença, é denominada Classificação de Ann Arbor com modificações realizadas por Cotswolds, onde a patologia é enquadrada em estágio I, II, III ou IV e

em subtipos A, B, e X, como pode ser observado no quadro 1. Essa classificação é realizada com auxílio de exames de imagens, ressonância magnética e tomografia, biópsia excisional, e biópsia de medula óssea em alguns casos (RODRIGUES *et al.*, 2020). Essa classificação é considerada de grande valia na tomada de decisão do diagnóstico, assim como na morbidade e chance de sobrevivência do acometido (SILVA, 2016).

Quadro 1 - Classificação de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin com as modificações de Cotswolds.

(continua)

Estádio I - envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra linfático (IE);
Estádio II – envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE);
Estádio III – envolvimento de cadeia linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES);
Estádio IV – envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra linfático com envolvimento linfonodal à distância;

Quadro 1 - Classificação de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin com as modificações de Cotswolds.

(conclusão)

<p>Características modificadoras:</p> <p>A – Ausência de sintomas sistêmicos;</p> <p>B – Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso),</p> <p>X – Doença volumosa (massa mediastinal com uma largura máxima igual ou maior que um terço do diâmetro interno transversal do tórax a nível do espaço intervertebral entre T5 e T6 ou maior que 10 cm) – Tumor <i>Bulky</i>.</p>
--

Fonte: Modificado a partir de Brasil (2020).

4.6 DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico clínico dos LH é realizado através das manifestações clínicas, como a presença de gânglios linfáticos protuberantes com aspecto borrachudo e observação das características histopatológicas (SILVA, 2016). No exame físico também se analisa a presença de dor nos linfonodos e a eventual hepatoesplenomegalia (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Uma das etapas do diagnóstico laboratorial é a realização de hemograma, onde, em paciente com LH, será observado anemia e pancitopenia aguda, com diminuição de neutrófilos (neutropenia) e plaquetas (trombocitopenia), assim como aumento na quantidade de linfócitos (linfocitose). A anemia ocorre devido a morte precoce dos eritrócitos e danos na medula óssea que levam a falhas no processo de eritropoese, a linfocitose devido às próprias características da doença e a trombocitopenia devido a possíveis hemorragias que o paciente pode ter (SILVA, 2016).

Também pode ser solicitado exame de urina que, juntamente com o exame de sangue, auxilia na detecção de marcadores de infecção e evolução da neoplasia. Os exames de imagem, como a ressonância magnética nuclear (RM), tomografia computadorizada (TC) do abdômen e da pelve e radiografia do tórax são de extrema importância no diagnóstico, pois, além de localizar a massa tumoral, permitem visualizar se houve acometimento da medula óssea (ARAÚJO *et al.*, 2019; SILVA, 2016). O exame considerado padrão ouro para avaliar-se um paciente com LH é a Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT), que também pode substituir uma biópsia de medula óssea. Caso sua realização não seja possível, é solicitada radiografia ou TC do abdômen, tórax e pescoço, utilizando-se contraste, e biópsia da medula óssea. Nessa fase inicial de avaliação do paciente, também são solicitados exames para hepatite B e C, sífilis, HIV e estado latente de tuberculose (BRASIL, 2020).

A biópsia da lesão é obrigatória e representa uma maneira de classificação histológica, onde é coletado material do tecido afetado a fim de determinar se há células características da doença (células de RS) e/ou qual subtipo se trata. Também é realizada a biópsia de medula óssea, a fim de determinar qual a

magnitude da disseminação da neoplasia. A análise imunofenotípica também é de grande valia, uma vez que permite a análise do infiltrado inflamatório, sendo que, em LHC, ocorre expressão de CD30 em todos os casos da doença, de CD15 em 75% a 85% dos casos e não havendo expressão de CD45 (BRASIL, 2020; POLITTO, 2015; SILVA, 2016).

4.7 TRATAMENTOS

O tratamento adotado para os linfomas de Hodgkin varia de acordo com o estadiamento, com o prognóstico e tipo histológico da neoplasia, sendo realizada quimioterapia combinada (ABVD e BEACOPP sendo os mais utilizados) com ou sem realização posterior de radioterapia de campo envolvido (IF-RT) (GOMES, 2018). A dosagem utilizada assim como a via de administração pode ser observada no quadro 2.

Quadro 2 – Regimes de quimioterapia mais usados no tratamento de linfoma de Hodgkin.

(continua)

Abreviatura	Composição	Dose (mg/m ²)	Via de administração
ABVD	Doxorubicina	25	IV
	Bleomicina	10	IV
	Vinblastina	6	IV
	Dacarbazina	375	IV

Quadro 2 - Regimes de quimioterapia mais usados no tratamento de linfoma de Hodgkin.

(conclusão)

BEACOPP	Bleomicina	10	IV
	Etoposideo	100	IV
	Adriamicina	25	IV
	Ciclofosfamida	650	IV
	Vincristina	1,4	IV
	Procarbazina	100	Oral

	Prednisona	40	Oral
--	------------	----	------

Fonte: Gomes (2018).

Além da quimioterapia, o tratamento pode ser realizado através de radioterapia, imunoterapia e até mesmo transplante de medula óssea em casos mais graves, sendo que, neste caso, avalia-se a inexistência da melhora com os tratamentos convencionais. A PET (*Positron Emission Tomography*) é um tratamento do nicho da medicina nuclear onde são ofertados ao paciente de maneira intravenosa fármacos marcados com emissores de pósitrons, medindo-se a atividade metabólica dos tecidos e sendo útil tanto no tratamento quanto no diagnóstico. Por possuir alto custo não é um tratamento disponibilizado pela rede pública de saúde (SILVA, 2016).

Para pacientes diagnosticados com LHc em estágio inicial o prognóstico é considerado ótimo, tendo chance de cura acima de 90%. O tratamento mais utilizado nesses casos é a quimioterapia ABVD e IF-RT, sendo que, caso a doença persista, o tratamento é intensificado (GOMES, 2018).

Outra alternativa seria a realização de radioimunoterapia, que consiste na utilização de anticorpos monoclonais, os quais possuem receptores para células cancerígenas, proporcionando sua morte através da indução de respostas imunológicas, matando as células tumorais e preservando as benignas. O rituximabe é um exemplo de anticorpo monoclonal com afinidade por CD20 utilizado em tal tratamento (SILVA, 2016).

Em pacientes diagnosticados com LHC, mas com mau prognóstico, realiza-se 4 ciclos de ABVD e IF-RT, podendo haver ou não a necessidade de intensificação do tratamento e, caso possua risco proeminente de complicações pela realização de IF-RT, esta é substituída por mais 2 ciclos de ABVD. Já para pacientes com LH em estado avançado, a melhor terapêutica é a realização de 6 a 8 ciclos de ABVD. Caso haja remissão parcial realiza-se IF-RT e intensifica-se o tratamento caso a patologia persista (GOMES, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que o LH é uma doença que possui dois picos de incidência (20 a 30 e 50 a 60 anos). Os LH são classificados em LH Clássico, sendo subdivido em LHC esclerose nodular, LHC celularidade mista, LHC depleção linfocítica e LHC rico em linfócitos, e LH de predomínio linfocítico nodular. Não são verificados sintomas específicos, sendo confundido com outras patologias. O estadiamento é útil na visualização da extensão e localização da doença. Os exames de imagem são de extrema importância, assim como a análise

imunofenotípica, para diagnóstico. Já o tratamento varia de acordo com o estadiamento, tipo histológico e prognóstico da doença. Sendo assim, conclui-se que o linfoma de Hodgkin é uma neoplasia que necessita de mais atualizações, inclusive referentes a sua relação com o EBV, as quais muitas vezes não ocorrem devido a uma menor incidência desse tipo de câncer em comparação a outros. Sua importância pode ser justificada por atingir parcela jovem da população e, se diagnosticada previamente, possuir altas taxas de cura, evidenciando, assim, a relevância e importância do tema.

REFERÊNCIAS

- ÁBALO, P. L., *et al.* **Atlas Grupo Espanhol de Citologia Hematológica (GECH Atlas)**, 2022. Disponível em: https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_content&view=featured&Itemid=101&lang=es. Acesso em: 10 set. 2022., il.
- ABUSALAH, M. A. H. *et al.* Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein–Barr Virus. **Pathogens**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 226, 18 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9030226>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/3/226/htm>. Acesso em: 05 nov. 2022.

ALMEIDA, J. M. M. F. *et al.* Células dendríticas foliculares: imunofenotipagem no linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [S.L.], 2006, 28(1), p. 33-39. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/69S7jK4m5yQzBczwHhxL3FC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 set. 2022.

ARAÚJO, J. A. F. de *et al.* Linfoma de hodgkin: a importância de um diagnóstico precoce pela equipe de enfermagem. **Braz. J. Hea. Rev., Curitiba**, v. 2, n. 1, p. 171-176, jan./feb. 2019. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/878/759>. Acesso em 04 set. 2022.

BARBOSA, S. F. da C.; *et al.* Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 43-50, set. 2015. Instituto Evandro Chagas. Disponível em: <file:///C:/Users/Note/Desktop/TCC/document.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2022.

BASSANI, B.F.B; SCHUSTER, A.I; CONSONI, P.R.C. Comparação de internações por linfoma de Hodgkin e não Hodgkin no Brasil: estudo epidemiológico de 2015 a 2020. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 474-475, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.818>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921009652>. Acesso em: 24 set. 2022.

BECO, M. do P. F. G. **Estudo do microambiente tumoral e da infecção pelo EBV no linfoma de Hodgkin clássico no Nordeste e Sudeste Brasileiro**. 2019. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Oncologia, Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2019/MPFGBeco/MPFGBeco.pdf>. Acesso em: 05 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin**. Brasília-DF. Mar. 2020. Disponível em: DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf. Acesso em: 17 abr. 2022.

ESCOVAR, C. E. S. Doença de Hodgkin. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 1, n. 5, p. 35-40, mai./ago. 2005. Disponível em: <https://www.s boc.org.br/s boc-site/revista-s boc/pdfs/5/artigo7.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2022.

GIESTA, R.P. *et al.* Influência do CD20 na refratariedade do linfoma de Hodgkin clássico ao tratamento inicial com o esquema ABVD, no Ceará, Brasil. **Bras Patol Med Lab**. v. 45, n. 3, p. 247-252, jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/RnSrp8w5n6SLWKfVzBGN4GR/?format=pdf&lang=pt#:~:text=A%20an%C3%A1lise%20foi%20realizada%20avaliando,38%2C1%25%20dos%20pacientes>. Acesso em 27 set. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Linfoma de Hodgkin. *In*: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Tipos de câncer**. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>. Acesso em: 28 mai. 2022.

MACHADO, M. *et al.* Linfoma e Hodgkin – conceitos actuais. Artigo de Revisão. **Medicina Interna**, [S.L], v. 11, p. 207-215, n. 4, 2004. Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11_n4_2004_207-215.pdf. Acesso em: 29 set. 2022.

MAYRINK, G. T. C. **Expressão do Vírus Epstein-Barr em Células Tumorais do Linfoma de Hodgkin Clássico: correlação com fatores desfavoráveis e sobrevida**. 2016. 127 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, O Programa de Pós-Graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/4795/1/grazielatoledocostamayrink.pdf>. Acesso em: 02 out. 2022.

NASCIMENTO, M. M. C. do. Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular: aspectos clínicos-epidemiológicos e patológicos. **Monografia (conclusão MED-B60) – Faculdade de Medicina da Bahia**. Salvador, p. 3-21, 2012. Disponível em: [https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8070/1/Marlla%20Marine%20Cardoso%20do%20Nascimento%20\(2012.1\).pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8070/1/Marlla%20Marine%20Cardoso%20do%20Nascimento%20(2012.1).pdf). Acesso em: 15 set. 2022.

OLIVEIRA, L. S.; *et al.* Aspectos Clínicos e Histopatológicos dos Linfomas Hodking e Não Hodking: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 15808-15815, 2021. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n2-280>. Disponível em: [file:///C:/Users/Note/Desktop/TCC/Aspectos%20cl%C3%ADnicos%20e%20histopatol%C3%B3gicos%20dos%20linfomas%20hodking%20e%20nao%20hodking%20\(uma%20revisao%20sistem%C3%A1tica\).pdf](file:///C:/Users/Note/Desktop/TCC/Aspectos%20cl%C3%ADnicos%20e%20histopatol%C3%B3gicos%20dos%20linfomas%20hodking%20e%20nao%20hodking%20(uma%20revisao%20sistem%C3%A1tica).pdf). Acesso em: 11 abr. 2022.

RIBEIRO, F. P. G.; GAGLIANI, L. H. Caracterização molecular da relação do vírus *Epstein-Barr* com o linfoma de Hodgkin. II Jornada de Iniciação Científica do UNILUS. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. v. 12, n. 26, p. 58, jan./mar. 2015. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/218/u2015v12n26e218>. Acesso em: 07 out. 2022.

RODRIGUES, A. J. S. *et al.* Linfoma de Hodgkin em crianças e adolescentes: estudo clínico e epidemiológico. **Revista Thêma et Scientia** [S.L], v. 10, n. 1, p. 37-46, jan/jun 2020. Edição especial Medicina. Disponível em: <http://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/1206/1237>. Acesso em: 14 set. 2022.

ROSOLEM, F. R.; PEREIRA, K. K. Associação do vírus Epstein-Barr com Linfoma de Hodgkin: uma revisão de literatura. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 1-8, 29 mar. 2022. Disponível em:

file:///C:/Users/Note/Downloads/27793-Article-323902-1-10-20220329.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

SARTOR, J.; GRANEMANN, M. Linfomas: **Guia Prático de Hematologia**: Liga Acadêmica de Hematologia da Região Carbonífera, [S.L.], p. 86-112, 2019. Unesc. <http://dx.doi.org/10.18616/hema07>. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/7462>. Acesso em: 10 abr. 2022.

SHENOY, P. *et al.* Incidence Patterns and Outcomes for Hodgkin Lymphoma Patients in the United States. **Advances In Hematology**, [S.L.], v. 2011, p. 1-11, 2011. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/725219>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010617/>. Acesso em: 24 set. 2022.

SILVA, T. M. L. R. e. Importância do diagnóstico precoce e avaliação biopsicossocial em pacientes com linfoma. **Monografia (Pós-graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional**. p. 13-34, Recife, 2016. Disponível em: <https://www.ccecursos.com.br/img/resumos/hematologia/importancia-do-diagnostico-precoce-e-avalia--o-bps-em-pacientes-com-linfoma.pdf>. Acesso em: 19 set. 2022.

SPECTOR, N. Linfoma de Hodgkin: aspectos atuais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 31, p. 3-6, ago. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009000800002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CdHygCdCn4Bt3YsDmBLSgNd/?!lang=pt>. Acesso em: 02 set. 2022.

STONE, M. J. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. **Baylor University Medical Center Proceedings**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 368-375, out. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255947/>. Acesso em: 10 abr. 2022.