

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – FARMÁCIA CLÍNICA

SANDRA MARA BRASILEIRO MOTA

LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES  
CÉLULAS B: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
TRATAMENTO E PROGNÓSTICO COM OS  
ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS CHOP  
E CHOP-BLEO

Fortaleza – Ce  
2006

SANDRA MARA BRASILEIRO MOTA

LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMENTO E  
PROGNÓSTICO COM OS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS  
CHOP  
E CHOP-BLEO

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Nylane Maria Nunes Alencar

Fortaleza – CE  
2006

M8711

Mota, Sandra Mara Brasileiro

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B: características clínicas, tratamento e prognóstico com os esquemas quimioterápicos CHOP e CHOP-Bleo / Sandra Mara Brasileiro Mota . – Fortaleza, 2006.

72f. il.

Orientador: Prof. Dr. Nylane Maria Nunes Alencar

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Faculdade Farmácia, Odontologia e Enfermagem

1. Linfoma não Hodgkin 2. Linfoma Difuso de Grandes Células 3 Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica

I. Alencar, Nylane Maria Nunes (Orient.) II. Título

CDD 615.58

SANDRA MARA BRASILEIRO MOTA

LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMENTO E  
PROGNÓSTICO COM OS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS  
CHOP E CHOP-BLEO

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Data da Defesa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Nylane Maria Nunes Alencar (Orientadora)  
Departamento de Fisiologia e Farmacologia / UFC

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Maria dos Anjos Carneiro Leão  
Departamento de Morfologia e Fisiologia/ UFRPE

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz  
Departamento de Análises Clínicas /UFC

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Nádia Accioly Pinto Nogueira  
Departamento de Análises Clínicas /UFC

A Deus, em primeiro lugar;

À minha querida mãezinha, que tudo fez em vida pela minha realização profissional e pela força e presença constante em cada etapa da minha vida;

Ao meu pai e minhas irmãs, por acreditarem em mim e me apoiarem sempre;

Ao meu sobrinho João Pedro;

Ao meu esposo, Paulinho e meus dois amados filhos Paulo Victor e João Eduardo, pelo amor, carinho e paciência na realização deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Nylane Maria Nunes Alencar, minha orientadora, por acreditar neste trabalho, pela carinhosa amizade, bem como pela constante disponibilidade em transmitir seus conhecimentos;

À Prof<sup>a</sup>. Nádia Accioly Pinto Nogueira, pelo carinho e amizade sincera e por sempre acreditar em mim;

À Dra. Paola Tôrres pelos conhecimentos hematológicos dispensados a este trabalho;

A todo o corpo docente do mestrado, em especial às professoras Maria Goretti Queiroz e Romélia Gonçalves, pelo estímulo, apoio, críticas e sugestões na elaboração deste trabalho;

À Raimunda Gomes (Raimundinha), secretária do mestrado, por sua amizade carinhosa e dedicação na resolução dos problemas a ela confiados;

Aos colegas de turma Thaise, Emérita, Pablo Maia, Fernanda, Penha, Ana Lúcia, Rosemarie, Fábio, Socorro Pedro, Eudiana, Alisson, Paulo César e Gisele, pela amizade e apoio;

À Márcia Marinho, bolsista, pela ajuda na pesquisa;

À Eliêda Queiroz, funcionária do setor de pesquisa do HUWC, pela compreensão e ajuda na análise dos prontuários;

À Nazaré, funcionária do HEMOCE, pela ajuda na seleção dos prontuários;

Aos colegas do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Municipal de Maracanaú, em especial aos farmacêuticos Sayonara Porto, Francisco José Andrade, Patrícia Alves, Joaquim Henrique e Socorro Nogueira pela compreensão e apoio na execução deste trabalho;

Às amigas Ana Ribeiro e Carol Sidou pelo incentivo e carinho nos momentos mais difíceis do curso de mestrado;

A CAPES pelo apoio financeiro.

## RESUMO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) corresponde a 50 % dos casos de linfoma não-Hodgkin (LNH). Seu tratamento de escolha é a quimioterapia de associação, em especial o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), considerado o tratamento inicial padrão dos LDGCB. Variações deste esquema, como o protocolo CHOP-Bleo (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e bleomicina) tem sido utilizadas com a intenção de se obter maiores taxas de remissão completa pelos pacientes. No Brasil, pouco se conhece a respeito da incidência, do comportamento clínico, da resposta às terapêuticas utilizadas e da sobrevivência de pacientes com LDGCB. Este estudo teve como objetivos traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B, atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), com data de primeiro atendimento de janeiro de 1989 a dezembro de 2003, e que fizeram uso dos esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-Bleo; avaliar a eficácia e segurança terapêutica dos esquemas propostos através da análise do tipo de resposta terapêutica, achados clínicos e laboratoriais destes pacientes. A coleta dos dados foi realizada a partir dos prontuários médicos dos 31 pacientes analisados. Destes, 21 (67,74%) eram do sexo masculino e 10 (32,26%) do feminino, com idade média de  $45,81 \pm 16,3$  anos. A ocupação trabalhador agrícola representou 25,82% (8/31). O estágio III da classificação de Ann Arbor foi o mais freqüente (32,26%), mas apenas 45% dos pacientes apresentaram sintomas B. A lactato desidrogenase (LDH) sérica de 49% dos pacientes encontrava-se elevada à época do diagnóstico, sendo que outros 16% dos pacientes não apresentavam resultado desta enzima em seus prontuários. Quanto ao IPI, 71% foram classificados como de risco baixo e intermediário, 13% de alto risco intermediário, nenhum dos pacientes do estudo apresentou IPI compatível com de alto risco e em 16% dos pacientes não foi possível estabelecer a classificação devido à ausência de dados nos prontuários. Quanto à utilização dos protocolos quimioterápicos, 58% (18/31) dos pacientes fizeram uso do esquema CHOP, 36% (11/31) utilizaram CHOP-Bleo e 6% (2/31) utilizaram os dois esquemas quimioterápicos. Entre os

pacientes que utilizaram o esquema CHOP, 78% atingiram a remissão completa (RC), 17% apresentaram recidiva da doença e apenas 5 % foram a óbito. No grupo que utilizou o esquema CHOP-Bleo, 63% atingiram a RC, 18% apresentaram recidiva da doença e 19% foram a óbito. Os 2 pacientes que utilizaram os dois esquemas como tratamento apresentaram recidiva da doença. Os valores de LDH dos pacientes após a quimioterapia apresentam-se reduzidos tanto em pacientes que atingiram a remissão completa como naqueles que tiveram recidiva. Verificamos que a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) não foram influenciadas pelo estágio clínico e LDH inicial dos pacientes. A regressão logística não mostrou significância estatística quando analisou a remissão completa dos pacientes a partir dos resultados das variáveis em estudo pós QT, com exceção da proporção de redução da LDH e a resposta ao tratamento. Os resultados mostraram a eficácia e segurança dos esquemas terapêuticos CHOP e CHOP-Bleo em nossa população de estudo. Os resultados demonstram ainda que se faz necessário o estudo epidemiológico de diferentes populações com LDGCB para que haja segurança na escolha de esquemas quimioterápicos, bem como a uniformidade em descrever e classificar os linfomas e os seus fatores prognóstico por parte dos patologistas e oncologistas.

Palavras-chave: Linfoma difuso de grandes células B, CHOP e CHOP-Bleo, remissão completa.

## ABSTRACT

Diffuse Large B-Cell Lymphomas (DLBCL) corresponds to 50% of non-Hodgkin's lymphomas (LNH). Their treatment of choice is the association chemotherapy, in special the CHOP therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) considered the standard treatment initial of the DLBCL. Variations of this therapy, with the CHOP-Bleo protocol (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and bleomycin) have been used with the intention of obtaining complete response rates for the patients. In Brazil, little is known about the incidence, clinical behavior, response to therapy and survival of the patients with DLBCL. This study aimed to set out the epidemiological profile of patients with diffuse large B-Cell lymphomas, who received medical care at Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), outline in Ceará state, with the first attendment from January 1989 to December 2003, who the used the CHOP and/or CHOP-Bleo therapy; Evaluating the security and efficiency of the protocols proposed by analysis of the kind of therapeutical response, clinical and laboratorial outcomes of these patients. The data collection was performed from medical recording of the 31 patients analyzed. These, 21 (67,74%) were the men and 10 (32,26%) women. The average age was  $45,81 \pm 16,3$  anos. Agriculturists represented 25,82% (8/31) of all patients. The stage III the Ann Arbor classification were the most frequent (32,26%), but only 45% of the patients had B symptoms. The values of lactate dehydrogenises (LDH) enzyme were elevated in 49% of the patients at diagnosis, but in 16% of the patients these values at diagnosis were unknown. As much as the IPI, 71% were classified as an IPI low and intermediate risk, 13% as an IPI intermediate-high risk, none of the study patients showed as an IPI high risk and 16% there is not possible the classification to establish due to the data is unknown. As much as the chemotherapy protocols used, 58% (18/31) of the patients was received CHOP chemotherapy, 36% (11/31) CHOP-Bleo chemotherapy and 6% (2/31) received CHOP associated with CHOP-Bleo chemotherapy. Among the patients who used CHOP chemotherapy, 78% was achieving complete response (CR), 17% was achieving relapse of the disease and only 5% were the death. In the group who used CHOP-Bleo chemotherapy,

63% was achieving RC, 18% was achieving relapse of the disease and 19% died. The 2 patients who used CHOP and CHOP-Bleo chemotherapy were achieving relapse of the disease. The values of the LDH after chemotherapy showed decreased in patients with RC as much as the relapsed patients. We verified that the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were not influenced by the clinic stage and initial values of the LDH patients. The logistic regression did not show statistical differences when the complete response was analyzed comparing to outcomes the studied variables after QT, except for the proportion of reduction of LDH levels and response to the treatment. The results stress the security and efficiency of the protocols CHOP e CHOP-Bleo in our study population. The data obtained also the need epidemiological studies in different DLBCL populations for the security in the choice chemotherapy, well as standardized the classification and description of the DLBCL and prognoses factures by pathologists and oncologists.

Key words: Diffuse Large B-Cell Lymphomas, CHOP and CHOP-Bleo, complete response

# SUMÁRIO

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1. LINFOMAS	15
1.2. LINFOMAS NÃO-HODGKIN	15
1.2.1. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: REAL e OMS	16
1.2.2. Estadiamento dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin	16
1.3. LINFOMAS NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B	18
1.3.1. Diagnóstico	18
1.3.2. Estadiamento e Índice prognóstico internacional	20
1.3.3. Tratamento dos LDGCB	21
1.3.4. Acompanhamento de pacientes com LDGCB	23
1.4. O ESQUEMA CHOP	24
1.4.1. Ciclofosfamida	24
1.4.2. Doxorubicina	25
1.4.3. Vincristina	27
1.4.4. Prednisona	28
1.5. O ESQUEMA CHOP-Bleo	29
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>31</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1. OBJETIVO GERAL	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
<b>4. MÉTODO</b>	<b>33</b>
4.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO	33
4.1.1. Local do Estudo	33
4.1.2. Aspectos Éticos	33
4.1.3. Tipo de Estudo	33
4.1.4. Amostra do Estudo	33
4.2. COLETA DE DADOS	34
4.2.1. Critérios de Inclusão dos Pacientes	34
4.2.2. Critérios de Exclusão dos Pacientes	34
4.2.3. Sistemática para a Coleta de Dados	34
4.3. DETERMINAÇÃO DO ESTADO DE PERFORMANCE (EP) E DO ÍNDICE DE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)	35
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	36
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>37</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	37
5.2. TRATAMENTO	44

5.3. RESPOSTA AO TRATAMENTO	46
<b>6. DISCUSSÃO</b>	52
<b>7. CONCLUSÕES</b>	61
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	62
<b>ANEXOS E APÊNDICES</b>	68
<b>ANEXO I</b>	69
<b>ANEXO II</b>	71

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Tabela 1.</b> Resumo da Classificação adotada pela OMS para tumores dos tecidos linfóides e hematopoéticos	17
<b>Tabela 2.</b> Classificação de Ann Arbor para o estadiamento dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin	18
<b>Tabela 3.</b> Índice Prognóstico Internacional para os LDGCB	21
<b>Tabela 4.</b> Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e idade na data do 1º atendimento.	38
<b>Tabela 5.</b> Distribuição dos pacientes em relação à ocupação e logradouro	39
<b>Tabela 6.</b> Subdivisão dos pacientes em relação ao estágio clínico e presença ou Ausência de sintomas B	39
<b>Tabela 7.</b> Distribuição da população estudada de acordo com o estado de performance.	41
<b>Tabela 8.</b> Distribuição da população estudada de acordo com o Índice de Prognóstico internacional (IPI).	42
<b>Tabela 9.</b> Perfil hematológico da população estudada, anterior ao tratamento quimioterápico	44
<b>Tabela 10.</b> Distribuição dos pacientes em relação aos esquemas quimioterápicos utilizados	46
<b>Tabela 11.</b> Distribuição de pacientes quanto a idade e o número de seguimentos (ciclos) quimioterápicos utilizados	46
<b>Tabela 12.</b> Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de resposta obtida e o tipo de tratamento utilizado.	47
<b>Tabela 13.</b> Caracterização dos pacientes que conseguiram remissão completa após a quimioterapia	49
<b>Tabela 14.</b> Caracterização dos pacientes quanto aos achados clínicos após realização da quimioterapia	50
<b>Tabela 15.</b> Caracterização dos pacientes quanto aos parâmetros laboratoriais após realização da quimioterapia	51

<b>Figura 1.</b> Total de pacientes com LNH com data de 1º atendimento de 1989 à 2003 no ambulatório do HUWC	37
<b>Figura 2.</b> Distribuição percentual dos 31 pacientes de acordo com o estadiamento de Ann Arbor e a presença ou ausência de envolvimento extranodais.	40
<b>Figura 3.</b> Distribuição percentual dos pacientes em relação aos valores séricos da LDH no momento do diagnóstico	41
<b>Figura 4.</b> Incidência de Infiltração de células neoplásicas na medula óssea na população estudada	42
<b>Figura 5.</b> Distribuição da população estudada em relação ao esquema de tratamento utilizado	45
<b>Figura 6.</b> Distribuição percentual de pacientes com LDGCB com mais de uma forma de tratamento quanto a realização ou não de esquema radioterápico.	45
<b>Figura 7:</b> Relação dos níveis da LDH no grupo em estudo com os valores normais de LDH, nos pacientes com remissão completa (RC) e Recidiva (R).	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABRALE : Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias

CD 19 e CD 20: Marcadores tumorais 19 e 20

CFS: Ciclofosfamida

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona

CHOP-14:Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona administrados em intervalos de 14 dias

CHOP-21:Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona administrados Em intervalos de 21 dias

CHOP-Bleo:Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona e Bleomicina

COMEPE: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará

DNA: Ácido desoxirribonucléicos

ECG: Eletrocardiograma

GGT: Gama glutamil transpeptidase

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

IPI: Índice Prognóstico Internacional

LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B

LDH: Lactato Desidrogenase

LLC: Leucemia Linfóide Crônica

LNH: Linfoma não-Hodgkin

OMS: Organização Mundial da Saúde

QT: Quimioterapia

RC: Remissão Completa

REAL: Revised European- American Classification of Lymphoid Neoplasms

RNA: Ácido Ribonucléico

RT: Radioterapia

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC: Sistema Nervoso Central

TGO: Transaminase glutâmica Oxalacética

TGP: Transaminase glutâmica Pirúvica

$\chi^2$ : Teste do Qui-quadrado de Pearson

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. LINFOMAS

Os linfomas correspondem a um grupo heterogêneo de doenças malignas clonais que compartilham características únicas de desenvolvimento como resultado de uma mutação somática em um linfócito progenitor. A linhagem das células afetadas apresenta características fenotípicas de células B, T ou *natural killer*, as quais são determinadas por imunofenotipagem e/ou estudos de rearranjo genético (FOON and FISHER, 2001). Quando se iniciam em linfonodos, são denominados de ganglionares ou linfonodais. Raramente, podem ocorrer em tecidos linfóides não ganglionares como os presentes no trato gastrintestinal, ossos, testículos, cérebro, dentre outros, sendo então chamados de extranodais. Os linfomas são de causas desconhecidas, no entanto a hipótese mais aceita, está relacionada a uma etiologia viral associada a uma resposta imunológica atípica. Algumas patologias parecem associadas ao risco de desenvolvimento de linfoma, como as imunodeficiências congênitas, SIDA, lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, dentre outras (EZDINILE *et al*, 1985; GALLAGHER *et al*, 1986; ROSENBERG, 1989).

Os linfomas podem ser Hodgkin (Doença de Hodgkin) ou não-Hodgkin. O linfoma de Hodgkin é definido pela presença de células gigantes multinucleadas, denominadas células de Reed-Sternberg (FOON and FISHER, 2001). As demais neoplasias do sistema linfóide são chamadas de linfomas não-Hodgkin (van der WAAL *et al*, 2005).

## 1.2. LINFOMAS NÃO-HODGKIN

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) compreendem um grupo de neoplasias do tecido linfóide com distintos subtipos histológicos e apresentações clínicas. Representam a quinta forma mais comum de câncer no Brasil, com incidência de 55 mil casos por ano e mais de 26 mil mortes (BIGNI, 2004).

Acomete geralmente com maior prevalência pessoas com idade avançada e do sexo masculino (FERLAY *et al*, 2001).

Ao contrário do linfoma de Hodgkin, os LNH estão freqüentemente presentes fora dos nódulos linfáticos, em sítios como os do estômago, pele, pescoço, sistema nervoso central, glândulas salivares e orbitárias e cavidade oral (OTTER *et al*, 1989).

### 1.2.1 Classificação dos linfomas não-Hodgkin: REAL e OMS

A falta de um consenso na terminologia e classificação dos linfomas tem causado problemas não apenas para os patologistas, mas também para clínicos, radiologistas e médicos físicos nucleares, que têm encontrado dificuldade em comparar e entender dados publicados pela literatura, incluindo resultados de exames de imagens nas neoplasias linfóides, especialmente nos LNH (LU, 2005).

Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou, com pequenas modificações, a classificação REAL (Revised European- American Classification of Lymphoid Neoplasms), a qual anexa aspectos clínicos, fatores histomorfológicos, fenótipos imunológicos e fatores genéticos (FOON *et al*, 2001), tornando-se o consenso internacional na classificação de neoplasias hematológicas e linfóides (JAFFE *et al*, 2001) (**Tabela 1**).

### 1.2.2. Estadiamento dos Linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin

O estadiamento da neoplasia consiste na avaliação da extensão da doença no sítio primário e na pesquisa de metástases regionais ou à distância. O estadiamento, além de fornecer dados sobre a massa tumoral, permite obter informações como: planejamento terapêutico, prognóstico da doença, eficácia do tratamento realizado, além de orientar a busca de novos conhecimentos sobre tumores. O sistema de estadiamento não deve ser considerado definitivo (CARBONE *et al*, 1971), pois a doença pode evoluir para um outro estágio.

A classificação para o estadiamento da Doença de Hodgkin sugerida por Ann Arbor em 1971 (**Tabela 2**), também é padrão de estadiamento para o LNH (CARBONE *et al*, 1971), entretanto esta não condiz totalmente com o prognóstico. Outros esquemas de estadiamento têm sido desenvolvidos para o LNH, particularmente em crianças (MAGRATH *et al*, 1990), mas para os

linfomas de um modo geral, até os dias atuais, a classificação apresentada por Ann Arbor, ainda permanece sendo a de escolha. Nesta classificação, os estádios levam em consideração a localização dos tumores e a presença de sintomas constitucionais (febre, perda de peso ou sudorese), os quais são denominados sintomas B. (GONÇALVES, 1998).

**Tabela 1** – Resumo da Classificação adotada pela OMS para tumores dos tecidos linfóides e hematopoéticos (JAFFE et al, 2001, modificado).

<b>Linfoma de Hodgkin</b>	<b>Neoplasias de Células B</b>	<b>Neoplasias de Células T e Células natural Killer</b>
<i>Linfoma de Hodgkin predominantemente de linfócitos nodulares</i>	<i>Neoplasia de células B precursoras</i>	<i>Neoplasia de células T precursoras</i>
<i>Linfoma de Hodgkin Clássico</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B	Leucemia/Linfoma linfoblástico T
Linfoma Hodgkin clássico de esclerose nodular	<i>Neoplasia de células B maduras ( periféricas)</i>	<i>Neoplasia de células T maduras ( periféricas)</i>
Linfoma Hodgkin clássico rico em linfócitos	Leucemia linfocítica crônica de células B/ linfoma de pequenos linfócitos	Leucemia pró-linfocítica de células T
Linfoma Hodgkin clássico de células mistas	Leucemia pró-linfocítica de células B	Leucemia linfocítica de células T granulares
Linfoma Hodgkin clássico de linfócitos depauperados	Linfoma linfoplasmocítico	Leucemia agressiva de células NK
	Linfoma esplênico de células B da zona marginal (+/- linfócitos vilosos)	Leucemia/Linfoma de células T do adulto (HTLV1 +)
	Tricoleucemia	Linfoma extranodal de células T/NK, do tipo nasal
	Mieloma / Plasmocitoma	Linfoma de células T intestinal (tipo enteropatia)
	Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo MALT	Linfoma hepatoesplênico de células T $\gamma\delta$
	Linfoma de células B da zona marginal nodal	Linfoma de células T subcutâneo tipo paniculite
	Linfoma folicular	Micose fungóide; Síndrome de Sezary
	Linfoma de células do manto	Linfoma anaplásico cutâneo primário de grandes células T
	Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)	Linfoma de células T periféricas, sem outras caracterizações
	-Linfoma de grandes células B mediastinal	Linfoma de células T angioimunoblástico
	-Linfoma de grandes células Intravasculares	Linfoma anaplásico de células T/ nula: tipo primário sistêmico
	Linfoma primário de cavidades (efusão)	
	Linfoma de Burkitt	

**Tabela 2.** Classificação de Ann Arbor para o estadiamento dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin (CARBONE et al, 1971).

Estádio	Envolvimento
Estádio I	Comprometimento localizado em um grupo de linfonodos.
Estádio IE	Comprometimento localizado de um órgão ou região extralinfática
Estádio II	Comprometimento localizado em dois ou mais grupos separados de linfonodos no mesmo lado do diafragma
Estádio IIE	Comprometimento localizado em um grupo de linfonodos, com comprometimento localizado de um órgão ou de uma região extralinfática (incluindo baço) no mesmo lado do diafragma
Estádio III	Afetando componentes do sistema linfóide (incluindo o baço) em ambos os lados do diafragma
Estádio III E	Afetando componentes do sistema linfóide em ambos os lados do diafragma, além do comprometimento localizado de um órgão ou de uma região extralinfática
Estádio IV	Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos com ou sem comprometimento ganglionar.

Obs: Os estádios ainda podem ser subclassificados em A ou B, de acordo com a ausência (A) ou a presença (B) de sintomas sistêmicos ( febre, sudorese, perda de peso >10% do peso corporal)

### 1.3. LINFOMAS NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma neoplasia de células B periféricas maduras (LISTER *et al*, 1989). É o mais comum dos linfomas não-Hodgkin, considerado um linfoma agressivo, corresponde a cerca de 50% dos casos de LNH (HALLACK Neto *et al*, 2005) e 31% de todos os novos diagnósticos de linfomas. A idade mediana da apresentação do LDGCB corresponde à sexta década de vida e a maioria dos pacientes encontra-se em estágio avançado da doença ao diagnóstico (PINTO Neto, 2006).

#### 1.3.1. Diagnóstico

O diagnóstico do LDGCB depende de uma boa quantidade da amostra tumoral obtida através da biópsia, para que seja realizada a imunohistoquímica. Os LDGCB são compostos de células grandes (pelo menos duas vezes o

tamanho de um linfócito pequeno). Os marcadores tumorais deste tipo de linfoma são marcadores de células B, como o CD 19 e CD 20 (HARRIS *et al*, 1994).

Alguns exames tais como, hemograma, sorologia para HIV, raios-X de tórax, tomografia computadorizada do tórax, abdômen e pelve, biópsia da medula óssea e cintilografia corpórea, devem ser realizados para avaliar melhor os LDGCB.

No hemograma, conforme o grau de disseminação da doença, pode haver anemia, leucopenia ou leucocitose e plaquetopenia. As células linfomatosas, em especial as dos linfomas linfocíticos bem diferenciados difusos, podem ser muito semelhantes às da leucemia linfóide crônica (LLC), no que se refere ao aspecto nos esfregaços de sangue. Nesses casos, a leucocitose é freqüente, embora não seja tão acentuada como costuma ocorrer na LLC. A plaquetopenia e anemia também aparecem, quando as células linfomatosas já infiltraram a medula óssea (LORENZI, 2003).

Nos linfomas disseminados de células grandes, estas são encontradas no sangue circulante em elevada porcentagem de casos. O número de células neoplásicas que circula varia e não é tão elevado como nas leucemias. O achado de células linfomatosas no sangue periférico e na medula óssea (mielograma) é importante para avaliar a disseminação do LNH, em casos de doença aparentemente localizada. O mielograma pode ser normal, mas com freqüência há infiltração linfomatosa que define por si só doença disseminada (LORENZI, 2003).

Além dos exames hematológicos, pacientes linfomatosos devem submeter-se à avaliação geral de suas condições clínicas. O envolvimento de órgãos como o fígado, rim e coração pode alterar grosseiramente os testes funcionais. Assim, recomenda-se a realização de dosagens bioquímicas que possam avaliar funcionalmente estes tecidos (LORENZI, 2003).

A desidrogenase láctica (LDH) é uma isoenzima da via glicolítica amplamente distribuída e liberada após lesão celular. A LDH geralmente se encontra elevada nos linfomas e nas leucemias linfocíticas. Entretanto, esta não deve ser usada como marcador específico para o LNH, pois em outras doenças não malignas suas concentrações também se encontram elevadas. Contudo, a dosagem da LDH deve ser solicitada para monitorar o curso do

LNH de um paciente, pois o nível sérico da enzima se correlaciona com a massa tumoral e é útil como indicador prognóstico para progressão da doença. Altos níveis de LDH persistentes ou recorrentes depois do tratamento, normalmente indicam que a doença ainda está presente ou houve recidiva (ABRALE, 2004).

A  $\beta$  2-microglobulina é um polipeptídeo de baixo peso molecular. Costuma estar elevada nos linfomas, bem como em outras doenças não neoplásicas. Contudo, níveis séricos elevados deste peptídeo têm mostrado valor preditivo de insucesso terapêutico e sobrevida insatisfatória em pacientes com linfoma (ABRALE, 2004).

O exame do líquido cefalorraquidiano é indispensável nos pacientes que apresentam sintomatologia neurológica e mesmo naqueles onde não há sinais de comprometimento do SNC, porém a doença já se apresenta com infiltração da medula óssea. Esse exame deve ser feito antes e durante toda a fase de tratamento, atingida ou não a remissão completa (RC) (LORENZI, 2003).

### **1.3.2. Estadiamento e Índice de Prognóstico Internacional (IPI)**

A determinação do estágio de pacientes com LDGCB segue a classificação de Ann Arbor descrita anteriormente. O estadiamento oferece uma limitada informação prognóstica da doença, mas seu uso é determinante na eleição do tratamento com modalidade de terapia combinada.

O índice prognóstico internacional (IPI) fornece informações mais precisas e reprodutíveis do prognóstico da doença. Sua determinação leva em consideração cinco parâmetros prognósticos: idade, estadiamento de Ann Arbor, estado de performance, valores de LDH sérica e número de sítios extranodais (**Tabela 3**).

**Tabela 3** – Índice Prognóstico Internacional para os LDGCB (VAN DER WAAL et al, 2005).

<p><b>PARÂMETROS</b></p> <p>Idade <math>\geq</math> 60 anos</p> <p>Estádio Avançado (III ou IV)</p> <p>Envolvimento extranodal <math>&gt;</math> 1 sítio</p> <p>Estado de performance <math>\geq</math> 2</p> <p>Níveis séricos de LDH acima do normal</p> <p><b>ESTRATIFICAÇÃO DOS GRUPOS DE RISCO</b> (De acordo com o nº total de fatores acima listados)</p> <p>0 – 1: Baixo risco</p> <p>2: Baixo risco intermediário</p> <p>3: Alto risco intermediário</p> <p>4 – 5: Alto risco</p>
--

O estado de performance para determinação do IPI classifica como: 0, pacientes assintomáticos; 1, pacientes com sintomas mas que realizam quimioterapia (QT) em nível ambulatorial; 2, pacientes que precisam de internação hospitalar por menos da metade de um dia para realização do tratamento; 3, pacientes que precisam de internação hospitalar por metade de um dia ou mais para realização do tratamento; 4, paciente cronicamente hospitalizado e necessitando de assistência para realizar suas atividades diárias (WOLVIUS *et al*, 1994).

### 1.3.3. Tratamento do LDGCB

O papel dos fármacos antineoplásicos na luta contra o câncer expandiu-se enormemente nestas últimas décadas. Estes agentes, como dito, são capazes de erradicar tumores avançados e constituem o tratamento de escolha de numerosas neoplasias malignas amplamente disseminadas, as quais não podem ser alcançadas pela cirurgia ou estão além dos limites da radioterapia. São, também, utilizados como auxiliares da cirurgia e da irradiação na prevenção de metástases de tumores primários tratados localmente (SALMON e SARTORELLI, 2003).

A poliquimioterapia é claramente preferida à monoquimioterapia para os linfomas difusos, mas não para os nodulares. Os linfomas nodulares, diferente dos difusos, são tumores indolentes de baixo grau, e respondem de modo mais satisfatório ao tratamento paliativo com agentes isolados do que os difusos. Alguns dos linfomas difusos são passíveis de cura com o uso de fármacos disponíveis, o que não ocorre com os linfomas nodulares (SALMON e SARTORELLI, 2003).

Além do tratamento quimioterápico outros tipos de terapias como a radioterapia e a hormonioterapia tem sido utilizados para a cura ou diminuição dos sintomas dos linfomas. Uma das vantagens da terapia combinada é a diminuição dos efeitos tóxicos e um aumento da sobrevida (MILLER *et al*, 1998).

Entre os esquemas de primeira geração, o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) foi avaliado extensivamente por estudos cooperativos nos Estados Unidos, tendo sido considerado tratamento padrão para os pacientes com linfoma difuso de grandes células B (CHIATTONE, 2000).

Pacientes com idade menor que 60 anos devem receber apenas esquemas quimioterápicos. CHOP é um regime bastante efetivo para pacientes com LDGCB, além de apresentar menos toxicidade do que outros esquemas quimioterápicos de segunda ou terceira geração (FISHER *et al*, 1993). Preconiza-se a utilização de seis ciclos de CHOP com intervalos de três semanas, avaliando-se a resposta do paciente a este protocolo terapêutico através de uma análise clínica do paciente após cada ciclo quimioterápico e de tomografia computadorizada após o terceiro ou quarto ciclo. Ao completar o sexto ciclo, estes pacientes devem ser reavaliados quanto ao estadiamento da doença, e à infiltração de células neoplásicas na medula óssea, caso fosse positiva antes da quimioterapia (QT) (IMPRIE *et al*, 2001).

Em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos (idosos), as baixas taxas de resposta a QT parecem estar relacionadas com um comportamento mais agressivo da doença, bem como a um aumento na dificuldade de aderir ao tratamento (IMPRIE *et al*, 2001).

Duas linhas de tratamento têm sido preconizadas aos pacientes com LDGCB em idade avançada. Uma das estratégias é aumentar a intensidade da

dose usando fatores de crescimento celular como suporte. A segunda opção é a diminuição das doses quimioterápicas. Esta segunda estratégia de tratamento tem sido associada com uma menor toxicidade, mas também com uma curta taxa de sobrevida (TIRELLI *et al*, 1998).

Os estádios I e II do LDGCB indicam que o tumor se encontra localizado e geralmente evoluem para um bom prognóstico. Pacientes com estes subtipos histológicos devem receber radioterapia (RT) associada ao esquema quimioterápico. Pacientes mais jovens devem receber esquemas mais agressivos do que pacientes mais idosos. Dados estatísticos mostram que em uma média de cinco anos, 54% dos pacientes que utilizaram apenas o esquema quimioterápico tiveram recidiva da doença, ao passo que 10% dos pacientes que utilizaram RT em associação ao protocolo quimioterápico apresentaram este tipo de resposta (MILLER *et al*, 1998).

Os pacientes com LDGCB com estágio III ou IV são considerados pacientes com mau prognóstico, e esquemas quimioterápicos com doses mais elevadas de doxorubicina e ciclofosfamida (componentes do esquema padrão CHOP) em intervalos de tempo menores, são escolhidos como tratamentos mais eficazes (TILLY *et al*, 2003).

Coiffier e colaboradores (2002) desenvolveram um estudo em pacientes com idade entre 61 e 75 anos, que revela uma taxa de remissão completa de 60,1% em pacientes utilizando CHOP em intervalos de três semanas (CHOP-21), enquanto que pacientes que utilizaram o mesmo esquema quimioterápico em intervalos de duas semanas (CHOP-14) apresentaram 76,1% de taxa de remissão completa desta doença.

#### **1.3.4. Acompanhamento de pacientes com LDGCB**

Dez a cinquenta por cento dos pacientes com LDGCB que atingem a remissão, apresentam recidivas geralmente entre doze a dezoito meses. Pacientes que atingem a remissão devem ser avaliados a cada três ou quatro meses até o segundo ano após o final do tratamento. Depois do segundo ano, esta avaliação deve ser feita entre seis a doze meses. Este acompanhamento deve constar de uma anamnese detalhada da história do paciente desde a última avaliação médica, exame físico, contagem global e diferencial de

leucócitos, teste das funções hepáticas e dosagem sérica da lactato-desidrogenase (IMRIE *et al*,2001).

#### **1.4. O ESQUEMA CHOP**

(ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona)

##### **1.4.1. Ciclofosfamida**

Ciclofosfamida (CFS) é um agente alquilante imunossupressivo usado no tratamento de uma ampla variedade de condições malignas e não malignas. Além de terem sido as primeiras drogas utilizadas com sucesso no tratamento do câncer, os alquilantes, ainda são os agentes antitumorais mais largamente utilizados, tanto em combinações nos regimes quimioterápicos para tumores sólidos disseminados quanto em esquemas de altas doses em transplante de medula. Nos dias atuais, tanto a ciclofosfamida como a ifosfamida são agentes alquilantes largamente utilizados no tratamento de doenças linfoproliferativas, tumores sólidos e no condicionamento de transplante de medula óssea. A CFS ainda é utilizada no tratamento de doenças imunológicas (TILLY *et al*, 2003).

O que caracteriza os agentes alquilantes do ponto de vista terapêutico é a citotoxicidade, mediada pela ligação dos grupamentos alquilas ao DNA, interferindo com o seu mecanismo de replicação. Assim, ao se fixar através de ligações bifuncionais covalentes, esses fármacos interferem não somente na duplicação do DNA como na transcrição do ácido ribonucléico (RNA), impedindo a ocorrência da divisão celular (BROCK *et al*, 1988).

O espectro de toxicidade pulmonar que pode ser especificamente atribuída a esta droga foi revisado de forma meticulosa (MALIK *et al*, 1996). Durante os últimos 20 anos os autores coletaram menos de 20 casos, incluindo reportagem de literatura, na qual a ciclofosfamida pode ser identificada como agente causador de toxicidade pulmonar. Este estudo revela dois parâmetros distintos da ciclofosfamida associada à lesão, que é um rápido aparecimento de uma síndrome de pneumonia desenvolvida de 1 a 6 meses após a administração deste fármaco e um aparecimento tardio de uma pneumonia surgindo meses a anos após o tratamento e desaparecendo após descontinuar

a droga. A forma tardia da toxicidade foi observada depois do tratamento prolongado com baixas doses de ciclofosfamida diária. Em contrapartida, no rápido aparecimento da pneumonia, as “últimas” manifestações frequentemente levam a um curso fatal da doença, apesar da descontinuação da ciclofosfamida e tratamento com corticosteróides. (COOPER *et al*, 1986).

Quando altas doses de ciclofosfamida são administradas junto com outros agentes antineoplásicos ou em associação com radioterapia, vários tipos de toxicidade pulmonar têm sido observados. Estas incluem hemorragia alveolar aguda, bronquiolite obliterante e edema pulmonar não cardiogênico. (SPECTOR *et al*, 1979; COOPER *et al*, 1986; MALIK *et al*, 1996).

Em contraste com a ifosfamida, um isômero estrutural, há pouca evidência de que a ciclofosfamida cause toxicidade renal. Proteinúria e hematúria reversível têm sido reportadas em um paciente tomando ciclofosfamida intravenoso e intraperitônioal (LOPES, 1967).

Cistite hemorrágica após ciclofosfamida foi primeiro relatada em 1959 (COGGING *et al*, 1959) e sua incidência é mencionada em cerca de 5 a 60%, dependendo principalmente do grupo de pacientes estudados (ex: 8 a 27% em pacientes com transplante de medula óssea).

Embora muitos pacientes se recuperem completamente de cistite hemorrágica, alguns padecem de sintomas urinários persistentes, incluindo freqüência, disúria, urgência e incontinência devido à fibrose e disfunção da bexiga; além disso, carcinoma transicional de células da bexiga tem sido relatado em 5% dos pacientes com cistite hemorrágica, aparecendo 1 a 12 anos após o início do tratamento com ciclofosfamida (STILLWELL *et al*, 1988).

#### **1.4.2. Doxorrubicina**

A doxorrubicina, uma antraciclina isolada de *Streptomyces peucetius* var *caesius*, está incluída entre os agentes antineoplásicos citotóxicos mais úteis. Com aplicação clínica principalmente em carcinomas da mama, do endométrio, ovário, testículo, tireóide e pulmão, bem como no tratamento de muitos sarcomas, incluindo neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteossarcoma e rabdomyossarcoma, também mostra-se útil no tratamento de neoplasias

hematológicas, como leucemia aguda, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin difusos (SALMON, 2003).

Três ações principais relacionadas com a ação da doxorrubicina sobre órgãos e tumores foram documentadas. São elas: (1) ligação de alta afinidade ao DNA através de intercalação, com conseqüente bloqueio da síntese de DNA e RNA, e ruptura dos filamentos de DNA através de efeitos sobre a topoisomerase II; (2) ligação às membranas, alterando a sua fluidez, bem como o transporte de íons; e (3) produção do radical livre semiquinona e de radicais de oxigênio através de um processo redutor mediado por enzima. Esta última ação pode ser responsável pela cardiotoxicidade através de lesão das membranas mediada por radicais de oxigênio (SALMON et al, 1996).

À semelhança de muitos agentes citotóxicos, as antraciclinas provocam depressão da medula óssea de curta duração, com recuperação rápida. A toxicidade mais pronunciada com a doxorrubicina e daunorrubicina em comparação com outros agentes inclui a cardiotoxicidade cumulativa e potencialmente irreversível, relacionada à dose. O mecanismo da cardiotoxicidade ainda está sendo investigado, mas parece envolver a produção intracelular excessiva de radicais livres no interior do miocárdio pela doxorrubicina. Esse processo é raramente observado com doses de doxorrubicina inferiores a  $500\text{mg}/\text{m}^2$ . O uso de doses semanais menores ou de infusões contínuas de doxorrubicina, que evitam que sejam alcançadas concentrações plasmáticas máximas, parece reduzir a freqüência de cardiotoxicidade em comparação com os esquemas intermitentes (a cada 3-4 semanas) de doses mais altas (SALMON e SARTORELLI, 2003).

Avaliação cardíaca deve ser solicitada para todos os pacientes destinados ao uso de quimioterápicos à base de antracíclicos, tais como a terapia CHOP e CHOP-Bleo. O ecodopplercardiograma deve ser solicitado em pacientes portadores de LDGCB com mais de 60 anos de idade e história de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, angina, arritmia cardíaca e infarto do miocárdio (ARMITAGE & WEISENBURGER, 1998).

Alterações glomerulares crônicas ocorreram depois do tratamento com doxorrubicina em homens idosos, com gradual recuperação (BURKE et al, 1977). Biópsia renal demonstrou alterações ultra-estruturais similares às que

têm sido encontradas após o uso de daunorrubicina em ratos e doxorrubicina em coelhos (FAJARDO et al, 1980; STERNBERG, 1970). Outro efeito colateral característico da doxorrubicina consiste na ocorrência quase universal de alopecia intensa ou total com o uso de doses-padrão (SALMON et al, 1996)

### **1.4.3. Vincristina**

Alcalóides da vinca, tais como, sulfato de vincristina e vimblastina são drogas antineoplásicas com excelente atividade contra uma variedade de tumores, incluindo leucemia e linfoma maligno (ZHOU et al, 1992; HACKER, 1991).

A Vincristina foi o primeiro alcalóide da vinca usado na prática clínica. Tem sido utilizada, com considerável sucesso, em combinação com a prednisona para induzir remissões em crianças com leucemia aguda. É também útil em algumas outras neoplasias de rápida proliferação. Exibe uma incidência significativa de neurotoxicidade, restringindo o seu uso a pequenos cursos de tratamento. Raramente provoca depressão da medula óssea (SALMON et al, 1996).

A patogênese acerca das desordens neurológicas induzidas pelos alcalóides da vinca não é totalmente conhecida. Uma degeneração axonal e danos irreversíveis nos processos de transporte neuronal tem sido postulado (HACKER et al, 1991). Isto parece ser provável, pois inibições mitóticas podem alterar a orientação e organização de microtúbulos e neurofilamentos dentro dos neurônios. O alto potencial de neurotoxicidade da vincristina pode ser relacionado a uma meia-vida de eliminação longa, que é de aproximadamente 85 horas, em comparação com 20 a 30 horas de outros alcalóides da vinca tais como, vimblastina e vindesine (ZHOU et al, 1992).

Normalmente, doses simples de vincristina (ex: 1.4 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente) são limitadas a apenas 2mg em pacientes adultos, para reduzir o risco de neuropatia periférica severa. Esta limitação é baseada na observação de que doses completas de vincristina (ex: 2.8 mg) algumas vezes resulta em uma alta incidência (90%) de neurotoxicidade sem nenhuma vantagem terapêutica (HAIM et al, 1994). Entretanto, mais recentemente, este rígido protocolo tem sido questionado devido à alta variabilidade farmacocinética interpessoal e também devido às largas diferenças na

susceptibilidade dos efeitos neurotóxicos induzidos pela vincristina (McCUNE e LINDLEY, 1997).

A neuropatia sintomática induzida pela vincristina pode ser dividida em quatro categorias denominadas: neuropatia periférica, neuropatia autonômica, neuropatia do nervo cranial e encefalopatia (TUXEN e HANSEN, 1994).

Constipação é o mais proeminente efeito adverso no sistema nervoso autonômico, cujas manifestações ocorrem bem cedo, logo após a primeira dose de vincristina. Alguns autores recomendam o uso de laxantes, como a lactulose, concomitantemente ao tratamento para reduzir a incidência de constipação e diminuir o risco de uma paralisia acidental do íleo. Entretanto, dores de cólicas abdominais não devem ser diminuídas, pois são intervenções suportáveis (KAPLAN e WIERNIK, 1982; TUXEN e HANSEN, 1994).

Os sintomas da neuropatia periférica incluem parestesia nos dedos das mãos e dos pés, alterações das sensações de vibração e fraqueza, particularmente nos músculos intrínsecos das mãos e pés, bem como dos dedos dorsiflexores dos pés. A severidade da neuropatia periférica parece ser rigorosamente relacionada a doses cumulativas de vincristina (ex: 16-20 mg) e a duração da terapia. (KAPLAN e WIERNIK, 1982; TUXEN e HANSEN, 1994).

A neuropatia do nervo cranial, a qual envolve os nervos faciais óptico, oculomotor, trigêmio e vago, pode levar à desordens visuais e diplopia (AL-TWEIGER et al, 1996). Dores na mandíbula representa uma toxicidade do nervo trigêmeo, a qual ocorre inesperadamente em poucas horas após a administração da vincristina e que usualmente se debela alguns dias após sua administração (KAPLAN e WIERNIK, 1982; TUXEN e HANSEN, 1994).

Encefalopatia com síndrome de deficiência na secreção do hormônio antidiurético (SIADH), é um efeito raro durante a terapia com vincristina, pois pouca quantidade da droga consegue atravessar a barreira hematoencefálica (SHEPHERD et al, 1978).

Sugere-se a utilização de ácido folínico, piridoxina ou ácido glutâmico como agente de suporte para reduzir os efeitos neurotóxicos induzidos pelos alcalóides da vinca (JACKSON et al, 1988). Entretanto, muitos estudos ainda são necessários para que estas afirmações sejam confirmadas (VAN KOOTEN et al, 1992).

#### **1.4.4. Prednisona**

A Prednisona é utilizada na quimioterapia da leucemia linfocítica aguda e nos linfomas em virtude de seus efeitos antilinfocíticos. Essas doenças são tratadas de modo complexo, com seqüências rigidamente programadas de terapia medicamentosa combinada. A prednisona costuma ser utilizada em associação com um fármaco alquilante, como a ciclofosfamida, um antibiótico (doxorubicina) e um alcalóide da vinca (vincristina) (CHROUSOS, 1999).

O uso de corticosteróides durante alguns dias ou poucas semanas não provoca insuficiência supra-renal com a suspensão do tratamento; entretanto a terapia prolongada com corticosteróides pode resultar em supressão da função hipofisária-supra-renal, cuja normalização pode ser lenta. Graber e colaboradores (1965) verificaram que os processos de recuperação da função hipofisária e supra-renal normal exigiram nove meses em alguns pacientes (SALMON e SARTORELLI, 2003).

Além da suspensão hipofisária-supra-renal, as principais complicações resultantes da terapia prolongada com corticosteróides incluem: distúrbios hidroeletrólíticos, hipertensão, hiperglicemia e glicosúria, aumento da suscetibilidade a infecções, úlceras pépticas, miopatia característica, distúrbio do comportamento, cataratas subcapsulares posteriores, parada do crescimento, compleição de Cushing (“face de lua cheia”, “jiba de búfalo”), aumento dos coxins supraclaviculares, “obesidade central”, estrias, equimoses, acne e hirsutismo (HAYNES, 1991).

#### **1.5. O ESQUEMA CHOP-BLEO**

Uma outra variedade de CHOP é a adição da Bleomicina, um antibiótico antineoplásico, ao esquema CHOP no tratamento dos linfomas.

Estudos feitos por Rodriguez e colaboradores (1977) revelaram que esta combinação quimioterápica tem efeito não apenas na remissão de linfomas avançados, mas também no permanente controle desta doença em alguns pacientes. Este mesmo estudo menciona que esta combinação é bem tolerada

pelos pacientes havendo um aumento na sobrevida global dos mesmos quando comparados a pacientes que utilizaram apenas CHOP como terapia.

Em se tratando dos efeitos tóxicos, o mesmo estudo anteriormente citado revela que não houve um aumento muito significativo da adição da bleomicina ao esquema CHOP (RODRIGUEZ et al, 1977).

As bleomicinas formam um importante grupo de agentes antitumorais descobertos por Umezawa e colaboradores como produtos de fermentação do *Streptomyces verticillus* (UMEZAWA, 1979).

A bleomicina tem atraído interesse em virtude de sua atividade em diversos tumores humanos, incluindo carcinomas escamosos da pele, cabeça, pescoço e pulmões, além de linfomas e tumores testiculares (TWENTYMAN, 1984).

Em contraste com a maioria dos outros antineoplásicos, a bleomicina causa pouca toxicidade da medula óssea. Os efeitos adversos mais comumente encontrados consistem em febre e reações mucocutâneas, incluindo estomatite e alopecia, bem como hiperpigmentação, hiperqueratose, eritema pruriginoso, ulceração e vesiculação da pele. A reação adversa mais grave a esta droga é a toxicidade pulmonar, que começa com tosse, e infiltrados basilares difusos, progredindo para a fibrose pulmonar grave e por vezes fatal. A fibrose pulmonar ocorre em 2- 40% dos pacientes que recebem a droga (JULES-ELYSEE & WHITE, 1990). Casos fatais foram revelados em apenas cerca de 1% de todos os indivíduos tratados com esta droga. Na maioria dos pacientes que se recuperam deste tipo de toxicidade, a função pulmonar retorna aos níveis de pré-tratamento (VAN BARNEVELD et al, 1987). O risco está relacionado à dose total, observando-se aumento significativo na incidência de fibrose pulmonar com dose total superiores a 400 mg e em pacientes com mais de 70 anos de idade ou com doença pulmonar subjacente. A administração de doses únicas de mais de 30mg/m<sup>2</sup>, também está associada a um risco aumentado de toxicidade pulmonar. A toxicidade da bleomicina pode ser potencializada pela administração de oxigênio durante a anestesia ou no pós-operatório (TOLEDO et al, 1982), pela quimioterapia de combinação (BAUER et al, 1983) e por irradiação prévia do tórax. Recomenda-se o uso de corticosteróides, mas o seu valor na reversão ou prevenção desta complicação ainda não foi estabelecido.

## 2. JUSTIFICATIVA

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o mais comum dos linfomas não-Hodgkin, sendo responsável por 31% de todos os novos diagnósticos de linfoma (PINTO Neto, 2006).

Variações na incidência racial, histologia e subtipos imunológicos de LDGCB são encontrados por todas as partes do mundo (PARKIN *et al*, 1997). Em nosso país, entretanto pouco se sabe sobre a incidência, o comportamento clínico, resposta às terapêuticas utilizadas e sobrevida de pacientes com LDGCB.

Considerando as diferenças regionais em vários aspectos da população como, raça, idade, poder econômico e características biológicas, os quais podem levar à variações de respostas do organismo frente a diferentes patologias e seus tratamentos, estudos epidemiológicos locais são necessários para maior eficiência no diagnóstico e tratamento de muitas doenças.

No tocante ao LDGCB, no Ceará, até o presente momento não temos nenhum estudo populacional que revele aspectos clínicos, laboratoriais e do tratamento de pacientes portadores de LDGCB. Assim, necessitamos de estudos detalhados que além de traçar um perfil clínico e laboratorial destes pacientes, possam avaliar a eficiência e segurança terapêutica dos esquemas quimioterápicos utilizados como protocolo padrão desta doença (CHOP e CHOP-Bleo).

Esperamos que os resultados demonstrados neste estudo possam servir como fonte de caracterização populacional do LDGCB, bem como auxiliar na decisão de esquemas quimioterápicos a serem utilizados como tratamento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

A proposta deste estudo foi caracterizar retrospectivamente uma população de pacientes portadores de LDGCB, e que fizeram uso dos esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-Bleo, quanto aos aspectos clínicos e efeito do tratamento.

#### **3.2. Específicos**

- Caracterizar os pacientes quanto ao sexo, faixa etária, ocupação, logradouro, manifestações clínicas, tipo histológico e estadiamento do linfoma, presença de sintomas B, presença e número de sítios extranodais, infiltração da medula óssea, parâmetros hematológicos e valores séricos da LDH;
- Determinar o estado de performance e o IPI dos pacientes, utilizando as informações relacionadas nos prontuários,
- Avaliar a eficiência terapêutica dos esquemas CHOP e/ou CHOP-Bleo, através da determinação das taxas de remissão completa, recidiva e óbito;
- Avaliar a segurança terapêutica dos esquemas CHOP e/ou CHOP-Bleo, através da investigação de achados toxicológicos que possam estar relacionados ao tratamento;

- Correlacionar os aspectos clínicos dos pacientes com a resposta ao tratamento;

## **4. MÉTODO**

### **4.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO**

#### **4.1.1. Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), da Universidade Federal do Ceará.

#### **4.1.2. Aspectos Éticos**

O projeto foi submetido à Direção do HUWC e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (COMEPE), sendo aprovado pelo protocolo de nº. 66/06 (**ANEXO I**).

Dado o aspecto observacional do estudo, a pesquisa não representou risco para os pacientes selecionados. As informações coletadas nos prontuários ficaram em sigilo absoluto, sendo preservado o anonimato dos pacientes.

#### **4.1.3. Tipo de Estudo**

O estudo foi do tipo observacional, descritivo e retrospectivo, onde foram avaliados prontuários de pacientes com data do 1º atendimento de janeiro de 1989 à dezembro de 2003.

#### **4.1.4. Amostra do Estudo**

A amostra do estudo foi composta por 31 pacientes com Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) que fizeram uso dos esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-Bleo atendidos no HUWC, no período de janeiro de 1989 à dezembro de 2003

### **4.2. COLETA DOS DADOS**

#### **4.2.1. Critérios de Inclusão dos Pacientes:**

- 4.2.1.1 - Pacientes vivos portadores de LDGCB que fizeram uso no período do estudo dos esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-Bleo, sem restrições para a idade, sexo, raça e situação sócio-econômica;
- 4.2.1.2- Pacientes sem tratamento prévio com outro esquema quimioterápico;
- 4.2.1.3 – Pacientes que aderiram ao tratamento.

#### **4.2.2. Critérios de Exclusão dos Pacientes:**

- 4.2.2.1 – Quimioterapia prévia por algum antineoplásico;
- 4.2.2.2 - Pacientes com diagnóstico de hepatopatias, nefropatias ou cardiopatias;
- 4.2.2.3 - Pacientes com infecção não controlada ou qualquer condição médica preexistente;
- 4.2.2.4 – Tratamento concomitante com outras drogas anti-hipertensivas, hipolipemiantes e hipoglicemiantes de uso oral;
- 4.2.2.5 – Mulheres grávidas ou amamentando.

#### **4.2.3. Sistemática para a Coleta dos Dados:**

O estudo foi feito através da análise de prontuários dos pacientes que fizeram os esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-BLEO, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2003. Primeiramente, foram rastreados todos os pacientes com LNH que tiveram data de 1º atendimento no período acima citado. Em seguida, fez-se a triagem dos pacientes que iriam entrar no estudo, ou seja, daqueles que atendiam aos critérios de inclusão mencionados anteriormente.

O instrumento utilizado constituiu uma ficha para acompanhamento dos pacientes que foi criada especificamente para este estudo (**ANEXO II**).

Nesta ficha constaram dados do paciente como nome, número do prontuário, data de nascimento, data do 1º atendimento, endereço, telefone, estado civil, ocupação; Classificação do tipo de linfoma, estadiamento, esquemas terapêuticos: tipo de protocolo terapêutico utilizado, número de ciclos realizados e data inicial e final do tratamento; Exames bioquímicos e hemogramas anteriores e posteriores à quimioterapia, mielograma, biópsias da linfadenopatia, biópsias de medula óssea, ecodopplercardiogramas, raios-X, ultrassonografias, tomografias, sintomas clínicos e dados da última avaliação médica.

#### **4.3. DETERMINAÇÃO DO ESTADO DE PERFORMANCE (EP) E DO ÍNDICE DE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)**

Para determinação do IPI, inicialmente foi determinado o EP dos pacientes considerando-se: 0, pacientes assintomáticos; 1, pacientes com sintomas mas que realizaram quimioterapia (QT) em nível ambulatorial; 2, pacientes que precisaram de internação hospitalar por menos da metade de um dia para realização do tratamento; 3, pacientes que precisaram de internação hospitalar por metade de um dia ou mais para realização do tratamento; 4, paciente cronicamente hospitalizados e que necessitaram de assistência para realizar suas atividades diárias (WOLVIUS *et al*, 1994).

O IPI foi calculado pela pontuação dada pela presença dos seguintes fatores: idade  $\geq 60$  anos, EP  $\geq 2$ , estadiamento do linfoma III ou IV, presença de mais de um sítio extranodal e LDH acima dos valores normais. Cada fator presente foi pontuado com o valor de um e de acordo com a pontuação final o IPI foi classificado como: baixo risco (0 – 1), baixo risco intermediário (2), alto risco intermediário (3) e alto risco (4 -5) (WOLVIUS *et.al.*, 1994).

Os pacientes de IPI de baixo risco e baixo risco intermediário foram avaliados em um mesmo grupo denominado baixo risco adaptado e aqueles de alto risco e alto risco intermediário no grupo denominado alto risco adaptado (HALLACK Neto *et al*, 2005).

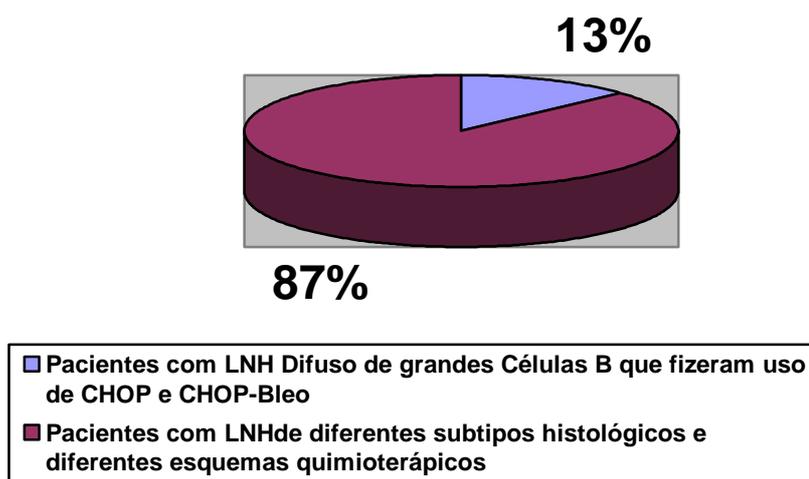
#### **4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico PRISMA versão 4. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para verificar associações existentes entre os achados individuais dos pacientes e a remissão da doença. As diferenças entre variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste-t não pareado e as análises de variáveis não contínuas foram feitas pelo teste de Mann-Whitney.

Para todos os testes foi estimado um intervalo de confiança de 95% e 5% ( $p \leq 0,05$ ) de significância.

## 5. RESULTADOS

Durante o período do estudo 238 pacientes com Linfoma não Hodgkin deram entrada no HUWC para a realização de protocolos terapêuticos, destes apenas 31 apresentavam LNH Difuso de Grandes Células B, tratados com os esquemas quimioterápicos CHOP e/ou CHOP-Bleo (**Figura 1**).



**Figura 1.** Total de pacientes com LNH com data de 1º atendimento de 1989 à 2003 no ambulatório do HUWC.

## 5.1. Características da População Estudada

Dos 31 pacientes, 21 (67,74%) eram do sexo masculino e 10 (32,26%) do sexo feminino, sendo uma proporção 2,1:1. A idade média dos homens foi de 45,81 anos com desvio padrão de 16,31, e uma variação de 19 a 71 anos. Para o sexo feminino a idade média encontrada foi de 43,2 anos, desvio padrão de 17,5 com variação de 24 a 68 anos (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e idade na data do 1º atendimento.

Idade (anos)	Masculino	Feminino
	f (%)	f (%)
< 30	5 (16,13)	4 (12,91)
30 – 39	0 (0,00)	1 (3,22)
40 – 49	7 (22,59)	1 (3,22)
50 – 59	3 (9,67)	0 (0,00)
60 – 69	5 (16,13)	4 (12,91)
≥ 70	1 (3,22)	0 (0,00)
<b>Total</b>	<b>21 (67,74)</b>	<b>10 (32,26)</b>

Quanto à ocupação, houve um predomínio de agricultores (25,82%) e de profissões relacionadas à possível exposição a reagentes químicos: mecânico, operador de máquinas, serviços gerais, mestre de obras, gari e soldador (25,82%). Em se tratando de local de moradia, um percentual maior (54,85%) de pacientes, residiam na capital do estado do Ceará (Fortaleza), ao passo que 45,15% residiam em cidades do interior deste (**Tabela 5**).

Dos 31 pacientes do estudo, 16 (51,6%) foram enquadrados nos estádios clínicos I e II da classificação de Ann Arbor, enquanto que 15 (48,4%)

estavam nos estádios III e IV. Quanto à distribuição de pacientes em relação aos sintomas B, verificou-se que a maioria deles, 17 pacientes (54,8%), não apresentava estes sintomas. Vale ressaltar que, dos 14 pacientes (45,2%) os quais apresentaram sintomatologia B, nenhum pertencia ao estadiamento I de Ann Arbor, sendo mais frequentes (64,3%) a inclusão destes nos estádios III e IV desta classificação. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas do grau de estadiamento entre os pacientes com e sem sintomas B ( $p < 0,9$ ) (**Tabela 6**).

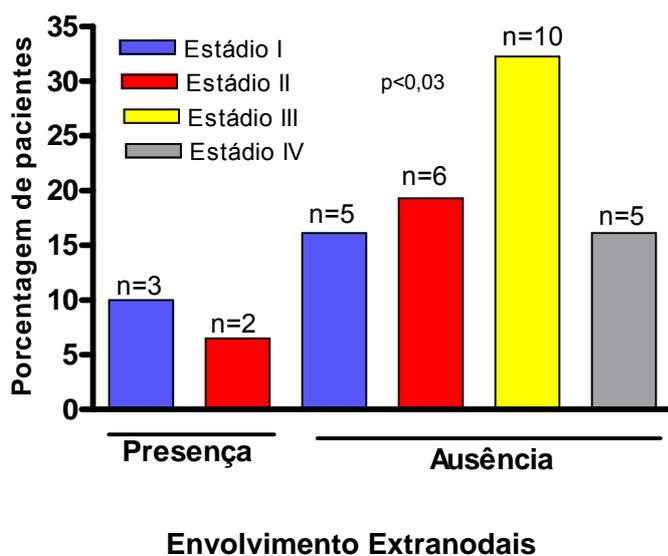
**Tabela 5.** Distribuição dos pacientes em relação à ocupação e logradouro.

OCUPAÇÃO	Fortaleza		Interior
	F(%)	f(%)	f(%)
Agricultor	8 (25,82)	2 (6,46)	6 (19,36)
Estudante	2 (6,46)	2 (6,46)	
Doméstica	5 (16,13)	1 (3,22)	4 (12,91)
Mecânico	2 (6,46)	2 (6,46)	
Professor	1 (3,22)		1 (3,22)
Operador de Máquinas	1 (3,22)		1 (3,22)
Comerciante	3 (9,69)	3 (9,69)	
Serviços Gerais	2 (6,46)	2 (6,46)	
Operador de Terminal Rodoviário	1 (3,22)	1 (3,22)	
Mestre de Obras	1 (3,22)	1 (3,22)	
Metalúrgico	1 (3,22)		1 (3,22)
Gari	1 (3,22)		1 (3,22)
Técnico de Enfermagem	1 (3,22)	1 (3,22)	
Aposentado	1 (3,22)	1 (3,22)	
Soldador	1 (3,22)	1 (3,22)	
<b>Total</b>	<b>31 (100)</b>	<b>17 (54,85)</b>	<b>14 (45,15)</b>

**Tabela 6.** Subdivisão dos pacientes em relação ao estágio clínico e presença ou ausência de sintomas B (febre, perda de peso ou sudorese).

<b>SINTOMAS B</b>	<b>I</b> f(%)	<b>II</b> f(%)	<b>III</b> f(%)	<b>IV</b> f(%)
Ausência	8 ( 25,8)	3 (9,68)	3 (9,68)	3 (9,68)
Presença	0 (0,0)	5 (16,13)	7 (22,6)	2 (6,45)
<b>Total</b>	8 (25,8)	8 (25,8)	10 (32,26)	5 (16,13)

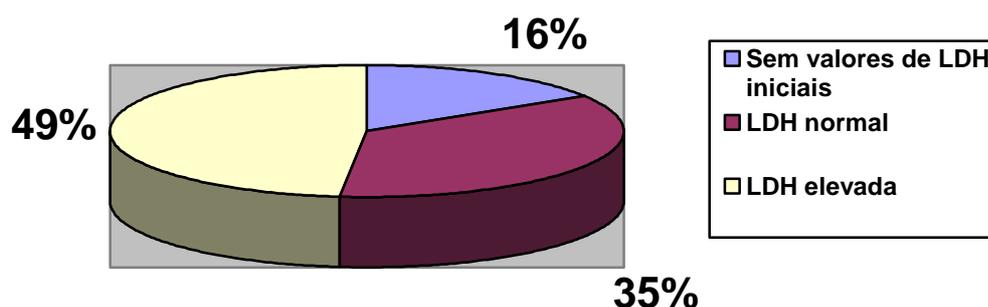
A figura 2 demonstra que na maioria dos pacientes (83,87%), não foram identificados sítios extranodais. Apenas em cinco pacientes (16,13%) detectavam-se a presença destes sítios. Entre estes, três indivíduos estavam enquadrados no estágio clínico I e os demais, no estágio clínico II. Por outro lado, a maioria dos vinte e seis pacientes do grupo sem envolvimento extranodal estava incluída nos estadiamentos III (10 pacientes) e IV (5 pacientes). Assim, demonstramos que o estágio clínico dos pacientes sem envolvimento extranodal foi significativamente maior ( $p < 0,03$ ) do que naqueles com envolvimento (**Figura 2**).



**Figura 2.** Distribuição percentual dos 31 pacientes de acordo com o estadiamento de Ann Arbor e a presença ou ausência de envolvimento

extranodais.  $P < 0,03$  é a significância estatística da diferença entre as medianas do grau de estadiamento dos grupos com ou sem envolvimento extranodal (Teste Mann-Whitney)

Quanto aos valores da Lactato desidrogenase (LDH) no momento do diagnóstico, 49% dos pacientes apresentavam LDH acima do normal, 35% dos pacientes apresentavam valores para LDH dentro dos valores de referência e 16% não apresentavam em seus prontuários valores de LDH (**Figura 3**).



**Figura 3.** Distribuição percentual dos pacientes em relação aos valores séricos da LDH no momento do diagnóstico.

Em relação ao estado de performance (EP), a população com LDGCB analisada neste estudo, foi assim classificada: 55% dos pacientes pertenciam a classificação 0, 42% a classificação 1, nenhum paciente do estudo apresentou classificação 2 e nem a classificação 4. Entretanto, a classificação 3 foi determinada em um paciente (**Tabela 7**).

**Tabela 7.** Distribuição da população estudada de acordo com o estado de performance.

Estado de Performance (EP)	f(%)
0	17(55)
1	13(42)
2	0 (0)
3	1 (3)
4	0 (0)

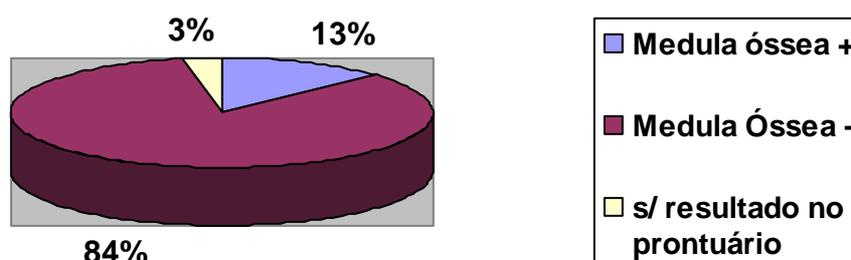
EP=0, paciente assintomático;1, paciente com sintomas mas de tratamento ambulatorial; 2, paciente que precisou de internação hospitalar por menos da metade de um dia para realização do tratamento; 3, paciente que precisou de internação hospitalar por metade de um dia ou mais para realização do tratamento; 4, paciente cronicamente hospitalizado e necessitando de assistência para realizar suas atividades diárias.

Foi determinado o índice de prognóstico internacional (IPI) em 26 pacientes estudados. A **Tabela 8** mostra que a maioria dos pacientes com IPI determinado (22 pacientes), foram classificados como de baixo risco adaptado, sendo 13 pacientes de baixo risco e 09 de baixo risco intermediário. Quatro pacientes foram classificados como alto risco adaptado, sendo todos de risco intermediário alto e nenhum paciente foi classificado como de alto risco. Não foi possível determinar o IPI de cinco pacientes, pois não constavam nos seus prontuários parâmetros considerados fatores de risco para o cálculo deste índice.

**Tabela 8.** Distribuição da população estudada de acordo com o índice de prognóstico internacional (IPI).

IPI	Nº dos fatores de risco	f(%)
Baixo Risco	0-1	13 (42)
Baixo Risco Intermediário	2	09 (29)
Alto Risco Intermediário	3	04 (13)
Alto Risco	4	00(00)
IPI sem possibilidade de cálculo	--	05 (16)

A infiltração da medula óssea por células neoplásicas (medula óssea positiva) foi verificada somente em quatro (13%) dos pacientes estudados, enquanto que 26 pacientes (84%) apresentavam medula óssea negativa. O prontuário de um paciente encontrava-se sem resultado para esta variável (**Figura 4**).



**Figura 4.** Incidência de infiltração de células neoplásicas na medula óssea na população estudada

Os achados hematológicos anteriores ao início do tratamento, demonstraram uma elevação no número de hemácias em 68% dos pacientes estudados, enquanto que apenas 29% apresentaram anemia por uma diminuição do número de hemácias. Quanto aos níveis de hemoglobina a maioria destes (58%) apresentava hemoglobina inferior a 12g/dL e apenas 39% apresentaram níveis de hemoglobina normais.

Valores normais de leucócitos circulantes foram verificados em 22 pacientes (71%), sendo observada leucocitose em 07 deles (23%) e leucopenia em apenas 01(3%). Quanto ao percentual de linfócitos no sangue, 55% dos pacientes estudados apresentaram número de linfócitos normais, 42% apresentaram linfocitopenia e nenhum apresentou linfocitose.

O número de plaquetas foi normal em 84% dos pacientes e apenas 13% apresentaram mais de 500.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  de sangue (**Tabela 9**).

**Tabela 9.** Perfil hematológico da população estudada, anterior ao tratamento quimioterápico.

<b>Parâmetros Hematológicos</b>	<b>f(%)</b>
Número de Hemácias	
$\geq 4,0$ milhões/ $\text{mm}^3$	21 (68)
$< 4,0$ milhões/ $\text{mm}^3$	09 (29)
Níveis de Hemoglobina	
$< 12,5$ g/dL	18 (58)
$\geq 12,5$ g/dL	12 (39)
Contagem de Leucócitos	
$< 4.000 /\text{mm}^3$	01 (3)
4.000 a 10.000 $/\text{mm}^3$	22 (71)
$> 10.000 / \text{mm}^3$	07 (23)
Contagem de Plaquetas	
$< 150.000 /\text{mm}^3$	00(0)
150.000 a 500.000 $/\text{mm}^3$	26 (84)
$> 500.000 / \text{mm}^3$	04 (13)

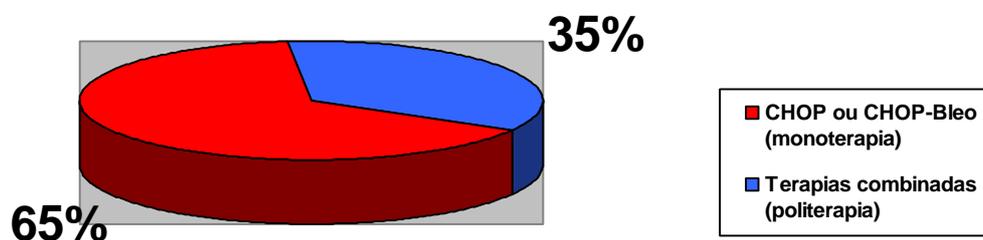
Percentual de Linfócitos no sangue circulante	
< 20%	13 (42)
20 a 45%	17 (55)
> 45%	00 (0)

\* No prontuário de um paciente não constava nenhum dado hematológico antes da Quimioterapia

Valores de referência: número de hemácias, 4,5 a 6,5 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina ≥ 12.5g/dL; número de leucócitos, 4.000 a 10.000/mm<sup>3</sup>; número de plaquetas, 150.000 a 500.000/mm<sup>3</sup>; percentual de linfócitos no sangue circulante, 20 a 45%.

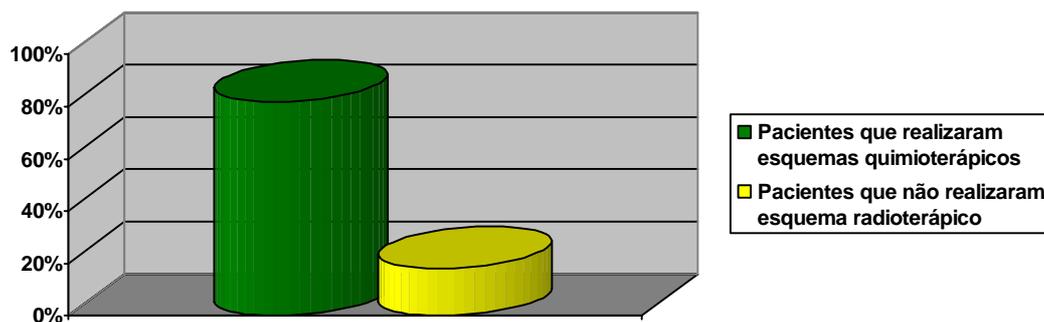
## 5.2. Tratamento

Considerando como primeira linha de tratamento a utilização de apenas um esquema ou forma de tratamento para se obter uma resposta orgânica satisfatória do paciente, vimos que 20 deles (65%) utilizaram apenas os esquemas CHOP ou CHOP-Bleo, ao passo que 11 (35%) utilizaram terapias combinadas (CHOP + CHOP-Bleo, CHOP + RT, CHOP-Bleo + RT ou CHOP + CHOP-Bleo + RT) como forma de tratamento (**Figura 5**).



**Figura 5.** Distribuição da população estudada em relação ao esquema de tratamento utilizado.

Dentre os 11 pacientes com terapia combinada, 9 (82%) utilizaram a radioterapia como segundo tratamento e 2 (18%) utilizaram os esquemas CHOP e CHOP-bleo. Nenhum dos 31 pacientes utilizou as três terapias combinadas (CHOP, CHOP-Bleo e radioterapia) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Distribuição percentual de pacientes com LDGCB com mais de uma forma de tratamento quanto a realização ou não de esquema radioterápico.

Com relação aos dois esquemas quimioterápicos utilizados, 58% dos pacientes utilizaram o esquema CHOP, 36% utilizaram o protocolo terapêutico CHOP-Bleo e 6% dos pacientes utilizaram os dois tipos de terapêutica (**Tabela 10**).

**Tabela 10.** Distribuição dos pacientes em relação aos esquemas quimioterápicos utilizados

Esquemas Quimioterápicos	f(%)
CHOP	18 (58)
CHOP-Bleo	11 (36)
CHOP + CHOP-Bleo	02 (6)

A análise do número de seguimentos quimioterápicos cumpridos pelos pacientes revelou que 48% dos pacientes com faixa etária inferior a 59 anos realizaram 8 ciclos de esquemas quimioterápicos, 24% realizaram 6 ciclos, 20% realizaram 9 ciclos, 5% realizaram 7 ciclos e apenas 3% dos pacientes com esta faixa etária realizaram menos de 6 ciclos. Com uma faixa etária mais avançada ( $\geq 60$  anos), não houve um predomínio de seguimentos quimioterápicos (**Tabela 11**)

**Tabela 11.** Distribuição de pacientes quanto à idade e o número de seguimentos (ciclos) quimioterápicos utilizados.

<b>Idade (anos)</b>	<b>&lt; 6 ciclos</b>	<b>6 ciclos</b>	<b>7 ciclos</b>	<b>8 ciclos</b>	<b>9 ciclos</b>
< 30	---	2	---	4	3
30-39	---	---	---	1	---
40-49	---	3	1	4	---
50-59	1	---	---	1	1
60-69	1	3	1	3	1
≥ 70	---	---	1	---	---
<b>Total</b>	2	8	3	13	5

### 5.3. Resposta ao Tratamento

Em se tratando da resposta dos pacientes com LDGCB que utilizaram os esquemas CHOP e/ou CHOP-Bleo, 68% (21 pacientes) alcançaram a remissão completa. Neste grupo, a média de sobrevida a partir do diagnóstico até a última avaliação foi de 5,6 anos (2-10 anos), o que significa que estes pacientes permaneceram vivos e em remissão completa pelo período que variou entre eles de 2 a 10 anos após o final do tratamento. Vinte e três por cento dos pacientes estudados (7 pacientes) tiveram recidiva da doença, com uma média de sobrevida livre de doença de 2,3 anos (2 meses – 4 anos), ou seja, o tempo que estes pacientes permaneceram sem sintomas evidentes da doença variou de 2 meses a 4 anos após o final da QT. Apenas 9% (3 pacientes) foram a óbito e dentre estes, a média de sobrevida em anos foi de 0,7 (2 meses a 1,5 anos).

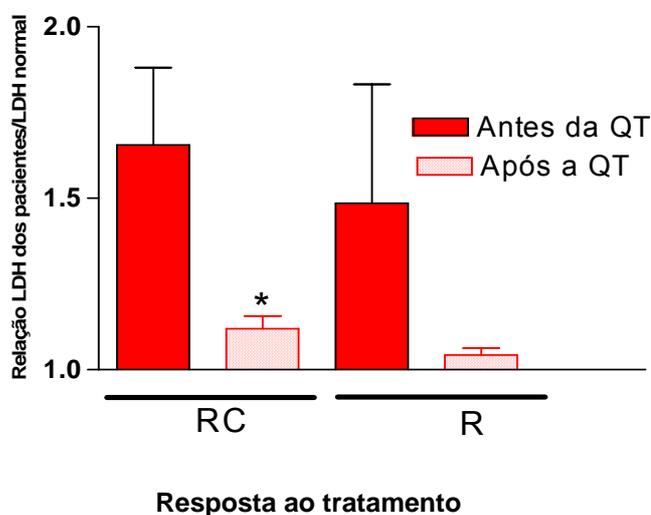
Dos 18 pacientes que utilizaram apenas o esquema CHOP, 78% atingiram a remissão completa, 17 % apresentaram recidiva da doença e apenas 5 % foram a óbito. Enquanto que dos 11 pacientes que utilizaram somente o esquema CHOP-Bleo, 63% atingiram a RC, 18 % apresentaram recidiva da doença e 19 % foram a óbito. E em se tratando dos pacientes (2) que utilizaram os dois esquemas quimioterápicos como tratamento, 100% deles apresentaram recidiva da doença (**Tabela 12**).

**Tabela 12.** Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de resposta obtida e o tipo de tratamento utilizado.

TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	TOTAL DE PACIENTES	RC* f(%)	RECIDIVA f(%)	ÓBITO f(%)
CHOP	18	14 (78)	03 (17)	01 (5)
CHOP-BLEO	11	07 (63)	02 (18)	02 (19)
CHOP + CHOP- Bleo	02	00(00)	02 (100)	00 (00)
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>21 (68)</b>	<b>07 (23)</b>	<b>03 (9)</b>

\* RC, remissão completa.

A **Figura 7** mostra a relação entre os níveis de elevação da LDH dos pacientes estudados e os valores de referência desta enzima, antes e após a QT. A diminuição dos níveis de LDH sérica após a QT foi um fator importante na remissão completa dos pacientes com LDGCB. Verificou-se que naqueles pacientes que conseguiram resposta satisfatória ao tratamento, com remissão completa do linfoma, os níveis de LDH antes da QT eram em média 1,7 vezes maior que os valores normais. Neste grupo, após a QT a média de elevação em relação ao normal foi reduzida de forma significativa para 1,1 vezes ( $p < 0,03$ ). Entretanto, no grupo de pacientes que apresentaram recidiva da doença após o tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre as relações LDHpaciente/LDH referência antes e após a QT (**Figura 7**).



**Figura 7:** Relação dos níveis da LDH no grupo em estudo com os valores normais de LDH, nos pacientes com remissão completa (RC) e Recidiva (R). \*  $P < 0,05$  diferença estatística significativa da relação LDH do paciente/LDH referência antes e após a QT (Teste Mann-Whitney)

Com relação aos fatores prognósticos da doença na época do diagnóstico e sua relação com a RC, podemos observar que dos 21 pacientes que atingiram a remissão completa na população em estudo, 13 tinham idade inferior a 60 anos e 08 eram considerados idosos (idade  $\geq 60$  anos). Em relação ao sexo, observamos que 14 eram do sexo masculino e 07 do sexo feminino, valores que correspondem a 76% e 64% do total de homens e mulheres, respectivamente. O estado de performance nos pacientes com remissão completa apresentou-se como a seguir: estágio zero em 13 pacientes e estágio de 1-4 em 08 pacientes. Em relação ao IPI observamos que os pacientes com RC correspondiam a 69% dos pacientes com IPI baixo, 44% dos pacientes com IPI baixo intermediário, 75% dos pacientes com IPI alto intermediário. Os pacientes com RC representavam 80% daqueles que apresentavam sítios extranodais e 65% dos que não tinham este sintoma. No grupo de pacientes com infiltração da medula óssea por células neoplásicas, somente 25% atingiram RC, ao contrário do grupo sem infiltração no qual 69% conseguiram a RC. Entre os pacientes que apresentaram níveis de hemoglobina inferior a 12,5 g/dL e hemoglobina maior ou igual a 12,5 g/dL a RC ocorreu em 55% e 83%, respectivamente. RC foi encontrada em 65% dos pacientes com número normal de plaquetas no sangue circulante e em 50% dos pacientes com plaquetose. Dos pacientes que apresentaram LDH elevada e LDH normal antes da QT, 73% e 36%, respectivamente, conseguiram a RC. Na presença e ausência de sintomatologia B, 64% e 65%, respectivamente apresentavam RC. E finalmente, os pacientes com RC correspondiam 25% dos pacientes com leucopenia, 68% dos pacientes com número normal de leucócitos no sangue circulante e 57% dos pacientes com leucocitose (TABELA 13).

**Tabela 13.** Caracterização dos pacientes que conseguiram remissão completa após a quimioterapia

Variáveis	Nº de Pacientes	RC
Idade		
< 60 anos	21	13 (62%)
$\geq 60$ anos	10	08 (80%)

Sexo		
Masculino	20	14 (70%)
Feminino	11	07 (64%)
Performance Status		
0	17	13 (76%)
1-4	14	08 (57%)
Estádio		
I-II	16	13 (81%)
III- IV	15	08 (53%)
IPI		
Baixo	13	9 (69%)
Baixo Intermediário	09	4 (44%)
Alto intermediário	04	3 (75%)
Sítios extranodais		
Sim	05	4 (80%)
Não	26	17 (65%)
Infiltração da Medula Óssea		
Sim	04	01(25%)
Não	26	18 (69%)
Níveis de Hemoglobina		
< 12,5 g/dL	18	10 (55%)
≥ 12,5 g/dL	12	10 (83%)
Contagem de Plaquetas		
< 150.000/mm <sup>3</sup>	00	
150.000 a 500.000/ mm <sup>3</sup>	26	17 (65%)
> 500.000/ mm <sup>3</sup>	04	02 (50%)
LDH		
Elevada	15	11 (73%)
Normal	11	04 (36%)
Sintomas B		
Presença	14	09 (64%)
Ausência	17	11 (65%)
Contagem de Leucócitos		
< 4.000/ mm <sup>3</sup>	01	01 (25%)
4.000 a 10.000/ mm <sup>3</sup>	22	15 (68%)
> 10.000/ mm <sup>3</sup>	07	04 (57%)

Dos 31 pacientes do estudo, 14 apresentaram sintomas clínicos. As manifestações cardíacas foram as mais freqüentes: 3(10%) apresentaram cardiopatia ventricular e 1 (3%) apresentou choque séptico cardiológico que evoluiu para óbito. Manifestações do tipo hipertensão arterial sistêmica e úlcera gástrica também foram freqüentes (7%). Outros sintomas notificados foram esteatose hepática, cisto renal esquerdo, colelitíase, desnutrição, insuficiência respiratória e lesão óssea, numa proporção individual de 3% do total de pacientes estudados (**Tabela 14**)

**Tabela 14.** Caracterização dos pacientes quanto aos achados clínicos após realização da quimioterapia

ACHADOS CLÍNICOS	f(%)
Hipertensão Arterial Sistêmico	02 (07)
Choque Séptico Cardiológico	01 (03)

Esteatose Hepático	01 (03)
Cardiopatía Ventricular	03 (10)
Cisto renal à esquerda	01 (03)
Úlcera gástrica	02 (07)
Colelitíase	01 (03)
Desnutrição	01 (03)
Insuficiência respiratória	01 (03)
Lesão óssea	01 (03)
<b>Total</b>	<b>14 (45)</b>

Foram considerados como parâmetros hematológicos pós-tratamento, somente aqueles que estavam normais antes da QT e apresentavam-se alterados após a QT. Dos 31 pacientes estudados, 14 apresentaram anemia, um desenvolveu plaquetopenia, 3 deles apresentaram leucocitose e apenas um apresentou leucopenia. Quanto aos achados bioquímicos, a elevação de alguns parâmetros foi encontrada: 26% dos pacientes apresentaram elevação nos níveis de LDH, 13% apresentaram elevação dos níveis de uréia e TGO (Transaminase glutâmica oxalacética), enquanto 6 % dos pacientes apresentaram elevações nos níveis de TGP (Transaminase glutâmica pirúvica) e colesterol; 3% dos pacientes apresentaram elevações séricas de ácido úrico, glicose, creatinina, triglicérides, fosfatase alcalina e GGT (Gama glutamil transpeptidase) (**Tabela 15**).

**Tabela 15.** Caracterização dos pacientes quanto aos parâmetros laboratoriais após realização da quimioterapia

<b>ACHADOS LABORATORIAIS</b>	<b>f(%)</b>
<b>ACHADOS HEMATOLÓGICOS</b>	
Anemia	14 (45)
Plaquetopenia	01(03)
Leucocitose	03 (10)
Leucopenia	01 (03)
<b>ACHADOS BIOQUÍMICOS</b>	
Elevação dos níveis de LDH	08 (26)
Elevação dos níveis de uréia	04 (13)
Elevação dos níveis de TGO	04 (13)
Elevação dos níveis de TGP	02 (06)
Elevação dos níveis de Colesterol	02 (06)
Elevação dos níveis de ácido úrico	01 (03)
Elevação dos níveis de glicose	01 (03)

Elevação dos níveis de creatinina	01 (03)
Elevação dos níveis de triglicérides	01 (03)
Elevação dos níveis de Fosfatase	01 (03)
Alcalina	
Elevação dos níveis de GGT	01 (03)

---

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados 31 prontuários de pacientes atendidos no setor de hematologia do HUWC, com diagnóstico confirmado de LDGCB por imunohistoquímica, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2003. Após a confirmação do linfoma os pacientes eram encaminhados para cumprirem protocolo quimioterápico CHOP e/ou CHOP-Bleo.

A escolha da população estudada foi fundamentada nos aspectos a seguir: 1) ser o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) o subtipo mais comum encontrado no Ocidente, cerca de 30% de todos os casos de linfoma

não-Hodgkin (SHIH & LIANG, 1991); 2) ser o esquema quimioterápico CHOP considerado padrão para este tipo de LNH (SPECTOR, 2000).

O estudo foi dividido em duas partes. Dados sobre os pacientes, a doença e os protocolos terapêuticos foram analisados, caracterizando-se epidemiologicamente a população. As variáveis coletadas nos prontuários e avaliadas posteriormente foram: sexo, idade, ocupação, logradouro, estágio da doença, ausência e presença de: sintomas B, sítios extranodais e infiltração da medula óssea, além de parâmetros bioquímicos séricos (glicose, uréia, creatinina, transaminases, eletrólitos, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase) e hematológicos (hemograma) dos pacientes antes do início da quimioterapia. O estado de performance (EP) e o Índice de Prognóstico Internacional (IPI), foram determinados como indicado pela OMS, 1993.

A maioria dos pacientes deste estudo era do sexo masculino, 67,74%. Estes dados condizem com os resultados encontrados por outros autores que, estudando LDGCB, relataram um percentual de 59% (RICCI Jr, 2004) e 52,3% (HALLACK Neto, 2005) de homens nas populações estudadas.

Em relação à faixa etária dos pacientes investigados, observou-se que estes tinham uma média de idade de 45,8 anos para o sexo masculino, com variação de 19 a 71 anos e 43,2 anos para o sexo feminino, com variação de 24 a 68 anos. Com isso demonstramos que, diferente de outros estudos nos quais a incidência de LDGCB tem um predomínio em pacientes na 6ª década de vida (PINTO Neto, 2006), nesta população o LDGCB acometeu indivíduos de diferentes faixas etárias, havendo inclusive predomínio de pacientes na faixa etária inferior a 60 anos. Assim fica demonstrada a importância de estudos epidemiológicos locais no sentido de realizar uma correta caracterização populacional da doença.

Dentre as ocupações profissionais, observou-se que 25,8% dos portadores de LDGCB era formada por agricultores e 22,6% por pacientes que realizavam atividades passivas ao uso de agentes tóxicos e/ou solventes químicos. Existem muitas evidências que indicam a associação da exposição a certos produtos químicos e a incidência de linfomas. Um estudo realizado em fazendeiros usando herbicidas revelou serem estas substâncias fatores de alto risco de LNH, em particular aqueles que apresentam em sua composição o ácido fenoxiacético (PERSSON *et al*, 1989; WIGLE *et al*, 1990). Finch (1984),

também confirmou o uso de solventes orgânicos como fator desencadeador do surgimento de linfomas, embora menos freqüente do que o aparecimento de leucemias. Embora, não tenhamos informações concretas quanto à exposição dos pacientes estudados a substâncias químicas com potencial cancerígeno, os resultados demonstrados aqui sugerem uma possível associação destas profissões com a incidência do LDGCB, entretanto estudos detalhados que abordem este aspecto precisam ser realizados.

No estudo observou-se que a maioria dos pacientes (54,85%) residia em Fortaleza. Enquanto que 45,15% destes eram procedentes do interior do Ceará. Tal achado pode ser justificado devido às dificuldades enfrentadas por pessoas residentes no interior do estado para terem acesso ao atendimento médico na Capital.

Ricci Jr (2004) demonstrou para uma população de pacientes com LDGCB, um predomínio dos estádios III e IV da classificação de Ann Arbor. Divergindo deste resultado, em nossa população de estudo, o predomínio foi dos estádios I e II. Tal fato reforça ainda mais a afirmação anterior a cerca da importância da realização de estudos epidemiológicos locais.

A presença ou não da sintomatologia B (febre, sudorese e perda de peso maior que 10% do peso corporal) são consideradas importantes no que diz respeito à classificação do estadiamento, bem como na avaliação da resposta ao tratamento. A presença de sintomas B em pacientes que haviam atingido remissão completa pós-quimioterapia, esta relacionada à recidiva. Entre os pacientes deste estudo foi mais freqüente a ausência destes sintomas (54,8%) do que a presença (45,2%). Resultado semelhante foi observado por Oinonen e colaboradores (1998), os quais em um estudo demonstraram a presença de sintomas B apenas em 35% dos pacientes com LDGCB. Em contrapartida, neste trabalho verificou-se a que a presença de sintomas B foi mais freqüente em pacientes com estádios mais avançados (III e IV), correspondendo a 9 pacientes (64,3%), enquanto que 5 pacientes (35,7%) eram do estágio II e nenhum paciente do estágio I. Fato este já esperado uma vez que os estádios III e IV correspondem a um grau mais avançado da doença e a presença de sintomas B também indica mal prognóstico.

Os três pacientes do estudo que tiveram óbito eram do estágio III e destes dois apresentaram sintomatologia B. O que confirma o que

anteriormente foi relatado que estádios avançados da doença juntamente com a presença de sintomas B indicam mal prognóstico da doença.

A investigação da ausência e presença de sítios extranodais é indispensável, uma vez que o número de sítios da doença é essencial ao cálculo do Índice Prognóstico Individual (IPI), o qual fornece diretrizes para o tipo de terapêutica a ser adotada. Moller (2004) realizou um estudo com um grande número de pacientes com LDGCB e verificou que o acometimento extranodal teve impacto negativo na sobrevida de pacientes, independente da idade.

No nosso estudo o percentual de pacientes com envolvimento extranodal foi de apenas 16,13% enquanto 83,87% não apresentavam envolvimento extranodal. Além disso, dentre os que tiveram sítios extranodais, nenhum pertencia ao estágio III ou IV de Ann Arbor. Por outro lado, a maioria dos vinte e seis pacientes do grupo sem envolvimento extranodal estava incluída nos estadiamentos III (10 pacientes) e IV (5 pacientes). Assim, demonstramos que em relação ao estágio clínico dos pacientes, o grupo sem envolvimento extranodal foi significativamente ( $p < 0,03$ ) diferente daqueles com envolvimento.

A correlação entre o estadiamento e a presença de sítios extranodais foi avaliada com a intenção de verificarmos se há uma associação entre o acometimento extranodal e estágio avançado da doença. Com a pesquisa, além de demonstrarmos que não necessariamente os pacientes com acometimento extranodais são de estádios avançados da doença, realçamos a importância da correta classificação do estágio clínico dos pacientes.

Dentre os pacientes do estudo 45% apresentaram na época do diagnóstico, atividade de lactato desidrogenase (LDH) superior aos valores normais de referência, confirmando dados da literatura científica que afirmam que a LDH geralmente se encontra elevada nos linfomas e leucemias linfocíticas, e está relacionada com o prognóstico da doença (ABRALE, 2004). O acompanhamento da atividade sérica desta enzima se faz necessário durante e após o tratamento de pacientes portadores de linfomas, considerando que elevações de LDH persistentes ou recorrentes após o tratamento normalmente indica falta de resposta ao tratamento ou recidiva

(CHRISCHILLES, 2003). A diminuição dos níveis de LDH sérica após a QT foi um fator importante na remissão completa dos pacientes com LDGCB

Um fato importante a ser mencionado é que em 16% dos prontuários analisados no nosso estudo, não constavam os valores da lactato desidrogenase antes da administração da quimioterapia. Sendo esta enzima útil como indicador prognóstico para a progressão da doença (ABRALE, 2004) e escolha de esquemas terapêuticos, seu monitoramento antes e depois da quimioterapia é de extrema importância. Falhas como esta, não podem ocorrer, considerando que podem levar o insucesso na avaliação da doença e na escolha dos esquemas terapêuticos a serem utilizados por cada paciente.

O estado de performance dos pacientes do nosso estudo foi considerado bom, ou seja, 97% dos pacientes apresentavam classificação 0-1. Resultado semelhante foi observado por Oinonen e colaboradores (1998) que encontraram em seu estudo um percentual de 86% de pacientes com LDGCB com estado de performance entre 0 e 1.

O índice de prognóstico internacional (IPI) foi avaliado em 26 pacientes (84%). Em 5 pacientes (16%) da população em estudo não foi possível fazer o cálculo devido à ausência de informações no prontuário dos pacientes indispensáveis para este fim, tais como, valores de LDH, envolvimento de mais de um sítio extranodal, além de outras informações necessárias para a classificação do estado de performance. Queremos reforçar aqui a importância de termos prontuários completos, ricos em informações, para facilitar na escolha do melhor tipo de terapêutica para cada paciente.

Para análise do IPI os pacientes de risco baixo e baixo risco intermediário foram avaliados em um mesmo grupo denominado baixo risco adaptado, e os de IPI intermediário alto e alto no grupo de alto risco adaptado. Os pacientes do nosso estudo foram classificados de um modo geral como de baixo risco, pois 71% destes apresentaram IPI de baixo risco adaptado.

Sendo o IPI um dos fatores clínicos de importância para avaliar o potencial prognóstico da doença e fornecendo, subsídios para a escolha do esquema terapêutico a ser utilizado, um dos propósitos deste estudo foi caracterizar esta população quanto ao risco, para uma melhor análise da terapêutica escolhida. Apesar de todas as evidências demonstrando a

relevância do IPI em relação ao tratamento dos linfomas, este parâmetro não constava em nenhum dos prontuários avaliados.

Infiltração da medula óssea por células neoplásicas foi encontrada apenas em 13% dos pacientes. Outros estudos também apontam percentuais bem próximos ao nosso valor: 13%, indicando um fator de bom prognóstico da doença (CHRISCHILLES *et al*, 2003), 13% (HALLACK Neto, 2005) e 23% (RICCI Jr, 2004).

Quanto à presença de anormalidades laboratoriais antes da realização da quimioterapia, reafirmamos que os pacientes com hepatopatias, cardiopatias e nefropatias, bem como aqueles com doenças crônicas (diabetes, insuficiência renal, dentre outras) foram excluídos da população em estudo. Assim, com exceção da LDH, todos os parâmetros bioquímicos avaliados antes da quimioterapia estavam normais.

Baixos níveis de hemoglobina, leucocitose e linfocitose são fatores importantes relacionados ao bom prognóstico de linfomas (OINONEN *et al*, 1998). Nesta pesquisa, antes de iniciarem a quimioterapia, 58% dos pacientes apresentaram baixos níveis de hemoglobina, 23% apresentaram leucocitose e nenhum paciente apresentou linfocitose. Diante destes resultados podemos afirmar que relacionados a estas variáveis a população em estudo não pode ser classificada como de mau prognóstico, uma vez que a própria patologia pode ocasionar um quadro hematológico semelhante e evoluir para bom prognóstico, pois outros fatores como infiltração da medula óssea, estadiamento, idade avançada, quantidade de sítios extranodais e níveis de LDH deveram ser avaliados.

O número de hemácias e de plaquetas no sangue dos pacientes estudados foram normais em 68% e 84%, respectivamente. Tais resultados foram aqui citados apenas como forma de caracterizar o perfil hematológico destes pacientes, embora eles não interfiram com o curso prognóstico da doença.

Num segundo momento dados relacionados ao tratamento foram analisados. O tipo de terapia usada, a utilização ou não de esquemas radioterápico em adição a quimioterapia, a distribuição dos pacientes quanto aos esquemas terapêuticos realizados e a correlação entre o número de ciclos quimioterápicos e a idade dos pacientes.

Foi considerada terapia de primeira linha a utilização de apenas um dos esquemas quimioterápicos CHOP ou CHOP-Bleo como forma de tratamento para se atingir a remissão completa. Terapia de segunda linha é a participação de uma outra forma de tratamento (ex: radioterapia) ou de um outro esquema quimioterápico para se obter uma resposta satisfatória por parte do paciente, atingindo a remissão completa (RC) dos sintomas da neoplasia ou a cura (OINONEN *et al*, 1998).

No nosso estudo 68% dos pacientes utilizaram um único esquema quimioterápico como tratamento e, dos 32% que utilizaram mais de uma terapia, 80% aderiram à radioterapia na busca de se atingir a total remissão do linfoma. A literatura científica afirma que pacientes com doenças em estágio limitado devem acrescentar o tratamento radioterápico em seguimento ao tratamento quimioterápico como uma alternativa de prolongamento dos efeitos deste último (MILLER *et al*, 1998).

Dentre os esquemas quimioterápicos utilizados houve um predomínio da terapia CHOP sobre a terapia CHOP-Bleo. Isto pode ser facilmente explicado por dados da literatura científica que considera o esquema CHOP a terapia padrão para o tratamento dos linfomas não-Hodgkin de grandes células B (FISHER *et al*, 1993). O emprego da bleomicina em adição ao esquema CHOP (CHOP-Bleo) é utilizado no intuito de aumentar a eficácia terapêutica deste protocolo. Entretanto a utilização do esquema CHOP-Bleo não é superior ao CHOP devido o aumento da toxicidade quando se adiciona a bleomicina. Um outro fato é que a toxicidade pulmonar da bleomicina pode ser potencializada pela quimioterapia de combinação (BAUER *et al*, 1983).

A análise do número de ciclos quando comparada com a idade revelou que pacientes com faixa etárias inferiores a 59 anos realizaram seguimentos quimioterápicos mais longos, ou seja, 73% destes fizeram de 7 a 9 ciclos de esquemas quimioterápicos. Estes dados confirmam outro estudo no qual 91% dos pacientes com esta faixa etária realizaram esquemas mais prolongados (7 a 9 ciclos) (CHRISCHILLES *et al*, 2003). Já nos pacientes com faixa etária mais avançada ( $\geq 60$  anos) não houve, neste estudo, predomínio de seguimentos quimioterápicos, em desacordo com o autor acima citado, que revela que o número reduzido de ciclos quimioterápicos ocorre em pacientes com idade superior a 60 anos.

De acordo com a literatura, remissão completa (RC) consiste no desaparecimento total de todas as evidências clínicas da doença, normalização dos resultados radiográficos e biópsia de medula óssea, os quais foram anormais antes do tratamento. Remissão parcial (RP) consiste na regressão de pelo menos 50% de toda avaliação da doença. Recidiva é o reaparecimento do linfoma maligno em pacientes que tinham sido previamente diagnosticados como remissão completa (ANDERSON *et al*, 1988).

Quanto ao tipo de resposta ao tratamento, 68% dos pacientes atingiram a remissão completa (RC), 23% tiveram recidiva da doença e apenas 9 % foram a óbito. Em nossa casuística, as taxas de RC foram semelhantes às da literatura (HALLACK Neto, 2005) onde o valor obtido para a RC foi de 73%. Em acréscimo, a média de sobrevida dos pacientes após a QT foi considerada alta, 5,6 anos, variando de 2 a 10 anos.

Quanto à análise de cada terapia com o tipo de resposta obtido podemos verificar em nosso estudo que 78% dos pacientes que utilizaram CHOP e 63% dos pacientes que utilizaram CHOP-Bleo tiveram remissão completa da doença. Estes valores confirmam dados da literatura científica que revelam um percentual de 58% (VOSE *et al*, 2001) para pacientes que utilizaram CHOP e atingiram a RC e 69% para aqueles que também atingiram a RC e utilizaram CHOP-Bleo como esquema terapêutico (RODRIGUEZ *et al*, 1977).

O conjunto de resultados relacionados acima demonstra a eficácia dos esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento do LDGCB da população estudada.

De acordo com o The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Project (1993) níveis reduzidos de LDH após a quimioterapia estão diretamente associados com taxas de RC na população portadora de LNH. Na pesquisa demonstramos que apesar de que no grupo de pacientes com RC, após a QT alguns pacientes ainda apresentarem atividade discretamente elevadas de LDH, neste mesmo grupo observou-se uma diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) da atividade da LDH em relação aos achados anteriores a QT. Reforçamos aqui o importante papel da LDH como fator prognóstico no tratamento dos linfomas.

Embora não tenha sido encontrado um grande número de achados clínicos e laboratoriais, a presença dos mesmos após a realização do esquema

quimioterápico representou um fato de grande relevância, uma vez que a toxicidade destas terapias é evidenciada mediante o aparecimento destes sintomas.

Das manifestações clínicas encontradas as cardíacas foram as mais relevantes, apesar de acometerem somente três pacientes do estudo. Entretanto, considerando as evidências da literatura científica em relação a cardiotoxicidade da doxorubicina, estas manifestações foram consideradas como reativas ao tratamento, inclusive o óbito de um dos pacientes ocorreu devido a um episódio de choque séptico cardiogênico.

A doxorubicina pode causar cardiotoxicidade aguda ou, mais frequentemente, crônica. Na forma aguda (durante a infusão ou dias após), a toxicidade cardíaca pode manifestar-se por arritmias, alterações eletrocardiográficas, pericardite, miocardite e, ocasionalmente, infarto do miocárdio e morte súbita, efeitos estes, resultantes principalmente de dano agudo aos miócitos, decorrente da liberação de substâncias vasoativas, tais como catecolaminas e histamina. O diagnóstico preciso das alterações, assim como a monitorização do paciente antes, ao longo e após o tratamento com antraciclinas são procedimentos necessários a um adequado manuseio de indivíduos submetidos a esta terapia. O exame físico sozinho pode chegar a negligenciar cerca de 50% das alterações cardíacas precoces e reversíveis da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), induzida por doxorubicina. As alterações inespecíficas do eletrocardiograma (ECG) associadas a esse tipo de cardiomiopatia incluem arritmias reversíveis no início e mais tardiamente, achatamento de onda T, prolongamento do intervalo QT e diminuição da voltagem da onda. Na última década a utilização de marcadores bioquímicos para monitorização da injúria miocárdica tem mostrado que muitos desses marcadores são úteis na detecção de cardiotoxicidade aguda e crônica. A eletroforese para isoenzimas da creatina quinase (CK) e desidrogenase láctica (LDH) tem sido usadas na detecção de infarto agudo do miocárdio em humanos, embora tenham sido reconhecidas como testes de restrita especificidade e sensibilidade para uso médico na descoberta de injúria cardíaca (SALMON e SARTORELLI, 2003).

Nossos resultados vêm reforçar, com evidências, a cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina e ao mesmo tempo, advertir para a importância de

uma avaliação cardiológica cautelosa antes, durante e após a quimioterapia com esta droga.

Outro achado clínico importante refere-se ao aparecimento de úlcera gástrica e hipertensão arterial sistêmica em dois pacientes estudados, tais manifestações podem estar associadas ao uso da prednisona em dosagens superiores as usuais (HAYNES, 1991).

Quanto aos achados hematológicos podemos observar o aparecimento de anemia em 14 pacientes dos 31 estudados. Tal fato pode estar associado ao efeito mielossupressor dos quimioterápicos embora a leucopenia tenha sido referida somente em um paciente da nossa pesquisa.

Em se tratando dos parâmetros bioquímicos, dos 31 pacientes estudados, 26% (8 pacientes) apresentaram LDH elevada após a utilização dos esquemas quimioterápicos em relação aos valores de referência normais. O que pode explicar, em alguns, o percentual de recidivas da doença. Entretanto, é importante reafirmar que alguns pacientes com remissão completa apresentavam LDH discretamente elevada após o tratamento, mas que quando comparamos estes valores com aqueles observados antes da QT, observamos diminuição significativa. A atividade sérica da TGO também se encontrou elevada após a QT, em quatro pacientes do estudo. A hipótese de esse efeito ser devido ao uso de bleomicina é suportada pelo fato destas alterações terem ocorrido somente nos pacientes que usaram esta droga, embora a literatura cite como efeito adverso ao seu uso a toxicidade pulmonar, cutânea, mucosite e alopecia (SALMON e SARTORELLI, 2003).

Outros marcadores bioquímicos, tais como glicose, ácido úrico, triglicérides, creatinina, fosfatase alcalina e GGT também se mostraram elevados, entretanto, devido ter acometido apenas um paciente, não podemos afirmar que sejam efeitos tóxicos dos esquemas terapêuticos utilizados.

## **7. CONCLUSÕES**

- De acordo com os resultados obtidos, a população de pacientes com LDGCB avaliada, caracterizou-se por um predomínio de homens com faixa etária inferior a 60 anos de idade, onde a maioria era procedente

de Fortaleza, exerciam atividades relacionadas com exposição a materiais químicos, e apresentavam Índice Prognóstico Internacional (IPI) de baixo risco ou baixo risco intermediário, mesmo com LDH sérica, de grande parte dos pacientes, elevada à época do diagnóstico.

- Ao avaliarmos os esquemas quimioterápicos CHOP e CHOP-Bleo frente aos LDGCB em nossa população de estudo, classificamo-os como eficazes, uma vez que a maioria dos pacientes obteve remissão completa e apenas um pequeno percentual destes foi a óbito, e seguros, pois as alterações de alguns parâmetros clínicos após a QT, não necessariamente estão relacionadas ao uso dos quimioterápicos, com exceção dos sintomas de cardiotoxicidade, que certamente foram devido ao uso da doxorubicina. Por conseguinte, reforçamos a necessidade de uma criteriosa avaliação cardiológica dos pacientes antes, durante e após o uso de doxorubicina.
- Os resultados deste trabalho demonstram a importância de se ter prontuários completos, no que diz respeito aos fatores considerados pela OMS como preditivos na avaliação da resposta dos pacientes com LDGCB frente aos tratamentos propostos, e uniformes visando uma melhor exploração da doença em questão. Assim, é necessário o uso de uma terminologia padronizada para caracterização e descrição da doença pelos patologistas e oncologistas.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALE – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMAS E LEUCEMIAS. **Os linfomas: Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin**. 2004. Disponível: <-

[http://www.abrale.org.br/apoio\\_paciente/publicações/manuais/os\\_linfomas.pdf](http://www.abrale.org.br/apoio_paciente/publicações/manuais/os_linfomas.pdf).  
Acesso: 24 de fevereiro de 2006.

AL-TWEIGER, T.; NABHOLTZ, J-M; MACKEY, J.R. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. **Cancer** 1996;78:1359-1373.

ANDERSON, J.R.; PROPERT, K.J.; HARRINGTON, D.P. Guidelines for reporting outcomes of lymphoma trials. **J. Clin. Oncol.** 1988; 6: 559-560.

ARMITAGE, J.O.; WEISENBURGER, D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major subtypes. **J. Clin. Oncol.** 1988; 16(8):2780-95.

BAUER, K.A.; SKARIN, A.T.; BALIKIAN, J.P.; GARNICK, M.B.; ROSENTHAL, D.S. and CANELLOS, G.P. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. **Am. J. Med.** 1983;74: 557-663.

BIGNI, R. Inst. Nac. Câncer. Linfoma não-Hodgkin, citado em: 29 de Junho de 2004. Disponível em: <http://www.gov.br>.

BURKE, J.F.; LAUCIUS, J.F.; BRODOVSKY, H.S.; SORIANO, R.Z. Doxorubicin hydrochloride-associate renal failure. **Arch Intern Med** 1977: 137: 385-388.

CARBONE, P.P.; KAPLAN, H.S.; MUSSHOF, K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. **Cancer Res.** 1971; 31 (11): 1860-1.

CHIATTONE, C.S. Linfomas não-Hodgkin – Introdução. **Rer. bras. hematol. Hemoter.** 2000(22) (suplemento 2): 212-215.

CHRISCHILLES, E.A.; LINK, B.K.; SCOTT, S.D.; DELGADO, D.J.; FRIDMAN, M. Factors associated with early termination of CHOP therapy and the impact on survival among patients with hemosensitive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer Control.** 2003;10(5): 396-403.

CHROUSOS, G.P. Glucocorticoid therapy and withdraw. **Curr Pract Med** 1999; 1:291.

COGGINS, P.R.; RAVDIN, R.G.; EISMAN, S.H. Clinical pharmacology and preliminary evaluation of Cytosan (cyclophosphamide). **Cancer Chemother Rep** 1959;3: 9-11.

COOPER, J.A.D.; WHITE, D.A.; MATTHAY, R.A. Drug-induced pulmonary disease.1: Cytotoxic drugs. **Am Rev Respir Dis** 1986; 133: 321-340.

EZDINILI, E.Z.; ANDERSON, J.R.; MELVIN, F.; GLICK, J.H.; DAVIS, T.E.; O'CONNELL, M.J. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. **J Clin Oncol.** 1985; Jun; 3(6): 769-75.

FAJARDO, L.F.; ELTRINGHAM, J.R.; STEWART, J.R., KLAUHER, M.R. Adriamycin nephrotoxicity. **Lab Invest** 1980; 43: 242-253.

FERLAY, J.; BRAY, F.; PISANI, P.; PARKIN, D.M. GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. **Lyon: IARC Press, 2001.**

FINCH, S. Ionizing radiations and drugs in the pathogenesis of lymphoid neoplasia. In **Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas**. New York: Raven Press, 1984.

FISHER, R.I., GAYNER, E.R., DAHLBERG, S. *et al* – Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. **N. Engl. J. Med.** 1993; 328: 1002-1006.

FOON, K.A.; FISHER, R.I. Lymphomas. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M.A.; COLLER, B.S.; KIPPS, T.J.; SELIGSOHN, U., Eds: **Williams Hematology 6<sup>th</sup> edn.** New York: McGraw-Hill. 2001; 1237-1262.

GALLAGHER, D.; FORBES, S.; FAGAN, P.W. Of special humanitarian concern: U.S. refugee admissions since passage of the Refugee Act. **Migr News.** 1986; 35(1):3-36.

GONÇALVES, R.P. Cinética de remoção plasmática de quilomicros artificiais em pacientes portadores de Doença de Hodgkin e Linfoma Não Hodgkin. (**dissertação**). São Paulo: Universidade de São Paulo (USP). 1998

GRABER, A.L.; NEY, R.E.; NICHOLSON, W.E.; ISLAND, D.P.; LIDDLE, G.W. Natural history of pituitary adrenal recovery following long term suppression with corticosteroids. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 1965, 25, 11-16.

HACKER, M.P. The toxicity of vinca alkaloids. In: G Powis, MP Hacker, eds. **The Toxicity of Anticancer Drugs**. New York: Pergamon Press, 1991, pp 151-160.

HAIM, N.; EPELBAUM, R.; BEN-SHAHAR, M; *et al.* Full dose vincristine (without 2 mg dose limit) in the treatment of lymphomas. **Cancer** 1994;73:2515-2519.

HALLACK Neto, A.E.; PEREIRA, J.; DORLHIAC-LLACER, P.; BEITLER, B.; CHAMONE, D.A.F. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. **Rev bras hematol hemoter.** 2005; 27(1): 27-30.

HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; STEIN, H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study group. **Blood.** 1994; Sep 1: 84(5): 1361-92.

HAYNES, R.C.Jr. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides córtico-suprarrenais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios

cortiço-supra-renais. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8ª edição, ed. Guanabara Koogan. 1991, p.962.

IMRIE, K.; DOHERTY, M.; MCKENZIE, R. Diffuse large B-cell lymphoma. **Treatment Police**, 2001.

JACKSON, D.V.; WELLS, H.B.; ZEHAN, P.J.; WHITE, D.R., et al. Amelioration of vincristine neuropathy by glutamic acid. **JAMA** 1988;84:1016-1022.

JAFFE, E.S.; HARRIS, N.L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J.W. Eds: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. **Lyon: IARC Press**, 2001.

JULES-ELYSEE, K.; WHITE, D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. **Clin Chest Med**. 1990; 11:1-20.

KAPLAN, R.S.; WIERNIK, P.H. Neurotoxicity of antineoplastic agents. **Semin Oncol** 1982; 9:103-130.

LOPES, V.M. Cyclofosfamida nephrotoxicity in man [letter]. **Lancet** 1967;i:1060.

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica**. 3ª ed. Editora Medsi. Rio de Janeiro. 2003

LU, P. Staging and Classification of Lymphoma. **Semin. Nucl. Med.** 2005; 35:160-164.

MCCUNE, J.S.; LINDLEY, C. Appropriateness of maximum-dose guidelines for vincristine. **Am J Health-Syst Pharm** 1997;54:1755-1758.

MAGRATH, I. et al: Clinical features and staging. In **The Non-Hodgkin's Lymphomas**, ed I Magrath. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.

MALIK, S.W.; MYERS, J.L.; DE REMEE, R.A.; SPECKS, U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 154: 1851-1856.

MERINO, A.P.; DÍAZ, M.A.R. SPSS, versão 11 – **Guia para el análisis de datos**. 715p. Mc Graw Hill, 2002.

MILLER, T.P.; DAHLBERG, S.; CASSADY, J.R. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med**. 1998; 339: 21-26.

MOLLER, M.B.; PEDERSEN, N.T.; CHRISTENSEN, B.E. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population-based study of 1575 cases. **Br J Haematol**. 2004; 124(2):151-159.

NISSEN, N.I.; ERSBOLL, J.; HANSEN, H.S.; WALBOM-JORGENSEN, S.; PEDERSEN-BJERGAARD, J.; HANSEN, M.M., et al. A randomized study of

radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. **Cancer**. 1983; 52: 1-7

OINONEN, R.; FRANSSILA, K.; TEERENHOVI, L.; LAPPALAINEN, K.; ELONEN, E. Mantle Cell Lymphoma: Clinical features, treatment and prognosis de 94 pacientes. **European J. of Cancer**. 1998; 34(3): 329-336.

OTTER, R.; GERRITS, W.B.J.; Van der SANDT, M.M.; HERMANS, J.; WILLEMZE, R. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. **Eur J. Cancer Clin Oncol**. 1989; 25:1203-1210.

PARKIN, D.M.; WHELAN, S.L., FERLAY, J.; RAYMOND, L.; YOUNG, J. Cancer incidence in five continents, Vol.VII. **Lyon**: International Association of Cancer Registries, 1997.

PEREIRA, J.; HALLACK Neto, A.E.; PRACCHIA, L.F.; ALCANTARA, A.; MAURINO, B.B.; DORLIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.A.F. Quimioterapia associada à terapia anti-retroviral de alta eficácia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin afressivos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Rev bras hematol hemoter**. 2004; 26(3):225-226.

PERSSON, B.*et al*: Malignant lymphomas and occupational exposures. **Br J Ind Med** 1989; 46: 516.

PINTO Neto, J.V. A introdução da terapia combinada CHOP e rituximabe melhorou significativamente os resultados do tratamento dos linfomas difusos de grandes células B em British Columbia. **Diálogo Científico**. 2006; Ano 4, nº 2, p. 20-22.

RICCI Jr., O. Caracterização Clínica, citogenética e fatores de risco em linfoma de grandes células B difuso. **Rev bras hematol hemoter**. 2004; 26(3): 225-226.

RODRIGUEZ, V.; CABANILLAS, F.; BURGESS, M.A.; McKELVEY, E.M.; VALDIVIESO, M.; BODEY, G.P.; FREIREICH, E.J. Combination chemotherapy ("CHOP-Bleo") in advanced (non-Hodgkin) malignant lymphoma. **Blood**. 1977, 49(3): 325-333.

ROSENBERG, S.A. et al: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. **Cancer** 1982; 49: 2112.

SALMON, S.E. **Adjuvant Therapy of Câncer**. VIII. Lippincott, 1996.

SALMON, S.E.; SARTORELLI, A.C.; Quimioterapia do Câncer. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 8ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2003: pp: 803-826.

SHEPHERD, D.A.; STEUBER, C.P.; STARLING, K.A.; FERNBACH, D.J. Accidental intrathecal administration of vincristine. **Med. Pediatr. Oncol.** 1978;5:85-88.

SHIH, L.Y.; LIANG, D.C. Non-Hodgkin's lymphomas in Asia. **Hematol Oncol Clins N America.** 1991; 5:983-1001.

SPECTOR, N. Tratamento dos linfomas não-Hodgkin agressivos. **Rev bras hematol hemoter.** 2000; 22(2) 212-215.

STERNBERG, S.S. Cross-striated fibrils and other ultrastructural alterations in glomeruli of rats with daunomycin nephrosis. **Lab Invest** 1970;23:39-51.

STILLWELL, T.J.; BENSON, R.C. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. **Cancer** 1988; 61: 451-457.

THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC PROJECT. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **N. Eng. J. Med.** 1993; 329, 987-994.

TIRELLI, U.; ERRANTE, D.; Van GLABBEKE, M.; et al. CHOP is the standard regimen in patients with  $\geq 70$  years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: result of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. **J Clin Oncol.** 1998 Jan;16(1):27-34.

TOLEDO, C.H.; ROSS, W.E.; HOOD, C.I. and BLOCK, E.R. Potentiation of bleomycin toxicity by oxygen. **Cancer Treat. Rep.**, 1982,66, 359-362.

TONDINI, C.; ZANINI, M.; LOMBARDI, C. Combined modality treatment with CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. **J Clin Oncol.** 1993; 4: 720-725.

TUXEN, M.K.; HANSEN, S.W. Neurotoxicity secondary to antineoplastic agents. **Cancer Treatment Rev** 1994;20:191-214.

TWENTYMAN, P.R.. Bleomycin – mode of action with particular reference to the cell cycle. **Pharmacol. Ther.**, 1984, 23, 417- 441.

TILLY, E.; LEPAGE, E.; COIFFIER, B.; BLANC, M.; HERBRECHT, R.; BOSLY, A.; et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Blood** 2003;102:4284-9.

UMEZAWA, H. Cancer drugs of microbial origin. In: De Vita, V.T., Jr., and Busch, H. *Methods in Cancer Research, XVI: Cancer Drug Development*, Pt. A. **Academic Press**, Inc., New York, 1979, pp. 43-72.

VAN BARNEVELD, P.W.; SLEIJFER, D.T.; VAN DER MARK, T.W.; MULDER, N.H.; KOOPS, H.S.; SLUITER, H.J. and PESET, R. Natural course of bleomycin-induced pneumonitis: a follow-up study. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 1987. 135: 48-51.

Van der WAAL, R.I.F.; HUIJGENS, P.C.; van der VALK, P.; Van der WAAL, I. Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. **J. Oral Maxillofac. Surg.** 2005, 34,391- 395.

VAN KOOTEN, B.; VAN DIEMEN, H.A.M, GROENHOUT, K.M; et al. A pilot study on the influence of a corticotrophin (4-9) analogue on vinca alkaloid-induced neuropathy. **Arch Neurol** 1992: 49:1027-1031.

VOSE, J.M.; LINK, B.K.; GROSSBARD, M.L.; CZUCZMAN, M.; GRILLO-LOPEZ, A.; GILMAN, P.; LOWE, A.; KUNKEL, L.A.; FISHER, R.I. Phase II study of Rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol.** 2001; 19(2): 389-397.

WIGLE, D.T. *et al*: Mortality study of Canadian male farm operators: Non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practice in Saskatchewan. **JNCI.** 1990; 82, 575.

WOLVIUS, E.B.; van der VALK, P.; van der WAL, J.E.; van DIEST, P.J.; HUIJGENS, P.C.; van der WAAL, I.; SNOW, G.B. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity. An analysis of 34 cases. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1994: 30:121-125.

ZHOU, X. J.; RAHMANI, R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. **Drugs** 1992:44 (suppl 4):1-16.

## **ANEXOS**

**ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal do Ceará**

**(Próxima Folha)**





---

**Parâmetros Hematológicos:**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_


**Biópsia de M.O:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Ecodopplercardiograma:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Raios-X:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Ultrason:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Biópsia:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Tomografias:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Última Avaliação Médica:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Desfeixo:**

---