



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Linfomas Relacionados à AIDS: Proposta de tratamento e
interações com antirretrovirais**

Mônica Alves de Almeida

RIO DE JANEIRO

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Linfomas Relacionados à AIDS: Proposta de tratamento e
interações com antirretrovirais**

MÔNICA ALVES DE ALMEIDA

Sob a orientação do Professor
Fernando Raphael de Almeida Ferry

e coorientação do Professor
Ronaldo Grechi Pacheco

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre em
Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área
de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Rio de Janeiro

2017

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

AAA447 Almeida, Mônica Alves de
Linfomas Relacionados à AIDS: Proposta de
tratamento e interações com antirretrovirais / Mônica
Alves de Almeida. -- Rio de Janeiro, 2017.
102

Orientador: Fernando Raphael de Almeida Ferry.
Coorientador: Ronaldo Grechi Pacheco.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2017.

1. AIDS - related lymphoma. 2. antiretroviral
therapy. 3. rituximab. 4. chemotherapy. 5. drug
interactions between antineoplastic and
antiretroviral therapies. I. Ferry, Fernando
Raphael de Almeida, orient. II. Pacheco, Ronaldo
Grechi, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

MÔNICA ALVES DE ALMEIDA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças Infecciosas e Parasitárias

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 16/03/2017

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Luiz Arthur Calheiros Leite.
Universidade Federal de Pernambuco/UFPE.

Prof. Dr. Walter de Araújo Eyer Silva.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Ronaldo Grechi Pacheco.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO. (Suplente)

Prof.^a MSC. Andréa Ramos Corrêa
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO. (Suplente)

Dedico esta, ao prof. Dr. Adilson José de Almeida (in memoriam), hematologista brilhante, e querido colega que nos deixou saudades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry, por me acoher, confiar, e acreditar no meu trabalho.

Agradeço ao meu coorientador, prof. Dr. Ronaldo Grechi Pacheco, pelo tempo dedicado à orientação deste trabalho e pelas sugestões para elaboração do mesmo. Agradeço ainda mais aos dezesseis anos de convívio, dos tempos de aluna de pós-graduação até ser sua colega de trabalho.

Agradeço a prof^a. Andréa Ramos Corrêa, por compartilhar o seu conhecimento na condução dos pacientes no dia a dia do ambulatório de oncologia, e por aceitar fazer parte da banca.

Quero agradecer ao prof. Dr. Walter de Araújo Eyer-Silva, por fazer parte da banca, e elogiar sua didática de ensino, que contribui para ampliação dos conhecimentos na área de imunologia.

Agradeço ao prof. Dr. Luiz Arthur Calheiros Leite, por todo o apoio e incentivo na publicação do artigo, e por aceitar fazer parte da banca, mesmo residindo em outro estado.

Agradeço também a todos os demais professores do Programa de Mestrado Profissional em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais .

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha família pelo apoio na realização deste trabalho e pela compreensão nos momentos em que foi preterida à dissertação. Muito obrigada.

RESUMO

Introdução: O Linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B de alto grau é considerado, desde 1985, como doença definidora de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) após relato de 90 casos em pacientes HIV. O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o Linfoma de Burkitt (LB) são os LNH-HIV mais comuns. Na era da terapia antirretroviral (TARV), houve redução da morbidade e mortalidade relacionada às complicações da AIDS, entretanto, o impacto da TARV na incidência dos linfomas relacionados à AIDS (LRA) foi pequeno, permanecendo como a segunda neoplasia mais incidente neste grupo de pacientes. Não existem estudos comparativos de tratamento publicados na era TARV, e desta forma, não há tratamento considerado "padrão ouro" para os LRA. Outra questão relevante, é o papel do anticorpo monoclonal rituximabe (R) no tratamento, que pode levar a um risco maior de infecção causada pela hipogamaglobulinemia. No Brasil, não existem recomendações de tratamento para as neoplasias relacionadas à AIDS pelo Ministério da Saúde. O potencial da TARV em causar interações com drogas é bem descrito, porém pouco se sabe em relação ao potencial de interação entre os antirretrovirais (ARVs) e os agentes citotóxicos antineoplásicos. Além das interações farmacocinéticas, muitos ARVs têm sua toxicidade sobreposta aos agentes quimioterápicos, e não existem diretrizes baseadas em estudos clínicos para ajuste de dose entre as drogas. Desta forma, as estratégias de tratamento dos LRA, devem focar não somente na eficácia da quimioterapia mas também nas interações com a TARV. **Objetivo:** Propor um algoritmo para o tratamento sistêmico dos LRA, destacando as possíveis interações entre os protocolos antineoplásicos e os antirretrovirais. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura especializada na base de dados Pubmed, referentes aos anos de 1996 a 2016. Iniciamos a pesquisa com a expressão na língua inglesa "*AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy*", selecionando os artigos com dados melhor estruturados. **Discussão:** Embora os estudos comparativos de LRA, sejam poucos, o uso concomitante da TARV e quimioterápicos, foi demonstrado um aumento da taxa de resposta e da sobrevida. A maior parte dos ARVs (Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos Nucleosídeos—ITRNN), (Inibidores da Protease—IP) e o antagonista seletivo dos receptores de quimiocinas são

metabolizados pela via citocromo P450 (CYP450), da mesma forma que muitos quimioterápicos, o que representa um grande potencial de interação medicamentosa, enquanto os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNT), apresentam menor possibilidade de interação, pois não são metabolizados pela mesma via. O raltegravir (inibidor da integrase), é eliminado via glicuronidação hepática, sendo uma ótima opção de ARV no contexto de tratamento com quimioterápico. O regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) tem mostrado benefício clínico no tratamento dos LDGCB e foi o protocolo melhor avaliado em combinação com as diversas classes dos ARVs. A natureza agressiva dos LRA, sugere a necessidade de regimes quimioterápicos mais intensos, em especial no LB, que costuma ser mais resistente ao tratamento. O rituximabe usado no tratamento dos LRA CD20+, não apresenta interações farmacocinéticas com os ARVs, e aumenta a sobrevida global.

Conclusão: Os estudos que incluem o uso concomitante de ARVs e quimioterápicos no tratamento dos LRA, têm focado principalmente nos aspectos oncológicos, ignorando detalhes do tipo de ARVs utilizados. Poucos estudos de interações entre as drogas existem, e a maioria das informações derivam de estudos observacionais com pouco número de pacientes. Os pacientes com LRA, deverão ser tratados em primeira linha com os mesmos esquemas antineoplásicos oferecidos aos pacientes soronegativos. O uso do rituximabe apesar de não ser preconizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento dos LRA, apresenta benefício semelhante ao alcançado pelos pacientes soronegativos, em especial naqueles com contagem de células T CD4⁺>100 cél/mm³. O uso das classes dos antirretrovirais IP e ITRNN em combinação com a quimioterapia, podem ocasionar aumento da toxicidade do tratamento, sendo necessário maior vigilância destes pacientes e ocasionalmente redução da dose dos agentes antineoplásicos e/ou substituição do antirretroviral, em especial do IP.

Palavras chaves: Linfoma relacionado à AIDS, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Terapia antirretroviral, Quimioterapia, Rituximabe.

ABSTRACT

Introduction: High grade B cell non-Hodgkin`s lymphoma (NHL) has been considered, since 1985, as a defining disease of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) after reports of 90 cases in HIV patients. Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) and Burkitt Lymphoma (BL) are the most common HIV-NHL. In the age of antiretroviral therapy (ART), there was a reduction in morbidity and mortality related to AIDS complications, however, the impact of ART on the incidence of AIDS-related lymphomas (ARLs) was small, which remained the second most frequent neoplasm in this group of patients. There have been no comparative treatment studies published in the ART era, and thus, there is no treatment considered the "gold standard therapy" for ARL. Another relevant issues is the role of monoclonal antibody rituximab (R) in treatment, which may lead to an increased risk of infection caused by hypogammaglobulinemia. In Brazil, there are no treatment recommendations for AIDS-related neoplasms from the Brazilian Ministry of Health. The potential of ART to cause drug interactions is well described, but, little is known about the potential for interaction between antiretrovirals (ARVs) and cytotoxicantineoplastic agents. In addition to pharmacokinetic interactions, many ARVs have their toxicity superimposed on chemotherapeutics agents, and there are no guidelines based on clinical studies for dose adjustment among the drugs. Thus, the strategies for treatment of ARLs should focus not only on the efficacy of chemotherapy but also on the interactions with ART.

Objective: To propose an algorithm for the systemic treatment of ARLs, highlighting the possible interactions between antineoplastic and antiretroviral protocols.

Materials and Methods: This is a specialized literature review in the Pubmed database for the years 1996 to 2016. The research was started with the search string "AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy", selecting articles with well-structured data.

Discussion: Although the comparative studies of ARLs are few, the concomitant use of ART and chemotherapy has demonstrated an increase in response rate and survival. Most ARVs (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors—NNRTIs), (Protease Inhibitors—PIs) and selective chemokine receptor antagonists are metabolized by the cytochrome P450 (CYP450) pathway, in the same way as many chemotherapeutics, which represents a great potential for drug interaction. However,

Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs/NtRTIs) are less likely to interact with chemotherapeutics because they are not metabolized by the same pathway. Raltegravir (integrase inhibitor) is eliminated via hepatic glucuronidation and is an excellent ARV option in the context of chemotherapy treatment. The CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) has shown clinical benefit in the treatment of DLBCL and was the best evaluated protocol in combination with several classes of ARVs. The aggressive nature of ARLs suggests the need for more intense chemotherapy regimens, especially in BL, which is usually more resistant to treatment. Rituximab used in the treatment of CD20+ ARL, does not have pharmacokinetic interactions with ARVs and increases overall survival. **Conclusion:** Studies that include concomitant use of ARVs and chemotherapy in the treatment of ARLs have focused mainly on oncological aspects, ignoring details of the type of ARVs used. Few studies of drug interactions exist, and most of information is derived from observational studies with few patients. Patients with ARLs should be treated in the first line with the same antineoplastic regimens as seronegative patients. The use of rituximab, although not recommended by the Brazilian Ministry of Health for the treatment of ARLs, has a similar benefit to that achieved by seronegative patients, especially those with a CD4+ T-cell count $>100 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$. The use of PI and NNRTI antiretroviral classes in combination with chemotherapy may lead to increased treatment toxicity, necessitating increased vigilance of these patients and occasional reduction in the dose of antineoplastic and/or antiretroviral replacement, especially of PI.

Keywords: Aids-related lymphoma, Acquired immunodeficiency Syndrome, Antiretroviral therapy, Chemotherapy, Rituximab.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Estadiamento dos Linfomas.....	26
Quadro 2- Classificação de Ann Arbour/American Joint Committee.....	26
Quadro 3- Antirretrovirais distribuídos pelo SUS, metabolismo hepático, e toxicidades.....	57
Quadro 4- Toxicidades em comum entre TARV e quimioterápicos.....	61
Quadro 5- Potencial de interações entre ARVs e agentes quimioterápicos.....	61
Quadro 6- Metabolismo dos quimioterápicos utilizados em protocolos no tratamento dos LRA e as principais reações adversas da combinação com os antirretrovirais.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Índice de Prognóstico Internacional (IPI) para os LDGCB em pacientes HIV-negativos pré rituximabe.....	27
Tabela 2- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG-PS)....	27
Tabela 3- Anormalidades genéticas e virais dos LRA.....	32
Tabela 4- Rituximabe concomitante a quimioterapia em pacientes com LDGCB-HIV.....	47
Tabela 5- Estudos representativos no tratamento do LB-HIV.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AID Citidina-deaminase induzida por ativação *Activation Induced Cytidine Deaminase*

AIDS Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

AMC *AIDS Malignancy Consortium*

ARV antirretroviral

Bcl-6 célula-B de linfoma 6

Bcl-2 célula-B de linfoma 2

CD4 antígeno de superfície de linfócito T auxiliar

CD20 antígeno de agrupamento de diferenciação *Cluster of Differentiation*

CDE Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, adriamicina e etoposídeo em regime de infusão contínua

CHOP Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona

CODOX-M Protocolo terapêutico constituído de vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, citarabina e metotrexato

CG Centro Germinativo

CYP450 Citocromo P450

DA-EPOCH Protocolo terapêutico constituído de dose ajustada de etoposídeo, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona

DHAP Protocolo terapêutico constituído de dexametasona, cisplatina, citarabina

EBMT *European Group for Blood and Marrow Transplantation*

EBV Vírus de Epstein-Baar

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

EORTC *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EPOCH Protocolo terapêutico constituído de etoposídeo, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona

ESHAP Protocolo terapêutico constituído de metilprednisolona, cisplatina, etoposídeo e citarabina

FISH Hibridização Fluorescente In Situ

G-CSF Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias

GDP Protocolo terapêutico constituído de gemcitabina, dexametasona e cisplatina

GEMOX Protocolo terapêutico constituído de gemcitabina e oxaliplatina

GVDH graft-versus-host disease

HACMAIDS *Cancer Match*

HHV-8 Herpes Vírus Humano-8

HIV Vírus da imunodeficiência humana

hyper-CVAD Protocolo terapêutico constituído de hiperfracionamento de ciclofosfamida, mesna, dexametasona, doxorrubicina, vincristina, metotrexato e citarabina

ICE Protocolo terapêutico constituído de ifosfamida, carboplatina e etoposídeo

Ig Imunoglobulina

INCA Instituto Nacional do Câncer

IGF-1 Insulin-like Growth Factor 1

IL-10 Interleucina 10

IL-6 Interleucina 6

INI Inibidor da Integrase

IPI Índice Internacional de Prognóstico

IF Inibidor de Fusão

IP Inibidor da Protease

IT Intratecal

ITRN Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNt Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos

ITRNN Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos

IVAC Protocolo terapêutico constituído de etoposídeo, ifosfamida, mesna, citarabina e metotrexato

LB Linfoma de Burkitt

LDGCB Linfoma Difuso de Grandes Células B

LDH Enzima desidrogenase láctica

LEP Linfoma de Efusão Primária

LNH Linfoma não-Hodgkin

LPSNC Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

LRA Linfoma relacionado a AIDS

LP Linfoma Plasmablástico

LPSNC Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

MUGA Multi-Gated Acquisition scan

MUM-1 oncogene de Mieloma Múltiplo 1

NCI National Cancer Institute

NK Células *natural killer*

OMS Organização Mundial de Saúde

PET Tomografia por emissão de pósitrons

R Rituximabe

RC Resposta Completa

SDF1 Fator derivado da célula do estroma da medula óssea 1

SG Sobrevida Global

SLE Sobrevida Livre de Eventos

SLP Sobrevida Livre de Progressão

SNC Sistema Nervoso Central

SK Sarcoma de Kaposi

TARV Terapia Antirretroviral

UGT1A1 Uridine diphospho-glucoronosyl transferase isoform A1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2.OBJETIVO.....	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4 DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO.....	25
5 PATOGÊNESE DO LINFOMA NO HIV.....	29
6 CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS RELACIONADOS À AIDS.....	34
6.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B.....	34
6.2 Linfoma de Burkitt.....	35
6.3 Linfoma de Efusão Primária.....	37
6.4 Linfoma Plasmablástico.....	37
7 TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN DE CÉLULAS B ALTO GRAU NO PACIENTE SORONEGATIVO.....	38
7.1 Tratamento quimioterápico dos linfomas não-Hodgkin de células B de alto grau no paciente soronegativo.....	38
7.1.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B.....	38
7.1.2 Linfoma de Burkitt.....	39
7.2 Inclusão do rituximabe à quimioterapia.....	40
7.2.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B.....	40
7.2.2 Linfoma de Burkitt.....	42
8 TRATAMENTO DOS LINFOMAS RELACIONADOS À AIDS.....	43
8.1 Tratamento dos linfomas relacionados à AIDS na era pré-TARV.....	43
8.2 Tratamento dos linfomas relacionados à AIDS na era pós-TARV.....	43

8.2.1 Tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B com quimioterapia exclusiva.....	43
8.2.2 Papel do rituximabe no tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B.....	45
8.3 Tratamento do Linfoma de Burkitt pós-TARV.....	48
8.3.1 Tratamento do Linfoma de Burkitt com quimioterapia exclusiva.....	48
8.3.2. Papel do rituximabe no tratamento do Linfoma de Burkitt.....	49
8.4 Tratamento do Linfoma de Efusão Primária.....	51
8.5 Tratamento do Linfoma Plasmablástico.....	52
9 TRATAMENTO DOS LINFOMAS RELACIONADOS À AIDS RECIDIVADO OU REFRATÁRIO.....	53
10 REPERCUSSÕES DA COMBINAÇÃO TARV/QUIMIOTERAPIA.....	54
10.1 Classificação dos Antirretrovirais , suas vias de metabolismo e possíveis interações com os quimioterápicos utilizados no tratamento dos linfomas.....	54
10.1.1 Terapia antirretroviral.....	55
10.1.2 Agentes antineoplásicos.....	58
10.1.2.1 Alcalóides da vinca.....	58
10.1.2.2 Inibidores da topoisomerase II.....	58
10.1.2.3 Alquilantes.....	58
10.1.2.4 Antraciclínicas.....	59
10.1.2.5 Antimetabólitos.....	60
10.1.2.6 Corticóides.....	60
10.2 Principais protocolos de quimioterapia e suas possíveis interações com a TARV.....	61
10.2.1 Regime quimioterápico CHOP.....	62

10.2.2 Regime quimioterápico CDE.....	64
10.2.3 Regime quimioterápico EPOCH e DA-EPOCH.....	65
10.2.4 Regime quimioterápico CODOX-M/IVAC.....	66
10.2.5 Regime quimioterápico hyper-CVAD.....	68
10.3 Regimes de resgate.....	69
10.3.1 Regime quimioterápico GDP.....	69
10.3.2 Regime quimioterápico DHAP.....	70
10.3.3 Regime quimioterápico GEMOX.....	71
10.3.4 Regime quimioterápico ESHAP.....	72
10.3.5 Regime quimioterápico ICE.....	72
10.4 Análise final dos benefícios e toxicidade dos tratamentos combinados.....	74
11 DISCUSSÃO.....	77
12 CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS.....	81
ANEXO A- Algoritmo de tratamento sistêmico dos LRA.....	94
ANEXO B- Artigo original publicado.....	95
ANEXO C- Discussão do artigo publicado.....	100

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna é uma das complicações mais importantes da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Algumas destas, são definidoras do diagnóstico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), como o Linfoma não-Hodgkin(LNH) de alto grau, o linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC), o Sarcoma de Kaposi (SK) e o carcinoma cervical invasivo.¹

O Linfoma não-Hodgkin é classificado como uma doença definidora de AIDS desde 1985, após a publicação de 90 casos de LNH de alto grau de células B em homens com HIV, sendo a segunda neoplasia mais frequente, com SK ocupando o primeiro lugar.² Desde então, se reconhece que a infecção pelo HIV aumenta a incidência dos linfomas de alto grau de 60 a 200 vezes, dependendo do subtipo histológico, sendo a principal causa de mortalidade por neoplasia, neste grupo de pacientes.³

A fisiopatologia dos Linfomas Relacionados à AIDS (LRA) é complexa e não está totalmente esclarecida. O vírus HIV, é responsável pela imunossupressão, estimulação crônica de células B e inflamação, constituindo condições favoráveis à transformação neoplásica de populações linfóides. Além disso, a coinfeção por vírus oncogênicos, como o Herpesvirus Humano tipo 8 (HHV-8) e o Epstein-Baar (EBV), ocorre em alguns sub-tipos de linfomas. Anomalias moleculares, também contribuem para a proliferação neoplásica.⁴

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996, levou a redução drástica da morbidade e mortalidade relacionada à AIDS, face a queda na incidência das principais infecções oportunistas.⁵ Houve diminuição também na incidência dos tumores associados ao HIV como o Sarcoma de Kaposi. Sua influência sobre a incidência no LNH, foi observada principalmente com o declínio do linfoma primário do sistema nervoso central.⁶

Os linfomas que acometem os pacientes com HIV-AIDS, compreendem quase que exclusivamente os tumores de alto grau das células B, mais especificamente o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o Linfoma de Burkitt (LB). Os

linfomas que acometem os pacientes HIV positivos, são classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em três categorias:⁷

1) Linfomas que também ocorrem em pacientes imunocompetentes (Linfoma de Burkitt e tipo Burkitt; Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfomas de Células T periféricos, Linfoma da zona marginal extranodal de tecido linfoide associado à mucosa, Linfoma de Hodgkin Clássico).

2) Linfomas que ocorrem mais especificamente em pacientes com AIDS (Linfoma de Efusão Primária e Linfoma Plasmablastico de Cavidade Oral).

3) Linfomas que ocorrem em outros estados de imunodeficiências (Linfoma Polimórfico ou Pós-transplante de Célula B).

Em contraste com o SK, que é mais comum no grupo de homens que fazem sexo com homens, o LRA se distribui de forma homogênea, independente da forma de transmissão, sendo encontrado primariamente em pacientes com infecção mais avançada e com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/mm³, embora também possa se manifestar mais precocemente durante a progressão da AIDS em pacientes com menor imunossupressão, como no caso do LB.^{8,9}

A forma sistêmica dos LRA é responsável por quase 80% da apresentação clínica dos casos, sendo o restante dividido entre o acometimento do sistema nervoso central e mais raramente se apresentando como efusões graves, envolvendo principalmente as cavidades pleural, pericárdica e peritoneal. Diferenças dos LRA em relação aos linfomas encontrados na população em geral, incluem o curso clínico agressivo e doença avançada ao diagnóstico, com mau prognóstico e óbito ocorrendo frequentemente e de forma rápida após o diagnóstico.¹ Geralmente estes pacientes se apresentam com doença extranodal, principalmente no trato gastrointestinal e com níveis de lactato desidrogenase (LDH) elevados. É frequente o acometimento de locais pouco comuns tais como a mandíbula, coração, vesícula biliar, conjuntiva, pele e tecidos moles.¹⁰ O envolvimento da medula óssea está presente em 20% dos indivíduos. Os sintomas B (febre, sudorese e emagrecimento) são comuns.² Aproximadamente 5 a 20% dos pacientes com LRA apresentam infiltração no SNC no momento do diagnóstico, tipicamente como forma de

meningite linfomatosa que pode cursar de maneira assintomática ou aparecer durante a evolução clínica.¹¹

Na era pré-TARV, os esforços para o tratamento dos pacientes com LRA, usando regimes de quimioterapia complexos e agressivos, levaram a uma toxicidade inaceitável e morte precoce, enquanto os regimes com doses baixas utilizados para melhorar a tolerância, mostraram um pequeno benefício clínico, com diminuição da ocorrência de neutropenia febril e hospitalizações neste grupo.¹² Na ocasião o uso de terapias profiláticas contra infecções ainda não era considerada prática rotineira.¹³

A partir de 1996, a TARV alterou de forma significativa a história natural da infecção pelo HIV.¹⁴ Com a sua implementação, o controle da replicação viral, emergiu como o fator prognóstico positivo nos pacientes com LRA, proporcionando possível resposta imune antitumoral, além da diminuição da produção de citocinas pelo vírus, as quais tem sido proposto como cofator na patogênese dos LRA.⁴ Uma análise multivariada de dados demonstrou três fatores prognósticos independentes associados a sobrevida prolongada deste grupo de pacientes: uso de dose plena quimioterápica, resposta completa a quimioterapia, e resposta imune a TARV.¹⁵ Estes dados sugerem que o pleno controle da infecção pelo HIV faça parte integral do tratamento destes linfomas. Por outro lado, quando a TARV e a quimioterapia são combinadas durante o tratamento dos LRA, a contagem do linfócito T CD4 declina em 50% ou mais, retornando ao normal após 6 a 12 meses do término do tratamento quimioterápico.¹⁶ Um dos primeiros estudos que analisou o uso concomitante do regime CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) com o antirretroviral (ARV) indinavir, mostrou uma diminuição da depuração da ciclofosfamida em 1,5 vezes quando comparada com valores do grupo de controle. Neste mesmo estudo, não houve alteração da taxa de depuração da doxorrubicina.¹⁷ Além disso, muitos dos agentes quimioterápicos e medicações antirretrovirais são metabolizadas através do citocromo P450 (CYP450), enzima presente no fígado, o que pode tornar o uso concomitante destas drogas bastante desafiador. Está bem demonstrado que a utilização do tratamento antirretroviral à base de um inibidor da protease (IP), aumenta a toxicidade de vários agentes antineoplásicos.¹⁸ Inversamente, a maior parte dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN) são indutores moderados ou potentes das enzimas do

citocromo P450 e podem reduzir a exposição de alguns agentes quimioterápicos. Entretanto, também podem ser inibidores do CYP3A4, e o efeito final da coadministração com substratos destas enzimas não é claro.¹⁹ Para avaliar a possibilidade de interrupção dos antirretrovirais durante a quimioterapia, dois estudos prospectivos, não revelaram aumento do número de infecções e embora a carga viral tenha aumentado rapidamente após o primeiro ciclo de quimioterapia e a contagem do linfócito T CD4 tenha diminuído, ambos retornaram aos valores basais, poucos meses após a conclusão do tratamento.²⁰

Na era pós-TARV, os fatores prognósticos dos LRA, ainda se mantêm baseados no Índice de Prognóstico Internacional (IPI).²¹ Desenvolvido em 1993, é utilizado para classificação dos LNH alto grau em grupos de risco, baseado na idade, performance status (PS), nível de LDH, estágio Ann Arbor e números de sítios extranodais acometidos. Alguns fatores próprios dos LRA, como a inclusão de linfomas mais agressivos, a necessidade de quimioterapia mais intensa no LB e o uso do rituximabe (R) associado com maior índice de infecção nos pacientes com contagem de células T CD4 baixas, levaram Barta e colaboradores, a sugerir um maior refinamento do IPI nos pacientes com AIDS, incluindo a contagem do CD4, carga viral e diagnóstico anterior de doença definidora de AIDS.²²

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao CD20, antígeno transmembrana presente nos linfócitos pré-B e nos linfócitos maduros. O CD20 é expresso em pelo menos 90% das células B dos LNH e a ligação do rituximabe provoca a lise do linfócito B. Análises univariadas e multivariadas demonstraram aumento das taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o seu uso em pacientes portadores de linfomas CD20 positivos em combinação com os esquemas quimioterápicos, em pacientes soronegativos.²³ Em pacientes com LRA, apesar da ausência de interações farmacocinéticas do rituximabe com os antirretrovirais, ainda existem muitas dúvidas quanto ao benefício e o melhor esquema em termos de eficácia e toxicidade, quando combinado com os agentes quimioterápicos.^{24,25,26} No Brasil, a recomendação para o uso do rituximabe pelo Sistema Único de Saúde (SUS), não inclui os pacientes com AIDS.²⁷

Existem poucos ensaios clínicos para o tratamento do câncer que incluam pacientes com HIV. As interações entre os antirretrovirais e agentes quimioterápicos e biológicos não são bem documentadas e não existem claras recomendações de ajustes de doses nem de contra-indicações formais. Estima-se que 20-30% de todos os efeitos adversos sejam causados por interações entre drogas.¹⁹

O efetivo manejo clínico dos tumores linfóides em pacientes com AIDS, requer um entendimento da AIDS ou seja, o conhecimento pelo oncologista da ação do HIV no organismo e de suas complicações além do conhecimento dos antirretrovirais utilizados, que devem ser levados em consideração para que ele estime o impacto do seu uso, favorecendo um maior benefício com a menor toxicidade possível e ocasionalmente enfrentando limitações das suas terapias oncológicas.

Para o embasamento das suas decisões, o oncologista deverá ter em mente critérios objetivos na avaliação dos pacientes com LRA. As informações fornecidas pelo imunologista sobre o status imunológico e clínico do paciente através da descrição da carga viral, contagem de células CD4⁺, sequelas relacionadas à complicações da AIDS assim como aquelas relacionadas ao tratamento específico, fornecem dados sobre o prognóstico deste paciente, independente do prognóstico do câncer. Além disso, a presença de coinfeção com os vírus da Hepatite B e C, muitas das vezes presentes neste grupo de pacientes, demanda ainda maior atenção médica quando da utilização de quimioterápicos e agentes biológicos.¹⁶

A ausência de consenso em relação ao tratamento de pacientes com LRA, além de algoritmos na abordagem das possíveis interações e repercussões clínicas entre a TARV e as drogas antineoplásicas, incentivou a realização deste trabalho, com o objetivo de facilitar a consulta dos profissionais envolvidos na área de atuação. Na literatura internacional, estudos prospectivos e publicações de casos são escassos, e algumas dessas interações podem ser supostas a partir de dados farmacocinéticos das drogas envolvidas. No Brasil, não existem recomendações de tratamento para as neoplasias relacionadas à AIDS pelo Ministério da Saúde.

Em anexo, a publicação do primeiro relato de caso de metástase orbital bilateral em paciente com LB-HIV, admitida na enfermaria do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e a discussão sobre as suas particularidades.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi propor um algoritmo para o tratamento sistêmico dos LRA, destacando as possíveis interações entre os protocolos antineoplásicos e os antirretrovirais, fazendo uma revisão literária da patologia em questão, nos últimos 20 anos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados, PUBMED, EMBASE, LILACS, SCIELO, com os descritores AIDS-related lymphoma, antiretroviral therapy, chemotherapy, rituximab, e drugs interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies. Após esta pesquisa foram selecionados 138 artigos, referentes aos anos de 1996 a 2016, e alguns poucos artigos referentes ao histórico de tratamento dos linfomas de células B não-Hodgkin de alto grau anterior a este período. A pesquisa foi realizada entre os meses de abril de 2015 e outubro de 2016. Abrangeu-se artigos de revisões narrativas e sistemáticas, artigos originais, e metanálises. Relatos de casos também foram utilizados, pois as interações entre os protocolos antineoplásicos e os antirretrovirais ainda são pouco estudados em estudos multicêntricos. Foram compilados dados sobre as características particulares dos linfomas de células B não-Hodgkin de alto grau, do tratamento empregado nas eras pré e pós-TARV, e dos efeitos clínicos esperados entre as interações dos antirretrovirais com os protocolos oncológicos utilizados, tentando identificar as terapias mais efetivas e com menos efeitos colaterais nos pacientes com Linfomas Relacionados à AIDS. Foram também consultados os sites Medscape (<http://emedicine.medscape.com/>) e HIV Drug Interactions ([http://www.hiv-druginteractions.org.](http://www.hiv-druginteractions.org/)). Esse trabalho foi realizado seguindo a norma da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para apresentação de manuscritos.

4. DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Os LNHS contituem um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfóide, originadas de rearranjos genéticos alguns já bem definidos, as quais conduzem à proliferação descontrolada de um clone neoplásico, durante as várias etapas de diferenciação dos linfócitos, determinando seus subtipos.^{7,20} Nos últimos 25 anos, constatou-se elevação das taxas mundiais de incidência dos LNHS, sendo que o número de indivíduos infectados pelo HIV, pode ter contribuído para esse cenário epidemiológico. Nos Estados Unidos, responde por 53% de todas as neoplasias definidoras de AIDS. Aproximadamente 4% dos pacientes com AIDS têm LNH ao diagnóstico e pelo menos a mesma proporção desenvolverá a doença durante o curso clínico da AIDS.²⁸ No Brasil, estima-se 4940 casos novos de LNH em homens e 4850 em mulheres para os anos de 2014 e 2015. Tais valores correspondem a um risco estimado de 5,04 casos novos a cada 100 mil homens e 4,77 para cada 100mil mulheres.²⁹

O diagnóstico de LNH requer biópsia do tecido e confirmação histológica. Após o diagnóstico, o paciente é estadiado, através de dados clínicos e exames complementares (quadro 1) e são agrupados num sistema chamado de Ann Arbour/American Joint Committee que orienta o prognóstico e o tratamento de acordo com o estadiamento (quadro 2). As letras A ou B podem ser acrescentadas na ausência ou presença dos seguintes sintomas: febre inexplicável acima de 38°C, sudorese noturna profusa, e perda inexplicável e superior a 10% do peso nos seis meses precedentes ao diagnóstico.

Devido ao maior envolvimento da medula óssea e do SNC no LRA, é recomendado a realização de biópsia de medula óssea unilateral, avaliação do líquido, além de exames de imagem do cérebro, preferencialmente por ressonância magnética.²⁸ A função cardíaca deve ser avaliada antes do início do tratamento, por ecocardiograma ou através da angiografia com radioisótopos (MUGA), pelo potencial cardiotóxico de determinados quimioterápicos. O papel do PET-TC é menos estudado no grupo HIV-AIDS e resultados falso-positivos devido a própria infecção pelo HIV são descritos (ex: hiperplasia linfonodal, aumento das incidências de infecções e lipodistrofia). Assim uma nova biópsia deverá ser considerada nos

casos de captação em lesões residuais. Atualmente, sugere-se a sua realização no estadiamento inicial como linha de base para comparação futura.³⁰

Quadro 1- Estadiamento dos LRA

1- Anamnese
Sintomas B (Febre, sudorese noturna e perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses)
2- Exame Clínico
Linfonomegalias (número, tamanho e localização)
Hepatomegalia e esplenomegalia
Tumorações e nódulos palpáveis e/ou visíveis
3-Exames de Laboratório
Hemograma + plaquetas
Bioquímica completa com determinação de desidrogenase láctica, B2-microglobulina, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, cálcio, sódio, potássio, glicose, ácido úrico, proteínas séricas totais e frações e eletroforese de proteínas séricas com dosagens de imunoglobulinas
Sorologias: Hepatites B e C, CMV, Toxoplasma e Varicela-zoster
Determinação da carga viral plasmática do HIV
Contagem dos linfócitos T CD4+
4- Histologia e Citologia
Biópsia de medula óssea e aspirado unilateral
Punção lombar com análise citológica
5- Imagens
RX de Tórax, Tomografias de pescoço, tórax, abdomen, pelve e ocasionalmente Ressonância Magnética em áreas de cérebro e coluna vertebral nos pacientes com sintomas
PET TC ainda não é recomendado para avaliação inicial mas poderá ser incluído se disponível

Quadro 2- Classificação Ann Arbour/American Joint Committee

Estadiamento	Região envolvida
Doença Limitada	I) Apenas um linfonodo (I) ou órgão/sítio extranodal (IE) II) Duas ou mais cadeias de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II) ou de órgão/tecido extranodal contíguo (IIE)
Doença Avançada	III) Linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), incluindo o baço (III S) ou de órgão/tecido extranodal contíguo (III E) ou ambos (III ES) IV) Envolvimento de órgãos extranodais
Subclassificação	A) Ausência de sintomas sistêmicos B) Presença de pelo menos um dos sintomas: perda de peso >10% nos últimos 6 meses, febre recorrente (temp>38°C) e sudorese noturna
Doença "Bulky" (volumosa)	Massa que exceda 10 cm no seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse 1/3 do diâmetro transversal torácico (RX ântero-posterior em nível de T5-T6)

Fonte: FISHER, R.I. et al. **Non-Hodgkin's lymphoma**. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p.1957-7.

O Índice de Prognóstico Internacional (IPI)²¹, foi estabelecido para estratificar o prognóstico dos pacientes com linfomas de alto grau (tabela 1). O valor do IPI é estabelecido considerando 1 ponto para a presença de cada um dos seguintes fatores adversos: idade >60 anos; Estádio Ann Arbor III ou IV; desempenho clínico ≥ 2 (ECOG PS -tabela 2); número de locais extranodais >1 e LDH sérico elevado. O IPIa (ajustado para a idade) é utilizado para pacientes abaixo de 60 anos, e considera apenas o desempenho clínico, a dosagem de LDH e o estágio do linfoma. Esses índices estabelecidos em 1993, também foram validados para os LRA. Em alguns estudos, a contagem das células T CD4 < 100/mm³ ao diagnóstico, confere um pior prognóstico, com alta taxa de mortalidade relacionada aos quadros infecciosos.²²

Tabela 1- Sobrevida baseada no Índice Prognóstico Internacional (IPI) para os LDGCB em pacientes HIV-negativos pré Rituximabe.

Fatores de Risco (atribuição de um ponto a cada fator adverso: idade >60anos, LDH sérico elevado, Estádio Ann Arbor III ou IV, desempenho clínico ≥ 2 , número de locais extranodais >1)	Pontuação	Sobrevida em 5 anos
Risco baixo	0 a 1	73%
Risco Intermediário baixo	2	51%
Risco Intermediário alto	3	43%
Risco alto	4	26%

Fonte: LEVINE, Alexandra M. et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. **Jama**, [s.l.], v. 266, n. 1, p.84-88, 3 jul. 1991.

Tabela 2- ECOG PS

ECOG PS	Definição
0	Assintomático
1	Sintomático e totalmente deambulando
2	Sintomático e permanece no leito em <50% do dia
3	Sintomático e permanece no leito em >50% do dia
4	Confinado ao leito 100% do dia

Fonte: FISHER, R.I. et al. **Non-Hodgkin's lymphoma**. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p.1957-7.

Além dos fatores clínicos, o perfil imunohistoquímico também exerce um papel na avaliação do potencial prognóstico ou como biomarcadores preditivos. A adição do rituximabe, avaliada pelo AIDS Malignancy Consortium (AMC) mostrou que a sua incorporação ao tratamento, está associada a melhor sobrevida.³¹ Em análise retrospectiva de 487 pacientes com LRA tratados com rituximabe, Barta e colaboradores propuseram o IPI-LRA, que combina três componentes: IPIa, número de sítios envolvidos, e a pontuação específica para o HIV (contagem de células CD4 basal e carga viral no momento do diagnóstico do linfoma e a existência prévia de outras doenças definidoras de AIDS). Nesta análise, a sobrevida global em 5 anos foi de 78% para o grupo classificado de baixo risco, valores próximos aos observados na população soronegativa.²²

Outros marcadores, têm a sua importância questionada. Chao e colaboradores em análise de 70 pacientes com LDGCB-HIV, observaram aumento da mortalidade nos casos positivos para a presença do EBV.³² Entretanto, análise conjunta dos estudos AMC010 (CHOP versus R-CHOP) e AMC034 (DA-EPOCH-R: dose ajustada—etoposídeo, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona, combinado com rituximabe versus R sequencial), não encontraram associação entre a presença do EBV e aumento do risco de morte. Da mesma forma, a expressão da Bcl-2, também não influenciou no prognóstico destes pacientes, sendo o Ki67, o único marcador imunohistoquímico preditivo associado a melhor sobrevida, atribuída a melhor resposta ao tratamento nos tumores com maiores taxas de proliferação.³

5. PATOGÊNESE DO LINFOMA NO HIV

Antes da introdução da TARV, acreditava-se que os LRA ocorriam principalmente como resultado da imunossupressão induzida pelo HIV. Entretanto, se isso fosse verdadeiro, os linfomas deveriam ser bem menos frequentes ou se desenvolver somente nos casos dos pacientes não tratados efetivamente com a TARV.³⁴ Atualmente, sabe-se que o HIV parece ter um efeito indireto através das alterações das respostas imunes, uma vez que sequências deste vírus ainda não foram detectadas no interior das células neoplásicas. Além da perda progressiva das células T CD4⁺, a patogênese da infecção pelo HIV, inclui anormalidades de vários outros constituintes do sistema imune. Essas alterações incluem a perda de capacidade citolítica pelas células Natural Killer (NK) e resistência à ativação pelas células T CD8⁺. As células T CD4⁺ em cooperação com as células NK, apresentam citotoxicidade direta contra clones malignos.³⁵

Embora não totalmente esclarecida, presume-se que a redução da imunovigilância exercida pelos linfócitos T citotóxicos na infecção pelo HIV, permite a reativação da infecção por vírus sabidamente oncogênicos, como os herpesvírus da subfamília gamma: Epstein Baar vírus (EBV/HHV-4) e SK herpesvírus (KSHV/HHV-8), estimulando a proliferação dos linfócitos B e o desenvolvimentos dos LRA.³⁶ O EBV é detectado em quase 100% dos casos dos LPSNC e em 40% dos linfomas sistêmicos relacionados à AIDS.⁷ O KSHV está presente nos linfomas de efusão primária. O potencial oncogênico do EBV é demonstrado *in vitro* pela imortalização das células B infectadas pelo vírus. Os linfomas positivos para o EBV, expressam frequentemente a EBV-LPM-1 (proteína latente de membrana 1), a qual ativa a proliferação celular através da via do fator nuclear Kappa B (NF-KB) e pode induzir a hiper-regulação do Bcl-2, uma proteína oncogênica que inibe apoptose, promovendo a sobrevivência das células B.²⁰ Entretanto, a presença dos vírus oncogênicos, só são detectados em alguns subtipos de linfomas, sugerindo que o vírus do HIV possa induzir também diretamente a linfomagenese através dos seus efeitos nas células infectadas. A presença de proteínas do HIV (ex: gp120, p17, Tat, Nef...) são capazes de causar a desregulação de proteínas oncosupressoras nos linfócitos B. Recentemente, variantes da proteína p17 (vp17), foram identificadas nos

LRA, sendo responsáveis pela ativação da via de sinalização PI3K/Akt, com consequente aumento da ativação e clonogenicidade das células B. Esses efeitos foram mediados principalmente pela interação com o receptor de quimiocina CXCR2, um receptor funcional para a p17.³⁷

A hiperprodução de citocinas sistêmicas estimulatórias das células B precede o início do LRA e resulta na ativação da célula B.³⁸ Embora seja difícil apontar o evento específico imunológico que leva ao desenvolvimento do linfoma, várias citocinas solúveis (s) estimulatórias da célula B têm sido encontradas elevadas em pacientes com AIDS, antes do diagnóstico do linfoma, em particular IL-6, IL-10, CRP, s CD23, s CD27, s CD30. Muitas destas citocinas estimulatórias são potentes fatores de crescimento e de antiapoptose para as células B, aumentando o risco de aquisição de alterações genéticas (como veremos adiante).³⁹ Particularmente o receptor de membrana CD40, expresso nos linfócitos, quando ativado através do seu ligante (CD40L), desencadeia uma série de processos celulares destinados à ativação da resposta imune. O CD40L, em contato com o vírus do HIV, ativa fortemente as células B. Como parte de desse evento, as células B hiperativadas expressam a AID (deaminase induzida por ativação), uma enzima que edita o DNA mediante recombinação das classes de imunoglobulinas e hipermutação somática. Em especial, a expressão aberrante da AID é responsável pela recombinação das cadeias pesadas de imunoglobulina/c-MYC, observadas em linfomas derivados do centro germinativo (CG), tais como os LB.³⁷

Outro determinante envolvido na gênese dos LRA, é a maior produção de quimiocinas. Estas regulam a migração de leucócitos para os locais de inflamação e infecção, podendo estar envolvidas no aparecimento do câncer e no seu crescimento através da indução da angiogênese. Na infecção pelo HIV, além de receptor de quimiocina CXCR2, duas outras quimiocinas implicadas no desenvolvimento dos linfomas, merecem destaque: o SDF-1 (Stromal cell-derived factor 1) e o receptor de quimiocina 5 (CCR5). O SDF-1 é um potente quimioatrativo de linfócitos B, e variações no polimorfismo do gene como o SDF-1-3`A em indivíduos HIV-positivos foi relacionado ao aumento absoluto do risco de desenvolvimentos de LNH.⁴⁰ O CCR5 é usualmente expresso em linfócitos T e codifica um receptor de superfície celular para várias quimiocinas. Sua ativação estimula a migração e expansão dos linfócitos T.⁴¹ Já o polimorfismo CCR5-Δ32,

parece proteger os indivíduos HIV-positivos quanto ao desenvolvimento de LNH. Este efeito, pode estar relacionado a menor taxa de replicação viral, pela codificação de um receptor não funcional.⁴²

Os macrófagos também possuem participação no desenvolvimento dos linfomas. Macrófagos infectados pelo HIV transcrevem proteínas virais Tat e Nef capazes de modular as suas funções biológicas intrínsecas, perdendo sua função citotóxica (fagocítica) e atuando como suporte para o crescimento tumoral. A disfunção dos macrófagos causada pela infecção pelo HIV, e é irreversível pelo uso da TARV, leva a produção de citocinas (IL-6, IL-10 e TNF α) que promovem a sobrevivência e a proliferação destes linfócitos.^{43 44}

Os LRA são caracterizados pela presença recorrente de alterações genéticas, que podem ocorrer como parte de erros do processo normal que ocorre em células B ativadas. Diversas lesões moleculares têm sido descritas, tais como a translocação do cromossoma e ativação do oncogene c-MYC , inativação do gene supressor p53, mutações somáticas na Bcl-6 e hiper-expressão da oncoproteína 4 do EBV (tabela 3).²⁰ Com o avanço da tecnologia genômica, houve um maior entendimento dos mecanismos de patogênese dos linfomas. Um achado notável foi a presença no LB de mutações em TCF3 (também conhecido como E2A) ou mutações do inibidor ID3. O TCF3 é um fator de transcrição que pode ativar a via de sinalização PI3K, aumentando a sobrevivência e a proliferação das células linfóides ativando a sinalização do receptor da célula B.⁴⁵ Outro estudo, identificou a perda funcional do gene supressor tumoral TNFAIP3 que codifica a proteína A20 em 23% dos LRA. Este gene tem um papel inibitório da via do fator de transcrição nuclear kB (NF-kB). Após ativação, o NF-kB é translocado do citoplasma para o núcleo celular, acionando a transcrição gênica de fatores antiapoptóticos, sendo responsável pelo desenvolvimento de vários linfomas. A expressão de LMP-1 em células infectadas pelo EBV e expressa em alguns subtipos de LDGCB-HIV, ativa potencialmente, o NF-kB. Neste estudo, a LMP-1 não estava normalmente expressa nos casos EBV+ com anormalidades no A20, indicando que a perda da função A20 pode ser um mecanismo alternativo de ativação da via NF-kB no LRA.⁴⁶

Tabela 3- Anormalidades genéticas e virais dos LRA

Subtipo histológico	EBV +	KSHV/HHV-8	Anormalidades Cromossômicas Recorrentes
LDGCBCentroblástico	30%	0	MYC (10%); Bcl-6 (20%)
LDGCBImunoblástico	80-90%	0	centroblástico); TP53 (40%)
Linfoma de Burkitt	30-50%	0	MYC (90-100%); TP53 (50-60%)
Linfoma Plasmablástico	>50%	80%	Nenhuma
Linfoma de Efusão Primária	100%	100%	Nenhuma
Linfoma Primário SNC	100%	0	Bcl-6 (30-40%)

Fonte: DUNLEAVY, K.; WILSON, W. H..How I treat HIV-associated lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 119, n. 14, p.3245-3255, 15 fev. 2012. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-373738>.

Embora a patogênese do LNH no contexto da AIDS seja complexa e não totalmente elucidada, várias linhas de evidências sugerem a presença de inúmeros fatores, além da desregulação da vigilância imune e coinfeção por vírus oncogênicos. Alterações genéticas, estimulação antigênica crônica edesregulação de citocinas, também contribuem para o desenvolvimento destes linfomas. Reservatórios do HIV nos macrófagos, podem ocupar um papel central na geração desses linfomas. Contribuição possivelmente mediada por proteínas codificadas pelo HIV (vp17), também surgem nesse cenário, colocando o HIV como promotor direto desses linfomas. A figura 1, resume alguns dos eventos implicados na patogênese dos LRA.

Figura.1- Eventos implicados na patogênese dos LRA

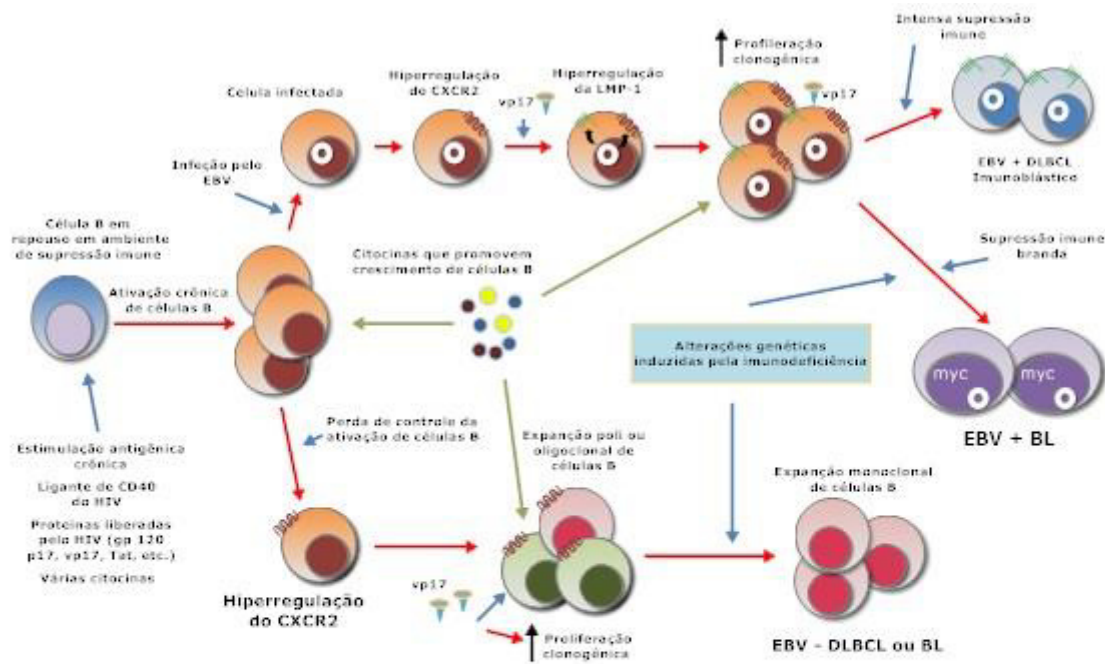


Figura 1- Eventos implicados na patogênese dos LRA.

Células B em repouso são cronicamente estimuladas (antígenos, ligante de CD40 e proteínas do HIV além de várias citocinas) levando a ativação crônica de linfócitos B. Na eventualidade de infecção pelo EBV ou perda do controle da ativação crônica, poderá ocorrer hiper-regulação da expressão do CXCR2. A ativação do CXCR2 por p17 e suas variantes aumenta a clonogenicidade e crescimento celular, aumentando assim, a probabilidade de alterações genéticas promovidas pela imunodeficiência adquirida. Em células infectadas pelo EBV as variantes da p17 aumentam a expressão da LMP-1 (onco-proteína do EBV) que contribuem no desenvolvimento dos linfomas neste grupo. Em condições de profunda supressão imune a LMP-1 pode ser expressa como nos linfomas imunoblásticos DLBCL, enquanto nos casos de supressão imune branda não haverá como no linfoma de Burkitt associado ao EBV.

6.CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS RELACIONADOS À AIDS

Esses linfomas são representados quase que exclusivamente por linfomas de alto grau de células B. Os LDGCB e o LB são as formas mais comuns dos LRA, sendo responsáveis por cerca de 90% dos casos. Nos EUA, aproximadamente 6% de todos os pacientes com LDGCB, e aproximadamente 25% dos pacientes com LB são HIV+.²⁸

6.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)

Estes linfomas estão presentes também em pacientes não infectados pelo HIV, sendo o subtipo mais comum de LNH na população adulta e dos LRA.⁷ Algumas particularidades diferenciam os dois grupos, e no contexto da infecção pelo HIV, o LDGCB tem sido classificado de acordo com a sua morfologia celular em imunoblástico ou centrobástico. O tipo imunoblástico é mais frequentemente associado com infecção pelo EBV (90% dos casos), sendo encontrado normalmente em pacientes com imunodeficiência avançada. Vem apresentando queda na sua incidência, principalmente nos países desenvolvidos após a introdução da TARV.⁴⁷ O tipo centrobástico, similar ao encontrado em pacientes soronegativos, apresenta divisão em subtipos com base em estudos de perfis de expressão gênica. Esses subtipos são: (a) subgrupo com perfil de células do centro germinativo linfonodal com origem nos linfócitos B da zona clara (CGB); (b) subgrupo com perfil de células não centro germinativo; e (c) subgrupo com perfil de células B ativadas com origem em linfócitos mais maduros (ABC). O significado clínico desta classificação, ainda é controverso, apesar de estudos sugerirem um pior prognóstico do fenótipo não centro germinativo em pacientes com AIDS⁴⁸.

O perfil imunofenotípico do LDGCB é caracterizado pela expressão de CD20, associado à positividade variável dos marcadores CD10, MUM-1 (oncogene de mieloma múltiplo 1), Bcl-6 e Bcl-2, com índice de proliferação celular elevado. Recentemente, subgrupos denominado de linfoma "*double hit*" ou "*triple hit*" têm sido identificados, cuja característica é a translocação do gene MYC

concomitante a translocação envolvendo os genes Bcl-2 e/ou Bcl-6, sendo associado com um pior prognóstico.^{49,50} No contexto da infecção pelo HIV, ainda não foram bem estudados.

As diferenças na apresentação clínica do LDGCB no paciente com AIDS, incluem um maior percentual dos pacientes se apresentando com doença avançada e com sintoma B. O envolvimento do trato gastrointestinal é comum, particularmente do estômago, intestino delgado e anorretal. Outros sítios acometidos são a medula óssea (13-22%), SNC (5-15%), fígado e pulmão (< 5%).²⁸

O Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC), é um subtipo do LDGCB, que acomete principalmente os pacientes com AIDS, e muito similar a variante imunoblástica. Frequentemente associado ao EBV, apresentou importante queda na sua incidência após a introdução da TARV.⁶

6.2 Linfoma de Burkitt (LB)

Descrito em 1957 por Denis Burkitt na África, em Uganda, até pouco tempo atrás estava restrito ao continente africano, sendo atualmente também descrito nos continentes Europeu e Americano.⁵¹

Apresenta três subtipos epidemiológicos reconhecidos: (1) endêmico: predominante em crianças e adultos jovens na África; (2) esporádico: acometem crianças e adultos jovens no Ocidente e (3) associado a imunodeficiência, principalmente causada pelo HIV. Cada uma dessas formas apresenta manifestações clínicas distintas e frequências variáveis de associação com o vírus de Epstein-Barr (EBV).⁷

A morfologia do LB é caracterizada pela proliferação de linfócitos B neoplásicos de tamanho médio, com núcleos similares ou menores do que os vistos em histiócitos, em padrão monomórfico e difuso de crescimento, com figuras de mitose. Um aspecto característico, porém não patognomônico, é a presença de corpos apoptóticos determinando aspecto de "céu-estrelado".⁵²

As características imunofenotípicas principais, incluem a expressão de fenótipo de linfócitos B maduros (células positivas para CD19, CD20, CD22 e CD79a) e de células oriundas do centro germinativo (células positivas para CD10 e BCL6). O índice de proliferação celular avaliado pela marcação imunohistoquímica do Ki-67, frequentemente chega aos 100%.⁴²

A fisiopatologia do LB não está totalmente esclarecida. A marca do LB é a desregulação e hiperexpressão do gene e da proteína c-MYC, provavelmente ligado a translocações Ig-Myc. Em 80% dos casos do LB, encontramos a translocação do gene c-MYC da banda q24, no cromossoma 8 para a região da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) no cromossoma 14, banda q32 (t(8;14)), que ocorre no centro germinativo em associação com a ativação da enzima AID, resultando em sua inapropriada expressão, com o crescimento e divisão celular.⁵³ Para o seu diagnóstico após a biópsia excisional, deverá ser realizada análise histológica, imunofenotípica (citometria de fluxo) e em condições ideais deve-se proceder à detecção das translocações do c-MYC, através do método FISH (hibridização in situ por fluorescência).²⁸

Além do envolvimento do gene c-MYC e do vírus Epstein Baar (EBV) presente em 30-40% dos casos dos LB, pelo menos outros 70 genes encontram-se mutados no LB, com destaque para a inibição da atividade reguladora do gene ID3, regulador da proliferação celular, causando proliferação e estabilização das células neoplásicas.^{45,54,55}

Análise do banco de dados americano NCI/HIV/AIDS Cancer Match (HACM), ressaltou as seguintes características relacionadas ao LB: (a) ocorre raramente com contagem de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/mm³; (b) existe um pico bimodal ou trimodal em pessoas com AIDS, não se observando como em outros linfomas o aumento da incidência com o envelhecimento; (c) o risco de LB não se correlaciona com a forma de contágio do HIV e (d) sua incidência não declinou após a introdução da TARV. A explicação do LB se manifestar cedo dentro da progressão da AIDS, e portanto sendo visto em pacientes com menor imunossupressão e frequentemente com linfócitos T CD4 > 200 cels/mm³, não está clara. Sabe-se apenas, que existe uma alta expressão da enzima AID em células monoclonais do sangue periférico 8 anos antes do desenvolvimento do linfoma. A hipótese de que o LB

possa precisar de células CD4 funcionais é instigante. Casos de LB que ocorrem com baixos níveis de CD4 parecem ser mais agressivos e com característica plasmacítica.⁹

Em relação ao quadro clínico, assim como nos outros LRA, se apresenta de forma mais agressiva e com predileção pelos sítios extranodais (80%). Frequentemente, os pacientes apresentam-se com doença volumosa (lesões com diâmetro acima de 10cm) e devem ser submetidos a profilaxia de lise tumoral. É considerado um subtipo agressivo de LNH, com grande parte dos pacientes com AIDS pertencendo ao grupo considerado de alto risco pelo IPI.¹⁰

6.3 Linfoma de Efusão Primária

Ocorre principalmente, embora não exclusivamente em pacientes com AIDS. A presença do KSHV nas células tumorais é um critério para o diagnóstico e na sua maioria também contém o EBV. Estes linfomas comprometem as cavidades (pleural, peritoneal e pericárdica) na ausência de envolvimento linfonodal ou extranodal. Representa cerca de 3% dos LRA e expressa marcadores associados às células plasmocitárias e CD30. Em geral acometem indivíduos em estágio final da AIDS e apresentam prognóstico reservado. Ativação do gene c-MYC e rearranjos do proto-oncogene BCL não foram identificados.⁵⁶

6.4 Linfoma Plasmablástico

O linfoma plasmablástico é uma variante extremamente agressiva do LDGCB, descrita pela primeira vez na cavidade oral de paciente com AIDS. Atualmente, sabe-se que pode ocorrer em outros locais, incluindo o estômago, pulmão, seios paranasais, região anorretal e linfonodos.^{57,58} Se apresenta frequentemente em pacientes jovens com estágio avançado, níveis altos de LDH e alto índice de IPI, com prognóstico reservado e sobrevida de 4 a 11 meses.⁵⁸ Representa

aproximadamente 2,6% de todos os LRA e a presença do EBV ocorre em 76% dos casos.⁵⁹ A morfologia das células se assemelha a imunoblastos, mas com uma imunofenotipagem de células plasmáticas, com a expressão de antígenos MUM1 e CD138. Um fator que favorece a alta agressividade deste linfoma, é a expressão do gene MYC, gene regulador envolvido na proliferação celular, que está hiperexpresso em torno de 50% dos casos.⁷

7. TRATAMENTO DOS LNH DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU NO PACIENTE SORONEGATIVO

7.1 Tratamento quimioterápico exclusivo

7.1.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B

O regime CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), desenvolvido em 1976, tem permanecido até a atualidade como o esquema quimioterápico mais utilizado no tratamento dos LDGCB, conseguindo promover a cura em cerca de 35% dos pacientes.⁶⁰ O regime CHOP padrão é administrado a cada 21 dias (CHOP-21), e além de apresentar menor toxicidade, demonstrou resultados semelhantes aos obtidos por esquemas quimioterápicos mais intensos, desenvolvidos posteriormente e denominados de segunda ou terceira geração (M-BACOD, MACOP-B e ProMACE/CytaBOM).⁶¹ Preconiza-se a utilização de quatro a oito ciclos de CHOP-21, dependendo do estadiamento do linfoma e da resposta do paciente ao tratamento.

Protocolos terapêuticos adicionando o quimioterápico etoposídeo ao regime CHOP, também mostraram benefícios. Estudo fase II que incluiu 50 pacientes com LDGCB, utilizou o esquema infusional com doses ajustadas de acordo à neutropenia e plaquetopenia, denominado DA-EPOCH (dose ajustada-etoposídeo, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona) como tratamento inicial. Após seguimento

mediano de 62 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) foram de 70% e 73%, respectivamente. Neste mesmo estudo, a resposta completa (RC) foi observada em 92% dos pacientes.⁶² Outros dois estudos randomizados, desenvolvido na Alemanha que incluíram pacientes jovens e idosos, também avaliaram a inclusão do etoposídeo (CHOEP) e o benefício da redução de intervalo de administração do regime CHOP, administrado a cada 14 dias (CHOP-14). Entre os pacientes jovens, a incorporação do etoposídeo não aumentou a SG ($p=0,315$), porém, resultou em benefício absoluto de 11,6% na sobrevida livre de eventos (SLE) em cinco anos, favorecendo o seu uso.⁶³ No segundo estudo, que recrutou pacientes acima de 60 anos, a inclusão do etoposídeo, aumentou a incidência dos efeitos adversos, principalmente hematológicos e infecções. Entre os pacientes que receberam o regime CHOP padrão e a cada 14 dias, a sobrevida em 5 anos foi 53,3% para o CHOP-14 e 40,6% para CHOP-21 ($p<0,001$), sem diferença no perfil de toxicidade, sendo uma opção de tratamento para os pacientes idosos na era pré- rituximabe.⁶⁴

7.1.2 Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt, é considerado uma neoplasia extremamente quimiosensível, alcançando altas taxas de respostas. Em pacientes soronegativos, é considerada uma neoplasia curável se tratada com regimes quimioterápicos intensos, com intervalos de curta duração que asseguram a manutenção da concentração sérica das drogas por pelo menos 48 a 72 horas. Os esquemas baseados no protocolo CHOP, são inadequados para o seu tratamento. Devido à alta frequência do envolvimento do SNC, seu tratamento é combinado com drogas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (ex. citarabina e metotrexato). Os pacientes são subdivididos em baixo risco (pacientes com apenas uma massa extra-abdominal <10cm ou com doença totalmente ressecada e LDH normal) e alto risco (que não preenchem os critérios de baixo risco).

O regime mais utilizado é o CODOX-M (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e metotrexato) por três ciclos nos pacientes baixo risco. Para os pacientes

de alto risco, o esquema CODOX M (ciclos 1 e 3) é alternado com o esquema IVAC (ifosfamida, etoposídeo e citarabina em altas doses) (ciclos 2 e 4). A SLD alcançada em 2 anos para os pacientes de baixo risco e alto risco é de 97% e de 80-90%, respectivamente.⁶⁵ É importante ressaltar que este regime, apresenta toxicidade hematológica acentuada com alta incidência de neutropenia febril e mucosite.

Outro regime de alta intensidade, o hyper-CVAD, envolve ciclos de ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona, intercalados com ciclos de metotrexato e citarabina. Em estudo realizado com 26 pacientes com objetivo de avaliar os resultados na primeira linha para tratamento do LB, a RC foi obtida em 21 pacientes (81%) e a SG em 3 anos foi de 49%, com maior benefício para os pacientes abaixo de 60 anos de idade.⁶⁶

Ambos os esquemas foram estudados com adição do rituximabe e as respostas serão discutidas a seguir. Os pacientes que não são candidatos aos esquemas de maior intensidade, podem ser submetidos ao esquema infusional EPOCH (etoposídeo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, e prednisona) com profilaxia do SNC (metotrexato intratecal), baseado no benefício alcançado com o tratamento dos LDGCB.

7.2 Inclusão do rituximabe no tratamento dos LNH de células B de alto grau no paciente soronegativo

7.2.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B

O anticorpo monoclonal rituximabe, descoberto em 1991 e autorizado em 1997 para comercialização, foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento do câncer. Apresenta alta afinidade por células que expressam o antígeno CD20, encontrado na superfície das células B neoplásicas e normais. Atua provocando a lise celular, e induzindo a apoptose, além de sensibilizar *in vitro*, células do linfoma resistentes à terapia citotóxica. Inicialmente, foi estudado em linfomas de baixo grau CD20+, recidivados ou resistentes, sendo posteriormente

comprovado o seu benefício também no tratamento dos linfomas de alto grau CD20+.⁶⁷

O papel da adição do rituximabe ao protocolo CHOP (R-CHOP), foi avaliado no estudo randomizado conduzido pelo *Groupe d'Etudes des Lymphomes de L'Adulte* (GELA), que recrutou pacientes acima de 60 anos com LDGCB CD20+. Com seguimento mediano de 24 meses, a adição do rituximabe resultou em aumento tanto na SLE (HR=0,58; IC de 95%: 0,44-0,77; p<0,001), quanto na SG (HR=0,64; IC de 65%: 0,45-0,89; p=0,0007) quando comparado com o braço da quimioterapia isolada.²³ Com 10 anos de seguimento, esses dados foram atualizados, demonstrando benefício persistente na SG (43% *versus* 27,6%) para os pacientes que receberam o rituximabe.⁶⁸ Outros dois estudos randomizados, ratificaram o seu benefício na população acima de 60 anos (US Intergroup Trial e Ricover-60).⁶⁹ Além de apresentar maior eficácia, a adição do rituximabe em pacientes idosos foi bem tolerado, não apresentando reações adversas graves quando comparado com quimioterapia isolada.

O ganho com a adição do rituximabe, também foi validado em pacientes com 18 a 60 anos de idade, com perfil de bom prognóstico. Em estudo multicêntrico randomizado *Mabthera International Trial* (MinT) com 824 pacientes incluídos entre os anos de 2000 à 2003, o rituximabe foi adicionado ao esquema CHOP ou em regimes similares, durante seis ciclos. Com seguimento mediano de 3 anos, a SLE e a SG com R-CHOP foram de 79% e 93% contra 59% e 84% no grupo CHOP respectivamente.⁷⁰ Um estudo populacional realizado no Canadá, posteriormente, também demonstrou o benefício do rituximabe em todos os pacientes com diagnóstico de LDGCB, com aumento da sobrevida.⁷¹ Desta forma, o esquema com seis ciclos de R-CHOP, tem sido considerado como o tratamento padrão dos pacientes jovens ou idosos com LDGCB CD20+. O tratamento de manutenção com o rituximabe após o término da quimioterapia, foi avaliado por uma metanálise, que não demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global quando comparada aos pacientes que permaneceram em observação apenas.⁷¹

Outro regime considerado altamente efetivo no tratamento dos LDGCB, o EPOCH com ou sem dose modificada, também foi avaliado após a inclusão do rituximabe. Em estudo fase II, o EPOCH-R foi avaliado em 72 pacientes com LDGCB

em primeira linha. Com seguimento mediano de 54 meses, SLP e SG foram de 70% e 80%, respectivamente.⁷² Em estudo multicêntrico com 69 pacientes, após seguimento mediano de 62 meses, a SLP e SG foram de 81% e 84%, respectivamente.⁷³ Em conjunto, esses estudos demonstram as altas taxas de resposta alcançadas com o protocolo EPOCH-R. Estudo randomizado conduzido pelo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), comparou o regime R-CHOP com o EPOCH-R com dose modificada como tratamento inicial, sem resultados ainda disponíveis.

7.2.2 Linfoma de Burkitt

A inclusão do rituximabe em associação aos esquemas hyper-CVAD e CODOX-M/IVAC, para o tratamento do LB, também mostrou resultados favoráveis, sem aumento significativo da toxicidade. O regime R-hyper-CVAD foi avaliado em 28 pacientes com LB, e idade mediana de 46 anos, sendo 29% dos pacientes com mais de 60 anos de idade. Neste estudo, a RC foi de 86% e após 3 anos de seguimento, a SG, SLE, e SLD foram de 89%, 80%, e 88%, respectivamente. É importante ressaltar que neste estudo não houve morte observada na indução.⁷⁴ Análise retrospectiva de 23 pacientes com LNH de célula B com alto índice de proliferação, incluindo 14 pacientes com LB clássico, avaliou a segurança e a eficácia da combinação do rituximabe com o regime CODOX-M/IVAC. Neste estudo a toxicidade foi comparada ao uso do regime isolado, e não houve óbito relacionado ao tratamento. Após seguimento mediano de 34 meses, a SG foi de 83%.⁷⁵

Uma opção para os pacientes com LB não elegíveis aos esquemas anteriores, é a utilização do regime infusional DA-EPOCH-R. Este regime foi estudado em 30 pacientes com LB, com boa tolerabilidade. Com seguimento de 73 meses, a SLD e a SG, foram de 95-100% e 90-100% respectivamente.⁷⁶

8. TRATAMENTO DOS LINFOMAS RELACIONADOS À AIDS

8.1 Tratamento dos LRA na era pré-TARV

No início da epidemia da AIDS, o tratamento dos pacientes com LNH com o regime CHOP com dose reduzida, levava a uma sobrevida de apenas alguns meses, mesmo em pacientes com características de melhor prognóstico. Durante este período, regimes quimioterápicos mais complexos considerados de segunda e terceira geração foram usados na tentativa de respostas mais efetivas. O regime m-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona) por exemplo, administrado com doses plenas ou reduzidas, além de baixa tolerância neste grupo de pacientes, proporcionava apenas uma resposta de curta duração, e sem benefício nas taxas de sobrevida global.¹² Estudo em pacientes com LRA tratados com diferentes regimes quimioterápicos entre 1987 e 1993, confirmou o benefício limitado do tratamento. Em 96 indivíduos, SG e a SLP foram de 7 e 13 meses. A contagem dos linfócitos T CD4 abaixo de $100\text{cél}/\text{mm}^3$, estava associada com o pior prognóstico, relacionando a imunodeficiência severa com uma pior resposta ao tratamento quimioterápico.⁷⁷ Na ocasião, o anticorpo monoclonal rituximabe, ainda não estava disponível para uso, sendo comercializado após o início da TARV. Desta forma, os pacientes eram tratados apenas com intuito paliativo e sem grandes expectativas em relação a sobrevida.

8.2 Tratamento dos linfomas relacionados à AIDS pós-TARV

8.2.1 Tratamento dos LDGCB com quimioterapia exclusiva

A introdução da TARV com o melhor controle da replicação viral e melhora da função imune, permitiu que regimes de quimioterapia com dose plena fossem utilizados no

tratamento dos linfomas em pacientes HIV-negativos, como o CHOP, pudessem ser estendidos também ao grupo com AIDS.⁷⁸

No intuito de comparar a tolerância e a toxicidade, entre regimes de baixa dose e de dose padrão, Ratner e col, conduziram estudo não randomizado prospectivo, envolvendo 65 pacientes com LDGCB-HIV. Destes, 40 pacientes foram tratados com o regime CHOP com dose modificada (ciclofosfamida e doxorrubicina com 50% da dose) e o restante dos pacientes, com o mesmo regime em dose padrão acompanhada de fatores de crescimento. Todos estavam em uso de TARV (estavudina, lamivudina, indinavir). A toxicidade observada foi semelhante entre os grupos. Os pacientes que pertenciam ao grupo do protocolo com dose modificada, tiveram taxa de resposta inferior quando comparada com o esquema padrão (30% versus 48%, $p=0,04$). Este estudo, confirmou a possibilidade e a importância do tratamento com dose quimioterápica plena, neste subgrupo de pacientes.¹⁷

O regime infusional, dose ajustada (DA) EPOCH, tem sido preferido em alguns centros, devido as taxas superiores de resposta e de sobrevida global com baixas taxas de infecções e mortes observadas quando comparada com dados históricos.²⁵ O ajuste da dose de acordo com o nadir de neutrófilos do ciclo anterior, permite minimizar a toxicidade hematológica e a utilização de fatores de crescimento é indicada na realização deste protocolo. Além disso, a administração contínua de quimioterapia em baixas doses, parece diminuir a resistência tumoral em comparação com a breve exposição de doses mais altas. Little e col, descreveram resultados encorajadores em 39 pacientes com LRA, dos quais 79% apresentavam LDGCB. Após administração de seis ciclos do regime DA-EPOCH, respostas completas foram observadas em 74% dos pacientes, e durante o seguimento de 53 meses a sobrevida global foi de 60%. A TARV, foi introduzida após o último ciclo de quimioterapia. Este estudo demonstrou que doses mais intensas de quimioterapia, podem ser administradas de forma segura aos pacientes com AIDS.⁷⁹

Outro regime administrado em infusão contínua, o CDE (ciclofosfamida, dexametasona e etoposídeo), também mostrou benefício no grupo que recebia TARV concomitante. De forma semelhante, este regime também não foi comparado diretamente ao regime CHOP.⁸⁰

A minoria dos pacientes com HIV, são estadiados com doença inicial (10-30%), e a diretriz para o tratamento desses linfomas, segue a mesma orientação dos pacientes soronegativos, ou seja, a combinação de 3 a 4 ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia ou quimioterapia isolada (4 a 8 ciclos) constituem opções razoáveis, sem que haja clara definição da superioridade entre os tratamentos, no contexto do tratamento do linfoma nos pacientes soronegativos.⁸¹ Nos pacientes com doença avançada, 6 a 8 ciclos de quimioterapia são indicados.

Podemos concluir que na era pós-TARV, a administração de dose plena quimioterápica, tornou-se possível, com altas taxas de resposta e melhora da sobrevida destes pacientes. Os regimes quimioterápicos CHOP e EPOCH, são opções terapêuticas eficazes no tratamento dos LDGCB-HIV, não havendo estudo randomizado comparando os regimes.

8.2.2 Papel do rituximabe no tratamento do LDGCB-HIV

Em pacientes com LRA, apesar da ausência de interações farmacocinéticas com os antirretrovirais, o benefício do rituximabe é questionado e a indicação do seu uso associado a quimioterapia, parece ser influenciada pelo status imunológico do paciente. Somente um estudo fase III com rituximabe foi realizado, comparando sua adição a quimioterapia padrão CHOP (R-CHOP) versus CHOP isolado. Neste estudo conduzido pelo AMC foram incluídos 149 pacientes com linfomas CD 20+. O grupo tratado com R-CHOP, apresentou risco significativamente maior de morte por complicações infecciosas quando comparado ao grupo tratado com CHOP isolado (14% versus 2%; $p=0,035$), levantando dúvidas quanto ao benefício da droga neste grupo de pacientes.²⁴ Entretanto, análise mais cuidadosa deste estudo, demonstrou que as mortes relacionadas às infecções ocorriam no grupo de pacientes com a contagem de células T CD4 < 100/mm³ e muitos pacientes recebiam tratamento de manutenção com o rituximabe após a quimioterapia, (6 dos 15 óbitos ocorreram durante a fase de manutenção) o que até o momento não mostrou benefício nos pacientes com LDGCB soronegativos.²⁴

Subsequente ao estudo AMC 010, um pequeno estudo fase II multicêntrico com 61 indivíduos, avaliou a segurança e a eficácia da adição do rituximabe ao regime CHOP em pacientes com LRA, a maioria com LDGCB (68,8%). Todos os participantes do estudo apresentavam contagem de células T CD4 > 100/mm³ e realizaram profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*, além do uso do fator de crescimento de granulócitos (G-CSF). Após a administração de seis ciclos de R-CHOP, a taxa de RC foi de 77% e a SG em 2 anos de 75%. Neste estudo, somente 3 pacientes evoluíram com septicemia, com 1 caso de óbito.⁸²

Em contraste aos resultados descritos pelo AMC 010, vários outros estudos não randomizados que incluíram o rituximabe no tratamento dos pacientes com LRA, não mostraram aumento do número de episódios fatais relacionados a infecção.⁸³ Nos pacientes com IPI desfavorável, estratégia de tratamento com regimes mais intensos, também foi avaliada. Análise retrospectiva entre R-CHOP (n=35) e o CODOX-M/IVAC com ou sem rituximabe (n=15), não demonstrou diferença significativa em relação a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global entre os braços (SG em 2 anos de 68% x 70%), mas houve maior frequência de episódios infecciosos no grupo de quimioterapia mais intensa.⁸³

Outro estudo fase II, randomizado pelo AMC avaliou o regime infusional EPOCH concomitante com rituximabe (R-EPOCH) versus o uso sequencial do rituximabe semanalmente por seis semanas após a conclusão do regime EPOCH. Observou-se que o uso concomitante do rituximabe, não foi associado a uma maior taxa de morte por infecção, além de resultados superiores (taxa de RC de 65% versus 57%, respectivamente), confirmando a tolerância e a eficácia do uso do rituximabe.⁸⁴

Análise retrospectiva, avaliou a taxa de RC dos regimes CHOP com ou sem rituximabe versus R-EPOCH, além do perfil de toxicidades dos dois regimes. A taxa de RC foi de 75% para os pacientes tratados com R-EPOCH versus 50% para os tratados com o regime CHOP com ou sem rituximabe. Não houve diferença significativa entre os dois regimes em relação a toxicidade. Baseado neste estudo, muitos autores consideram que não devemos omitir o uso do rituximabe no tratamento destes linfomas.⁸⁴

Em uma metanálise que incluiu 1546 pacientes com LRA, o uso de rituximabe combinado à quimioterapia foi associado a melhores taxas de RC, SLP, e SG, com benefício maior nos pacientes com contagem de céls T CD4 > 100 céls/mm³. Vale ressaltar, que não foi observado aumento da mortalidade dos pacientes, mesmo no grupo dos severamente imunodeprimidos com CD4 < 50 céls/mm³.⁸⁵

Em estudo com seguimento de 8 anos incluindo pacientes com LDCGB, a SG alcançada com o uso de quimioterapia com rituximabe foi de 46%.⁸⁶

Algumas metanálise de estudos fase II que incluíram o uso do rituximabe, sugerem que o regime R-EPOCH resulta em taxas de resposta clínica e sobrevida superiores, quando comparada ao regime R-CHOP. É importante ressaltar, que os estudos realizados com R-EPOCH, incluíram outras variáveis como uso de antifúngico e profilaxia antibacteriana, que foram omitidos no tratamento com R-CHOP.²⁴ Entretanto, tratamentos utilizando os regimes CHOP e EPOCH, com rituximabe, não foram comparados diretamente em estudo randomizado.

Assim, na era pós-TARV, baseada nos resultados favoráveis dos estudos anteriores, principalmente em relação as taxas de resposta e de sobrevida global, a administração do rituximabe concomitante a quimioterapia é recomendada (tabela 4). Todos os pacientes deverão ser seguidos cuidadosamente e informados quanto ao risco maior de infecção, em especial aqueles com baixas contagens de CD4 < 100 céls/mm³.

Tabela 4- Rituximabe concomitante a quimioterapia em pacientes com LDGCB-HIV

Autor	Regime de tratamento	Número de pacientes (n)	RC(%)	SG em 2 anos (%)
Boue et al ⁸²	R-CHOP	61	67	75
Kaplan et al ²⁴	R-CHOP versus CHOP	149	58 versus 47	55
Spina et al ⁸³	R-CDE	74	70	64
Ribera et al ⁸⁶	R-CHOP	81	69	56
Sparano et al ⁸⁴	R-EPOCH versus EPOCH e R sequencial	106	73 versus 55	70 versus 67

8.3 Tratamento do LB na era pós-TARV

8.3.1 Tratamento quimioterápico exclusivo do LB na era pós-TARV

Inicialmente, pacientes com LB-HIV eram tratados de forma semelhante aos pacientes com LDGCB-HIV. Antes da introdução da TARV, o tratamento do LB era similar ao oferecido a outros LNH alto grau com sobrevida global de 6 meses. A partir do uso da TARV, tornou-se evidente que o LB tinha um prognóstico pior que os demais linfomas sistêmicos. O resultado de um grande estudo retrospectivo que avaliou a sobrevida global dos pacientes tratados com os regimes CHOP ou m-BACOD (metotrexato, leucovorin, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona), em vigência de TARV foi desanimador, com uma média de sobrevida de 8 meses, e menos de 10% dos pacientes vivos ao final do segundo ano.⁸⁷

A menor eficácia de regimes baseados no esquema CHOP, levaram ao uso de associações quimioterápicas de maior intensidade. O hyper-CVAD foi um dos primeiros regimes utilizados no tratamento do LB-HIV. Um pequeno estudo retrospectivo, envolvendo 13 pacientes que receberam o regime hyper-CVAD, demonstrou eficácia similar a obtida nos pacientes HIV-negativos. Entretanto a taxa de eventos infecciosos e mielossupressão dificultaram o término do tratamento (oito ciclos), com somente 23% dos pacientes concluindo o planejado.⁸⁸ Outro pequeno estudo retrospectivo envolvendo 30 pacientes e um estudo prospectivo comparativo, demonstrou ser possível a administração de regimes quimioterápicos intensos, neste grupo de pacientes.⁸⁹⁻⁹⁰ Esses estudos, demonstraram taxa de RC de 63% para o regime CODOX-M/IVAC e de 71% para o regime hyper-CVAD. A sobrevida livre de progressão em 2 anos foi de 60% para ambos os regimes, e similares as observadas no grupo soronegativo. Também não se observou prejuízo da função imune. Seis meses após a conclusão do tratamento, 88% dos pacientes apresentavam carga viral indetectável e 58% apresentaram contagem de céls de T CD4 acima de 200 céls/ mm³.⁹⁰ Embora estes estudos sejam pequenos, eles

sugerem a possibilidade de tratamento similar ao realizado em pacientes soronegativos.

Evidências sugerem que a utilização de regimes com infusão contínua de quimioterapia são mais efetivos quando comparado ao método em bolus. Avaliação de regime quimioterápico de infusão contínua (EPOCH), incluiu 39 pacientes com LNH-HIV. Apenas 7 pacientes com LB-HIV participaram do estudo. Na análise global, com seguimento mediano de 53 meses, a taxa de resposta completa foi de 74% e a sobrevida global de 72%. Os óbitos relacionados ao LB, deveram-se ao envolvimento do SNC, uma vez que neste esquema, não são utilizados quimioterápicos capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica. Apesar da ausência de dados que identifiquem quais os pacientes com AIDS que devam receber quimioterapia profilática intratecal, a maioria das instituições, preconizam o seu uso no contexto do LB.⁷⁹

8.3.2 Papel do Rituximabe no tratamento do LB

Assim como no LDGCB, dúvidas em relação ao benefício do acréscimo da imunoterapia ao tratamento dos LB, também existem. O rituximabe causa hipogamaglobulinemia, que pode ocasionar deficiência humoral e um maior risco de infecções nos pacientes com AIDS. Nenhum estudo randomizado foi descrito na literatura para esclarecer o seu papel em pacientes com LB.

Para avaliação da inclusão e benefício da imunoterapia, estudo prospectivo fase II com 118 pacientes com LB, (80 pacientes soronegativos e 38 pacientes com AIDS), mostrou altas taxas de resposta alcançadas com a inclusão do rituximabe e quimioterapia de alta intensidade. A resposta completa foi elevada nos dois grupos, com 87% para os soronegativos e 82% para os com AIDS. Com seguimento de 4 anos, a SG foi de 78% e 63%, respectivamente. Apesar destes resultados, a frequência de óbitos relacionados a complicações infecciosas, foi mais frequentes no grupo com AIDS (13% versus 5%, respectivamente).⁹¹

A combinação de rituximabe e CODOX-M/IVAC também foi avaliada em estudo retrospectivo com 10 pacientes. Comum seguimento médio de 11,7 meses, 86% dos pacientes continuavam vivos e em remissão. Os autores concluíram, que o regime CODOX-M/IVAC com ou sem rituximabe, era efetivo e com toxicidade controlável para os pacientes com LB-HIV.⁹²

Em 2014, o PETHEMA (Programa para el Tratamiento de Hemopatias Malignas) em colaboração com o grupo alemão de estudos de linfoma-HIV, descreveram seus resultados após avaliação de 81 pacientes com LB-HIV. Todos os pacientes receberam quimioterapia intensiva com rituximabe. Com seguimento de 4 anos, a SG foi de 72%. Entretanto, os efeitos adversos foram numerosos, e os autores concluíram que apesar de eficaz, o tratamento apresentou toxicidade elevada, em especial para os pacientes com pobre capacidade funcional, linfócitos T CD4 < 200/mm³ e que apresentavam invasão da medula óssea.⁹³

Com o objetivo de diminuir a toxicidade do tratamento, regimes quimioterápicos com infusão contínua (CDE) foram avaliados em combinação com o rituximabe. Análise de dados de 3 estudos prospectivos fase II com 74 pacientes com LRA, demonstrou que o grupo de pacientes com LB-HIV foi associado com aumento significativo do risco de morte (HR = 2,24; IC de 95%: 1.01-4.97; p=0,05) e menor taxa de RC quando comparado com o LDGCB-HIV (52% versus 77%; p=0,05) quando submetidos ao regime R-CDE.⁸³

Outro regime infusional (EPOCH) em associação com o rituximabe, foi avaliado em 30 pacientes com LB, incluindo 11 pacientes com AIDS, sem diferença no desfecho final entre os dois grupos. Dois regimes R-EPOCH foram testados: o regime com ajuste de dose (DA-EPOCH) no grupo de pacientes soronegativos, no total de 6 a 8 ciclos e o regime de curso curto (3 a 6 ciclos) com dose densa de rituximabe administrado no primeiro e quinto dias (SC-EPOCH-RR) no grupo de pacientes com AIDS, sem escalonamento de doses. Com seguimento de 73 meses, a SLP e a SG alcançadas pelo grupo com AIDS foram de 100% e 90%, respectivamente. Apenas 10% dos ciclos administrados nos pacientes com AIDS, cursaram com toxicidade hematológica (neutropenia febril). Não houve óbito relacionado ao tratamento.⁹⁴

Outro pequeno estudo conduzido por Evan e seus colaboradores demonstrou dados superiores de eficácia do R-EPOCH e melhor perfil de toxicidade quando comparado ao regime de alta intensidade. Foram incluídos 21 pacientes com LB-HIV tratados com os regimes R-EPOCH (n=14) e R-hyper-CVAD (n=7). Os resultados favoreceram o grupo R-EPOCH em termos de resposta completa (71% versus 43%, respectivamente) e incidência de neutropenia febril (29% x 86%, respectivamente).⁹⁵

Em pacientes com LB relacionado à AIDS, que apresentem um bom desempenho clínico, adequada contagem de células de linfócitos T CD4+ e carga viral controlada, regimes de quimioterapia similares aqueles oferecidos à pacientes com LB soronegativos podem ser aplicados. Apesar de nenhum estudo comparativo ter definido o melhor protocolo antineoplásico, e os grupos estudados pouco numerosos, recomenda-se o regime CODOX-M/IVAC ou o regime DA-EPOCH com profilaxia do SNC, baseado na melhor qualidade de vida e nas taxas de SG alcançadas. A associação do rituximabe é favorecida na presença de contagem de células T CD4 > 100 cél/mm³. Os principais estudos no tratamento do LB-HIV, estão resumidos na tabela 5.

Tabela 5- Estudos representativos no tratamento do LB-HIV

Autor	Regime de tratamento	Número de pacientes (n)	RC(%)	SG (%)
Cortes et al ⁸⁸	hyper-CVAD	13	92	48 %em 2 anos
Wang et al ⁸⁹	CODOX-M/IVAC	8	63	57% em 2 anos
Ribera et al ⁹¹	R + regimes quimioterápicos diversos (PETHEMA)	38	82	63% em 4 anos
Rodrigo et al ⁹²	CODOX-M/IVAC com ou sem R	14	86	86% em 11,7 meses
Dunleavy et al ⁹⁴	SC-EPOCH-RR	11	100	100% em 73 meses

8.4 Linfoma de Efusão Primária

Este linfoma está associado com um prognóstico ruim e regimes baseados no protocolo CHOP, têm proporcionado respostas desfavoráveis e de curta duração, com sobrevida alcançada de seis meses.⁹⁶ Devido a raridade, não existem estudos

prospectivos. A maioria dos LEP não expressa CD20, entretanto, o rituximabe pode ser utilizado nos raros casos de expressão da proteína. Regimes infusionais como EPOCH e CDE, podem ser empregados, visando uma maior resposta. Relatos de casos com resposta completa após a reconstituição imune com tratamento utilizando os antirretrovirais, foram relatadas na literatura.⁹⁷

8.5 Linfoma Plasmablástico

O impacto do tratamento com TARV, não está claro neste grupo de pacientes, embora pareça melhorar o seu prognóstico.⁹⁸ Regimes quimioterápicos com base no regime CHOP, são os mais utilizados, sem vantagem na sobrevida com regimes mais intensos. Outras terapias como o bortezomibe (inibidor de proteassoma) e lenalidomida (inibidor da angiogênese), têm proporcionado respostas fugazes. Em um relato de caso de paciente tratado com bortezomibe em combinação com TARV, houve resposta objetiva inicial. Após o quarto ciclo, o paciente evoluiu com septicemia e morte.⁹⁹

9. TRATAMENTO DO LRA RECIDIVADO OU REFRATÁRIO

Estratégias de tratamento de linfomas recidivados e/ou refratários no grupo de doentes soronegativos, incluem a utilização de regimes que contenham as platinas, alcançando taxas de resposta em torno de 20-40%.⁶⁰ Respostas similares, têm sido observadas nos LRA.¹⁰⁰

Dois grandes estudos multicêntricos retrospectivos, realizados pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) tem confirmado a possibilidade e eficácia para os respondedores de segunda linha de tratamento quimioterápico, de altas doses de quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea. Em um destes estudos, análise comparativa foi realizada entre 53 pacientes soropositivos (66% com LNH e 34% com Doença de Hodgkin) e 53 pacientes soronegativos. A incidência de recidiva, SG e SLP foi similar em ambas as coortes.¹⁰¹ A mortalidade observada no primeiro ano não relacionada a recidiva da doença, foi maior no grupo HIV-positivo por infecção (8% versus 2%). No outro estudo, com média de seguimento de 32 meses, a SLP foi de 56%.¹⁰² Tomando por base estes estudos, pacientes com LRA, podem ser considerados candidatos ao transplante, observando os mesmos critérios de inclusão dos pacientes soronegativos.

10. REPERCUSSÕES DA COMBINAÇÃO TARV/ QT

Quando agentes antineoplásicos e antirretrovirais (ARVs) são administrados, concomitantemente, eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, ocasionando aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro.^{18,19}

As interações farmacocinéticas, são as mais comuns. Os fármacos são metabolizados em grande parte no fígado, e envolve dois tipos de reações bioquímicas, conhecidas como reações de fase I e de fase II. Muitas enzimas hepáticas participam da biotransformação das drogas da fase I, incluindo o sistema citocromal P450 (CYP450). A nomenclatura das enzimas do sistema P450, é iniciada com CYP, seguido de de um conjunto de letras e números, representando a subfamília e o gene envolvido. Alguns dos antirretrovirais e quimioterápicos, causam indução do CYP450 (aumento da atividade deste sistema enzimático e conseqüente potencial de diminuição da concentração plásmatica do fármaco) ou inibição do CYP450 (bloqueia a função do sistema enzimático, gerando aumento da concentração plasmática da droga e potencial de acentuação dos seus efeitos clínicos e adversos). A fase II envolve a conjugação, que normalmente, resulta em compostos inativos, e facilmente excretáveis. A glicuronidação, é a reação de conjugação mais importante e mais comum. Outros mecanismos de interações farmacocinéticas se dão através da modulação ou competição pelos mecanismos de transporte das drogas no enterócito, hepatócito e rim.¹⁷

As interações farmacodinâmicas, ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos se processam. Os efeitos resultam da ação combinada das substâncias em receptores específicos ou em outros locais e podem provocar a exacerbação da toxicidade comum entre as drogas, como por exemplo, anemia, toxicidade renal e neurológica, entre outras.¹⁷

10.1 Classificação dos antirretrovirais e antineoplásicos utilizados no tratamento dos linfomas, suas vias de metabolismo e possíveis interações

10.1.1 TARV

Os antirretrovirais (ARVs) são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, que tem como alvo o bloqueio da maioria dos passos do ciclo replicativo do HIV. Atualmente, existem seis classes disponíveis no mercado. O primeiro medicamento liberado para uso clínico, foi um inibidor da enzima transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), a zidovudina (AZT), em 1987.¹⁰³ Posteriormente surgiram os inibidores da protease (IPs) e os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs). Em 2003, foi aprovada a enfuvirtida (T20), da classe dos inibidores de fusão (IF) e mais recentemente o Ministério da Saúde incorporou para distribuição pelo SUS, medicamentos de duas novas classes: a dos inibidores da integrase (II) e a do antagonista do co-receptor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR5).

O tratamento eficaz para o controle da infecção pelo HIV deve ser feito com uma combinação de medicamentos de diferentes classes (TARV), sendo atualmente recomendado o início precoce do tratamento, mesmo com os pacientes apresentando níveis elevados de linfócitos T CD4⁺. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda para a primeira linha de tratamento a combinação de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNT (inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos) associados a um ITRNN (inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo). Desta forma, o esquema inicial preferencial inclui: tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e efavirenz (EFZ). Pacientes coinfectados com o vírus da Hepatite B, podem receber um tratamento antirretroviral, sensível aos dois casos, TDF + 3TC.¹⁰⁴

Os IPs, ITRNNs, e o antagonista CCR5 são metabolizados pela via CYP450, particularmente pela isoenzima CYP3. Em variados graus, todos os IPs são inibidores da CYP3A4. O ritonavir (RTV) em baixas doses é o mais potente inibidor da enzima CYP3A4 e proporciona níveis mais elevados e estáveis dos IPs, funcionando como um indutor farmacocinético (potencializador), reduzindo a ocorrência de mutações de resistência.¹⁰⁵ Os ITRNNs também são substratos para o CYP3A4. Enquanto a nevirapina (NVP) é indutor do CYP3A4, o EFZ é indutor in vivo do CYP3A4 e CYP2B6 e UGT1A1. In vitro, o EFZ é também inibidor do CYP3A4, e

na teoria pode aumentar inicialmente a exposição a substratos do CYP3A4. Desta forma, interações farmacocinéticas são esperadas, sem no entanto existir uma clareza do efeito final da coadministração com substratos desta enzima. O antagonista CCR5 maraviroque (MRV), é substrato para a enzima CYP3A4, e desta forma é susceptível a interações farmacológicas, embora estudos com sistemas enzimáticos recombinantes e microssomas hepáticos demonstrem não inibir as enzimas do CYP450 em concentrações clínicas relevantes.¹⁰⁶

De forma distinta, os ITRN/ITRNt não sofrem metabolização hepática via CYP450, e desta forma o potencial de interação entre as drogas, é mínimo. Entretanto, apresentam a via renal como principal rota de eliminação, e em combinação com o quimioterápicos nefrotóxicos, pode haver aumento do risco de lesão renal. O uso concomitante com antineoplásicos mielotóxicos e neurotóxicos, podem acentuar a anemia e a chance de neuropatia, efeitos adversos frequentes desta classe. A AZT frequentemente causa náuseas, anemia e mielossupressão, devendo ser reservada para os pacientes com câncer, não elegíveis para o tratamento com abacavir (ABC) ou TDF.¹⁰³

A enfuvirtida, responsável pela inibição da entrada do vírus na célula, é utilizada em regimes de salvamento, mas pouco tolerada pelos efeitos locais da injeção.¹⁰⁷ Não é uma inibidora das enzimas do CYP450 e não tem sido observado interações medicamentosas com os antineoplásicos.

Com perfil favorável em relação a interações medicamentosas, o inibidor da integrase, raltegravir (RAL), é eliminado principalmente via glicuronidação mediada pela UGT1A1, e não é indutor, inibidor ou substrato conhecido do CYP450, sendo uma ótima opção de antirretroviral no contexto de tratamento com quimioterápico.¹⁰⁶ Recentemente aprovado para o seu uso no Brasil, o dolutegravir (DTG) é também eliminado maioritariamente através da metabolização pela UGT1A1, com o CYP3A4 ocupando um papel pequeno no seu metabolismo. Estudos para avaliação de interação do DTG com os quimioterápicos são necessários e os pacientes com câncer devem ser monitorados quanto aos possíveis efeitos adversos, que podem ser acentuados em especial com a poliquimioterapia.¹⁰⁸

O quadro 3 resume o metabolismo, as interações mediadas pelo citocromo P450, e as principais toxicidades dos antirretrovirais.

Quadro 3- Antirretrovirais distribuídos pelo SUS, metabolismo hepático, e toxicidades.

	Metabolismo Hepático	Efeito nas subfamílias do CYP450	Toxicidades
ITRNs/ITRNt			
Abacavir- ABC	Nenhum	Nenhum	Reação de Hipersensibilidade
Didanosina- ddl	Nenhum	Nenhum	Pancreatite, acidose láctica, hiperlactatemia, lipodistrofia
Lamivudina- 3TC	Nenhum	Nenhum	Boa tolerância
Tenofovir- TDF	Nenhum	Nenhum	Síndrome de Fanconi, insuficiência renal, ↓fósforo
Zidovudina- AZT	Nenhum	Nenhum	Anemia, neutropenia, mialgia, lipodistrofia
ITRNNs			
Efavirenz- EFZ	CYP3A4 principalmente e CYP2B6	Indutor CYP3A4 e CYP2B6. Inibidor CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4	Sintomas provisórios: insônia, pesadelo, tonteira. Depressão e rash.
Nevirapina- NVP	CYP3A4 principalmente	Indutor CYP3A4	Hepatite, rash, síndrome Steven-Johnson, DRESS
Etravirina- ETR	CYP3A4 e CYP2C9 (principalmente) e CYP2C19	Indutor moderado CYP3A4 e pobre indutor CYP2C9 e inibidor CYP2C19	DRESS, rash
Inibidores da Protease			
Atazanavir- ATV	CYP3A4 principalmente	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e inibidor da glucuronidação	Aumento bilirrubina indireta
Darunavir- DRV	CYP3A4	Inibidor CYP3A	Intolerância intestinal e rash
Fosamprenavir- FPV	CYP3A4 principalmente	Inibidor CYP3A	Intolerância digestiva, diarreia e dislipidemia
Lopinavir/r- LPV/r	CYP3A4	Inibidor CYP3A4 e CYP2D6, e indutor CYP1A2	Diarreia, hiperlipidemia
Ritonavir- RTV	CYP3A4 principalmente e CYP2D6	Inibidor CYP3A	Dislipidemia
Saquinavir- SQV	CYP3A4 principalmente	Inibidor CYP3A	Intolerância intestinal e náuseas
Tipranavir- TPV	CYP3A4	Indutor CYP3A4	Intolerância intestinal, dislipidemia, aumento transaminases.
Inibidores da Fusão			
Enfuvirtida- T20	Nenhum	Nenhum	Reações locais na região da injeção
Inibidores da Integrase			
Raltegravir- RAL	UGT1A1	Nenhum	Hepatite e mialgia
Dolutegravir- DTG	UGT1A1 (principalmente) e CYP3A4 (mínimo)	Substrato CYP3A4	Cefaleia, náuseas e diarreia. Aumento moderado da creatinina.
Antagonista CCR5			
Maraviroque- MVQ	CYP3A4 principalmente e CYP2D6 e CYP3A5	Possível, não conhecido	Hepatite, náuseas e diarreia

Fonte: Modificado de BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília; 2013.

10.1.2 Agentes antineoplásicos

Vários quimioterápicos também são inibidores ou indutores do CYP450. Os corticóides, também fazem parte de vários regimes de protocolos para o tratamento dos linfomas e apresentam potencial de interação com os ARVs, com toxicidade elevada em especial se administrados por período prolongado de tempo. Além disso, existem toxicidades em comum entre os agentes quimioterápicos e os ARVs, exemplificado no quadro 4. O potencial de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os ARVs e os agentes antineoplásicos utilizados no tratamento dos LRA, são ilustrados no quadro 5.

10.1.2.1 Alcalóides da vinca

A vincristina é metabolizada pelo CYP3A4/5. A administração concomitante do IP lopinavir/ritonavir (LPV/r) com a vincristina, causa a inibição do seu metabolismo (inibidores do CYP3A4) e pode aumentar o risco da neurotoxicidade, levando ao íleo paralítico, além de acentuada mielossupressão.¹⁰⁹ Em contraste, a administração dos ITRNNs (nevirapina e efavirenz), podem causar diminuição da concentração da vincristina, e conseqüentemente da sua eficácia. Não existem estudos disponíveis sobre a coadministração das drogas. Se possível não utilizar ARVs baseados em IPs.¹¹⁰

10.1.2.2 Inibidores da Topoisomerase II

O quimioterápico etoposídeo, também tem o seu metabolismo mediado primariamente pela via CYP3A4. Assim, os IPs, podem elevar a sua concentração, aumentando o risco de mucosite, mielossupressão e elevação das transaminases.¹⁸

10.1.2.3 Agentes Alquilantes

Os quimioterápicos ciclofosfamida e ifosfamida, sofrem biotransformação para então exercerem suas atividades citotóxicas, e seus principais metabólitos formados consistem na mostarda de fosforamida, como agente alquilante, e a acroleína, como subproduto tóxico responsável pelo dano urotelial. Várias isoenzimas do CYP estão envolvidas na bioativação da ciclofosfamida. O CYP2B6, parece ser o responsável principal pela bioativação, e o CYP3A4 responsável por sua inativação e possivelmente pela formação de metabólitos tóxicos. O EFZ, RTV, NVP são indutores do CYP2B6. Monitoração cuidadosa da eficácia e toxicidade da ciclofosfamida é recomendada.^{110,111} Já a inibição do CYP3A4 pelo IP, indinavir, levou a diminuição da depuração da ciclofosfamida, sem entretanto, produzir toxicidade clinicamente expressiva.¹⁷ O indinavir não é mais distribuído pelo SUS. A ifosfamida é hidroxilada em 4-hidroxi-ifosfamida ativa. In vitro, estudos mostram sua habilidade de induzir ou inibir o CYP3A4. Indutores do CYP3A4 podem produzir mielossupressão, arritmias, e cistite hemorrágica. O seu metabolismo é caracterizado por uma ampla variedade interindividual.¹¹⁰

A carboplatina, cisplatina e oxaliplatina, também classificados como alquilantes, independem da oxidação via CYP3A4. Entretanto, a combinação de agentes baseados em platina com ITRNs, pode ser limitada pelos efeitos tóxicos aditivos. Tenofovir (TDF) pode levar a disfunção renal, particularmente em pacientes recebendo o quimioterápico cisplatina, potencialmente nefrotóxico, aconselhando-se monitorar o clearance de creatinina. A AZT, está associada a uma maior incidência de anemia e mielossupressão, efeitos também observados com a carboplatina.¹⁰³

10.1.2.4 Antraciclinas

O quimioterápico doxorrubicina/adriamicina, possui potencial mínimo de interação via CYP. Em combinação com ITRN, AZT, através de um mecanismo de ação não elucidado, pode resultar em neutropenia acentuada, devendo ser evitada a administração concomitante.¹¹⁰

In vitro, dados indicam que a fosforilação da estavudina (d4T) (ITRN) é inibida a concentrações relevantes pela doxorrubicina. O significado clínico desta interação não é conhecido. A coadministração deve ser realizada com cautela.¹¹⁰ No Brasil, a d4T, deixou de ser distribuída pela rede pública de saúde devido aos seus efeitos tóxicos.

10.1.2.5 Antimetabólitos

A eliminação do metotrexato, gemcitabina e citarabina, independem da oxidação via CYP3A4 e seu potencial de interação e efeitos adversos com a TARV, parece ser pouco provável. Entretanto o risco de toxicidade hematológica pode ser potencializada pela AZT (ITRN) quando em combinação principalmente com a gemcitabina, sendo necessário a monitoração dos parâmetros hematológicos.¹⁰⁰

10.1.2.6 Corticóides

Os corticóides fazem parte da combinação de drogas para o tratamento dos linfomas e podem ser sujeitos a alterações em seus efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos como resultado de modulação mediada pelo antirretroviral na sua biotransformação. Destaca-se, a dexametasona e a metilprednisolona, uma vez que a isoforma CYP3A4 é a principal enzima mediadora para a eliminação destas drogas. Potencial de interação entre os IPs e dexametasona são esperados. Recomenda-se cautela na sua utilização, em especial se for necessário o seu uso prolongado pois pode reduzir a concentração dos ITRNs e IPs.¹¹⁰ Considerar o uso de ARVs, não indutores do CYP3A4 como o RAL ou com potencial mínimo como o DTG.^{112,113} Estudo visando determinar se a administração concomitante de prednisona afetaria a farmacocinética do dolutegravir (DTG), incluiu 12 pacientes saudáveis em uso de DTG isolado ou em combinação com prednisona (60mg/dia) durante 10 dias. As alterações na concentração plasmática do antirretroviral foram modestas e sem significado clínico. Os autores concluíram não ser necessário o ajuste de dose para coadministração de prednisona e DTG.¹¹³

Quadro 4- Toxicidades em comum entre TARV e quimioterápicos

Reações Adversas	ARVs	Quimioterápicos
Diarreia	LPV/r e outros IPs	5-fluorouracil, metotrexato
Hepatotoxicidade	EFZ, NVP, DRV, ddl	Metotrexato, gemcitabina
Mielossupressão	AZT	Todos
Náusea e vômito	IPs, AZT, ddl	Cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, e ifosfamida
Nefrotoxicidade	TDF	Cisplatina, carboplatina, ifosfamida e metotrexato
Neuropatia	ddl	Doxorubicina, etoposídeo, vincristina, e cisplatina

Quadro 5- Potencial de interações entre ARVs e agentes quimioterápicos

	ATV	DRV	FPV	LPV/r	SQV	TPV	EFZ	ETR	NVP	ABC	DDI	3TC	TDF	AZT	MVQ	RAL	DTG	T20
Doxorubicina	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Vincristina	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ciclofosfamida	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Metotrexato	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ifosfamida	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Etoposídeo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Citarabina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Cisplatina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Oxaliplatina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Carboplatina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gemcitabina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Fonte: modificado de www.hiv-druginteractions.org

Interação improvável
 provável
 de interação

10.2 Principais protocolos de quimioterapia e suas possíveis interações com a TARV: trabalhos publicados/relatos de caso

Existem poucos estudos publicados na literatura com o enfoque de interações entre TARV e protocolos quimioterápicos. A maior parte das informações derivam de estudos observacionais e relatos de caso. A seguir, serão descritos os principais regimes utilizados no tratamento dos LRA e suas possíveis interações com as classes de antirretrovirais e toxicidades observadas. O quadro 6, resume o

metabolismo dos quimioterápicos, os efeitos na subfamília do CYP450, e as principais reações adversas da combinação com os antirretrovirais descritas em trabalhos publicados.

10.2.1 Regime quimioterápico: CHOP

CHOP - Doses	Intervalos
- Doxorubicina 50mg/m ² IV Dia 1 - Vincristina 1,4mg/m ² IV Dia 1 - Ciclofosfamida 750mg/m ² IV Dia 1 - Prednisona 100mg VO D 1- 5	Administração a cada 21 dias

Para avaliar o impacto da eficácia e tolerância do regime CHOP com diferentes classes de antirretrovirais (IP versus não IP), foi realizado estudo retrospectivo de 34 pacientes com LDGCB/HIV tratados em 3 hospitais universitários do Canadá entre 2002 e 2010. Destes pacientes, 22 (65%) receberam IP (ritonavir=18) e 12 (35%) foram tratados com Inibidor da Integrase (raltegravir=6) e ITRNN (efavirenz=6). Não houve diferença em relação à toxicidade e eficácia do tratamento entre os dois grupos.¹¹⁴

Outro estudo avaliou o impacto clínico da combinação TARV/CHOP no contexto do tratamento de LNH. Durante o estudo, não foi observado nenhuma diferença nas taxas de respostas, modificações da intensidade da dose ou do número de ciclos de quimioterapia quando CHOP foi administrado em 24 pacientes com TARV baseado em IP (saquinavir, indinavir ou ritonavir) em comparação com 80 pacientes em uso de CHOP exclusivo. Foi observado entretanto, um risco maior de anemia graus 3 e 4 e de neurotoxicidade autonômica no grupo dos IP. Nenhuma diferença foi observada em relação a leucopenia, trombocitopenia, mucosite ou náuseas.¹¹⁵ Em outra coorte de 81 pacientes com LDGCB tratados com CHOP em combinação com rituximabe (R-CHOP) e TARV (com pelo menos um IP), observou-se graus 3-4 de neutropenia (43%), e infecções (10%).⁸⁶

Duas análises farmacocinéticas, avaliaram a influência da TARV na concentração da doxorubicina no contexto do regime CHOP. O potencial de interações entre as drogas via CYP parece ser mínimo. No primeiro, envolvendo 19 pacientes, não foi observado nenhuma diferença significativa nos parâmetros

farmacocinéticos quando a doxorrubicina foi administrada concomitantemente com os IPs (saquinavir, nelfinavir ou indinavir) em adição com 2 ITRNs.¹¹⁶ Outro estudo incluindo 29 pacientes também em uso de IP, não mostrou modificação na taxa de depuração da doxorrubicina quando combinada ao antirretroviral. Neste mesmo estudo, foi avaliado o potencial de interação da ciclofosfamida com o IP, indinavir. A coadministração com o indinavir, resultou na diminuição da taxa da depuração da ciclofosfamida de 70 para 41-46ml/min/m². Este achado entretanto, não se traduziu em toxicidade excessiva.¹⁷

Nenhum estudo farmacocinético visando interações entre os antirretrovirais e vincristina no regime CHOP foi identificado. A combinação de IPs e a vincristina pode aumentar a possibilidade de ocorrência do íleo paralítico, uma vez que os IPs podem atrasar a eliminação do quimioterápico. Um pequeno estudo com 46 pacientes com LDGCB, dos quais 22 receberam ritonavir concomitante ao tratamento com os regimes CHOP, R-CHOP ou hyper-CVAD, demonstrou ausência de neurotoxicidade (graus 3-4) atribuída a vincristina.¹¹⁷

Recente estudo avaliou a segurança, eficácia e parâmetros farmacocinéticos de regimes antirretrovirais baseado em raltegravir (em combinação com ITRNs (tenofovir/emtricitabina; abacavir/lamivudina) em grupo de pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna-HIV, não sendo observado alteração da concentração sanguínea da droga em relação a encontrada em outros estudos clínicos desenvolvidos. Deste grupo, 5 pacientes tinham diagnóstico de LDGCB e foram tratados com o regime R-CHOP.¹¹⁸ Raltegravir é eliminado via glicuronidação hepática, resultando em mínima interação com as drogas quimioterápicas. Foi descrito um relato de caso de boa tolerância ao regime CHOP quando administrado com ITRNs (abacavir e lamivudina) e Inibidor da Integrase (raltegravir).¹¹²

O regime CHOP parece ser bem tolerado em associação com as diversas classes de antirretrovirais. Aumento do risco de neurotoxicidade autonômica (uso de vincristina) e diminuição da taxa de depuração da ciclofosfamida, podem ocorrer principalmente quando associado com IPs, embora sem aparente repercussão clínica. O uso do ITRNN efavirenz (EFZ) não adicionou toxicidade ao esquema, entretanto um maior número de estudos se faz necessário para uma melhor tomada de decisão. Raltegravir parece ser seguro e bem tolerado.

10.2.2 Regime quimioterápico: CDE (infusão contínua 96hs)

CDE - Doses	Intervalo
-Ciclofosfamida 200mg/m ² /diaIV D1-D4 -Doxorrubicina 12,5mg/m ² /diaIV D1-D4 -Etoposídeo 60mg/m ² /dia IV D1-D4 Profilaxia: - GCS-F 300mcg SC iniciando a partir D5	A cada 21 dias

Com o objetivo de verificar a eficácia e/ou tolerância da combinação da TARV e regime quimioterápico de infusão contínua, Sparano e col. realizaram estudo utilizando o regime infusional CDE com G-CSF, e profilaxia para pneumocistose e fungos. Todos os pacientes receberam saquinavir (IP) associado com estavudina e didanosina (ITRNs). Pacientes foram comparados com o grupo controle histórico, tratado com o mesmo esquema CDE e didanosina. Aumento significativo de mucosite graus 3 e 4, foram vistos no grupo do CDE em associação à TARV, versus o grupo controle (67% x 12%, respectivamente, $p < 0,001$).¹¹⁹ Os autores concluíram que o uso de IP, pode levar ao aumento de toxicidade inesperada, que pode ser secundária à interações farmacocinéticas que ocorrem em regimes quimioterápicos de longa duração. Regimes com IPs também foram comparados com regimes baseados em ITRNs. Mark e colaboradores, analisaram 46 pacientes que receberam um total de 190 ciclos de CDE: 48 ciclos contendo IP (11 pacientes) e 142 ciclos sem inclusão de IP (35 pacientes). Apesar das taxas de resposta e sobrevida semelhantes entre os dois grupos, houve um aumento significativo de toxicidade hematológica do regime CDE-IP com taxa de neutropenia de 54%, evoluindo com complicações infecciosas graus 3 e 4, sendo necessário a internação em 48% dos casos.¹²⁰ Estes resultados enfatizam a toxicidade elevada e a necessidade de monitoração regular e cuidadosa destes pacientes que recebem o esquema CDE-IPs.

Existe risco de aumento da toxicidade relacionada ao etoposídeo (infecções, neutropenia e mucosite) observada em regimes de infusão contínua, em especial quando combinado com os IPs.

10.2.3 Regime quimioterápico: EPOCH e DA- EPOCH (dose ajustada)

EPOCH- Doses-	Intervalo
-Etoposídeo 50mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Doxorubicina 10mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Vincristina 0,4mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Ciclofosfamida 750mg/m ² IV D5 - Prednisona 60mg/m ² VO D1-D5 (dividido em 2 doses) Profilaxia: -GCS-F 300mcg/dia a partir D6 Obs: etoposídeo, doxorubicina e vincristina, no mesmo frasco	A cada 21 dias

DA- EPOCH - Doses	Intervalo
-Etoposídeo 50mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Doxorubicina 10mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Vincristina 0,4mg/m ² IV contínuo D1-D4 - Ciclofosfamida 375mg/m ² IV (se CD4>100cél/mm ³) D5 187mg/m ² IV (se CD4<100 células/mm ³) D5 - Prednisona 60mg/m ² VO D1-D5 (dividido em 2 doses) Obs: Ajuste de dose ciclofosfamida após o ciclo 1de acordo com nadir da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e plaquetas: -Nadir CAN>500 e plaquetas>50000 ↑187mg acima da dose do ciclo anterior -Nadir CAN<500 e plaquetas<25000 ↓187mg abaixo da dose do ciclo anterior Profilaxia: -GCS-F 300mcg/dia a partir D6	A cada 21 dias

Nenhum estudo farmacocinético foi realizado para avaliação do impacto clínico da administração do EPOCH/DA-EPOCH com TARV. Etoposídeo, vincristina e prednisona são metabolizados pelo CYP3A4 e podem ter os seus metabolismos inibidos pelos IPs com aumento do efeito mielossupressivo. Em analogia aos estudos realizados com o regime CDE (apesar da dose total do etoposídeo ser menor e da possibilidade de ajuste da dose da ciclofosfamida no regime DA-EPOCH), atentar para o aumento do risco da toxicidade do etoposídeo, que se traduz em maior risco de neutropenia, infecção e mucosite. Poucos relatos de casos descreveram especificamente os regimes de TARV em associação com o protocolo EPOCH. Quatro relatos de casos de pacientes com diagnóstico de linfomas (2 com LB e 2 com diagnóstico de linfoma anaplásico de grandes células), apresentaram resposta clínica e tolerância ao esquema DA-EPOCH quando combinado a diferentes classes de antirretrovirais. O primeiro relato de caso de LB incluiu a

utilização do efavirenz (ITRNN) e tenofovir/emtricitabina (ITRNs) e o segundo caso atazanavir/ritonavir (IPs) e lamivudina+zidovudina (ITRNs). Ambos apresentaram respostas clínicas favoráveis e sem aumento da toxicidade.^{121,122} Outros dois casos de boa eficácia e tolerância ao DA-EPOCH foram descritos quando em combinação com IPs (lopinavir/ritonavir) e ITRNs (tenofovir e didanosina) no contexto do tratamento do linfoma anaplásico de grandes células.¹²³

10.2.4 Regime quimioterápico: CODOX-M/IVAC

CODOX-M - Doses (ciclos 1 e 3)	IVAC – Doses (ciclos 2 e 4)	Intervalo
-Vincristina 1,4mg/m ² EV, nos D1e D10 (dose máxima 2mg) -Doxorrubicina 50mg/m ² EV, no D1 -Ciclofosfamida 800mg/m ² EV, no D1 e D2 -Metotrexato 3000 mg/m ² EV, por 4hs, no D10	Etoposídeo 60mg/m ² EV, do D1 ao D5 Ifosfamida/Mesna 1500/360 mg/m ² EV, do D1 ao D5 Citarabina 2000mg/m ² EV, de 12/12hs, nos D1 e D2 (total de 4 doses)	Ciclo seguinte se inicia após: -Neutrófilos>1000 sem uso de GCSF -Plaquetas>75000
Medicações Intratecais: -Citarabina intratecal, 50mg, nos D1 e D3 -Metotrexato intratecal, 12mg, no D1	Medicação intratecal: -Metotrexato 12mg/m ² IT, no D5	
Obs: Administrar L-leucovorin 100mg/m ² IV, 36hs após o início da infusão de metotrexato, seguido de 6mg/m ² IV, de 6/6hs, até o nível do metotrexato< 50nmol/L. Profilaxia: Iniciar fator de crescimento de granulócitos no D13 e manter até neutrófilos>1000/mm ³ Colírio com prednisolona 1%, 2gts em cada olho 4x ao dia e continuada por 48h até o término da infusão da citarabina.	Obs: Administrar mesna 300mg/m ² , 0h, 4h, 8h após início da ifosfamida. Iniciar fator de crescimento de granulócitos no D7 e manter até neutrófilos>1000/mm ³	

Pequeno estudo retrospectivo de 14 pacientes com LB, 13 dos quais em tratamento com TARV, mostrou boa eficácia e tolerância ao regime CODOX-M/IVAC com ou sem rituximabe. Todos os pacientes fizeram profilaxia para pneumocistose, e uso de G-CSF. Os autores não observaram diferença do perfil de toxicidade baseado no antirretroviral usado (regimes baseados em IP versus não-IP). Não houve diferença na incidência de neuropatia periférica, aumento das enzimas hepáticas, ou de neutropenia tardia entre os grupos, embora o único episódio de mucosite e reação cutânea tenha ocorrido no grupo dos pacientes que utilizaram IP.⁹² Por ser um estudo retrospectivo, pequeno e não randomizado, os resultados podem não se aplicar a todos os pacientes com LB. Uma vez que todos os componentes

quimioterápicos utilizados no regime CODOX-M/IVAC são substratos do CYP3A4, regimes baseados em IP, apresentam maior toxicidade e devem ser monitorados de forma mais cautelosa.

Um relato de caso descrito de aumento da toxicidade da vincristina no contexto do protocolo CODOX-M em uso de IPs (lopinavir/ritonavir) e ITRNs (abacavir/lamivudina), ocorreu após o primeiro ciclo de quimioterapia em paciente com LB. No D12, o paciente evoluiu com íleo paralítico, sendo necessária nutrição parenteral. Houve resolução do quadro após 10 dias. Duas semanas após a recuperação, o regime IVAC foi realizado sem complicações. O quimioterápico vincristina foi substituído por etoposídeo no regime CODOX-M, sendo bem tolerado (sem descrição da dose empregada).¹⁰⁹ Os autores atribuíram a interação dos IPs-vincristina como responsável pela toxicidade acentuada. De fato, a vincristina é um substrato da glicoproteína-P(gp-P) e é metabolizada pela CYP3A4.

Recente estudo avaliou a segurança, eficácia e parâmetros farmacocinéticos de regimes antirretrovirais baseado em raltegravir (em combinação com ITRNs-tenofovir/emtricitabina; abacavir/3TC) em grupo de pacientes com câncer-HIV, sendo 4 pacientes com diagnóstico de LB e tratados com o regime CODOX-M/IVAC. Não foi descrito toxicidade adicional (nenhum caso de neuropatia com vincristina) e/ou interações clínicas relevantes. Neste estudo também foi investigada a farmacocinética do raltegravir em pacientes recebendo diferentes drogas quimioterápicas, não havendo alterações da concentração sanguínea do antirretroviral em relação a encontrada em outros estudos clínicos desenvolvidos com a droga.¹¹⁸

A grande maioria dos trabalhos tem focado nas interações farmacocinéticas que envolvem o citocromo P450, mas não nos mecanismos de competição do sistema de transporte renal de ânions orgânicos. A farmacocinética de altas doses de metotrexato, utilizadas no protocolo CODOX-M/IVAC foi estudada por Dalla e col em 43 pacientes com LB-HIV. A meia-vida de eliminação do quimioterápico não foi influenciada pela idade ($p=0,71$), taxa de filtração glomerular ($p=0,67$) ou uso de ITRNs ou Inibidor da Integrase ($p=0,15$). De forma similar, diferentes ITRNs não afetaram a cinética de eliminação do fármaco ($p=0,68$) apesar da competição pelo transporte tubular renal entre o metotrexato e tenofovir.¹²⁴

Em analogia aos resultados do estudo que demonstrou diminuição do clearance da ciclofosfamida quando administrada em conjunto com TARV baseado em IP(indinavir) e considerando a dose mais elevada da ciclofosfamida neste protocolo, a toxicidade da ciclofosfamida deve ser monitorada quando associada a regimes com IPs.¹⁷

É necessário atentar para possível interação do lopinavir/ritonavir e o quimioterápico vincristina. Íleo paralítico pode ocorrer no contexto do protocolo CODOX-M. A farmacocinética do metotrexato, não pareceu ser afetada pelas diversas classes de TARV, inclusive pelo tenofovir. Diminuição da depuração da ciclofosfamida pode ser observada quando associado com os IPs, apesar de não ter sido observado excesso de toxicidade. Raltegravir parece ser bem tolerado.

10.2.5 Regime quimioterápico: hyper-CVAD

Ciclos ímpares - Doses (1,3,5,7)	Ciclos pares - Doses (2,4,6,8)	Intervalo
<ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida 300mg/m² IV, 12/12h do D1 ao D3 - Dexametasona 40mg IV, do D1 ao D4; D11 ao D14 - Doxorubicina 50mg/m²IV, no D4 - Vincristina 2mg IV, no D4 e no D11 	<ul style="list-style-type: none"> - Metotrexate 1000mg/m² IV, em 24hs infusão contínua no D1 - Citarabina 3g/m² IV em 1h, 12/12h no D3 e D4 (total de 4 doses) (se > 60 anos: reduzir dose para 1,5g/m²) 	A cada 21 dias
Profilaxias: 1-GCS-F 300mcg SC iniciando 24h após o término de cada ciclo até neutrófilos>1000/mm ³ - Mesna 600mg/m ² IV contínuo em 24h do D1 ao D3 iniciando 1h antes da 1 ^{ra} dose a 12hs após a última dose de ciclofosfamida	Profilaxias: 1-Ácido fólico, 15 mg EV, de 6/6h, por 8 doses, iniciando 24h após o término da infusão de metotrexato (aumentar a dose para 50mg de 6/6h se o nível sérico de metotrexato for>20µmol/L ao término da infusão, >1µmol/L 24h após, ou>0,1µmol/L 48h após o término da infusão de metotrexate; continuar com essas doses até nível sérico<0,1µmol/L. 2- Colírio com prednisolona 1%, 2gts em cada olho 4x ao dia e continuada por 48h até o término da infusão da citarabina.	

Um pequeno estudo com 13 pacientes descreveu a combinação da TARV e o protocolo hyper-CVAD em pacientes com Linfomade Burkitt associado ao HIV. Seis pacientes de sete avaliados que receberam TARV baseado em IP no início da quimioterapia, alcançaram resposta completa e permaneceram vivos após 29 meses de seguimento. Dos seis pacientes que não receberam TARV durante a

quimioterapia, apenas um paciente permanecia vivo aos 33 meses (início da TARV após o término da quimioterapia). Embora nenhuma comparação direta tenha sido feita entre os grupos com ou sem TARV concomitante a quimioterapia, os autores concluíram que o esquema é altamente eficaz e sem toxicidade proibitiva, quando administrados concomitantemente.⁸⁸

10.3.Regimes de resgate

Estratégias de tratamento de resgate dos linfomas no grupo de doentes soronegativos, incluem a utilização de regimes que contenham as platinas, alcançando respostas de 20 a 40%.⁶⁰ Essas respostas são similares as observadas nos LRA, porém não existe definição do melhor regime em ambos os grupos. Assim, a escolha do regime baseia-se no perfil dos efeitos colaterais e na capacidade funcional de cada paciente. Os regimes mais utilizados são GDP (gemcitabina, dexametasona e cisplatina), DHAP (dexametasona, cisplatina e citarabina), GEMOX (gemcitabina e oxaliplatina), ESHAP (etoposídeo, citarabina, cisplatina e metilprednisolona) e ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) com ou sem a adição do rituximabe. Com exceção do protocolo GDP, nenhum estudo publicado foi encontrado avaliando especificamente as interações entre a TARV e os protocolos quimioterápicos de segunda linha, sendo descritos apenas relatos de casos.

10.3.1 Regime quimioterápico:GDP

GDP - Doses	Intervalo
-Gemcitabina 1000mg/m ² EV, nos D1 e D8 -Dexametasona 40mg EV, do D1 ao D4 -Cisplatina 75mg/m ² EV, no D1	A cada 21 dias

Estudo retrospectivo com 48 pacientes avaliou a segurança e eficácia do esquema GDP para tratatamento de LRA refratário ou recidivado combinado com ITRNN(efavirenz) e ITRNs (lamivudina/zidovudina). Dez pacientes alcançaram resposta completa e 16 tiveram resposta parcial. A taxa de SG em 2 anos e 5 anos

foi de 70,8% e 41,7%, respectivamente. Em relação a toxicidade, 13% dos pacientes tiveram redução da dose ou eliminação da zidovudina devido a leucopenia. Mielosupressão foi o principal efeito adverso; a incidência de anemia graus 3 e 4 foi de 8,3% , leucopenia, 37,5%; e trombocitopenia, 48,3%. Ao final da quimioterapia houve um modesto declínio da contagem dos linfócitos T CD4⁺. A carga viral era indetectável em 63% dos pacientes. Os autores concluíram que o GDP foi um regime eficaz e com efeitos adversos toleráveis nestegrupo de pacientes.¹⁰⁰

Relato de caso em paciente com câncer de pulmão descreveu toxicidade hematológica nas associações entre cisplatina e gemcitabina com IPs (atazanavir e ritonavir) e ITRNs (tenofovir e lamivudina). Após o primeiro ciclo de cisplatina 80mg/m² e gemcitabina 2000mg/m² o paciente apresentou toxicidade grau 4 hematológica, sendo necessário a redução das doses nos ciclos subsequentes (cisplatina 60mg/m² e gemcitabina 1600mg/m²). A carga viral permaneceu indetectável durante a terapia.¹²⁵

10.3.2. Regime quimioterápico: DHAP

Doses	Intervalo
- Dexametasona 40mg EV, do D1 ao D4 - Cisplatina 100mg/m ² EV, em infusão contínua durante 24h, no D1 - Citarabina 2g/m ² EV, durante 2 h, de 12/12h, 2 doses (total 4g/m ²), iniciadas ao término da infusão da cisplatina Profilaxia: - GCS-F 300mcg/dia a partir D5 - Colírio com prednisolona 1%, 2gts em cada olho 4x ao dia e continuada por 48h até o término da infusão da citarabina.	A cada 21 ou 28 dias

A dose de dexametasona e de citarabina são idênticas as utilizadas no protocolo GDP e IVAC, respectivamente.

Nenhum estudo abordando DHAP e TARV especificamente foi encontrado na literatura, sendo as considerações baseadas nos estudos anteriores já relatados.

Relato de caso em paciente com LDGCB-HIV, primário de fígado, estágio IE, descreveu toxicidade hematológica acentuada nas associações entre cisplatina, citarabina e TARV. Os antirretrovirais usados foram: efavirenz, substituído pelo

raltegravir no D7 após genotipagem do HIV (presença de mutação G190A que causa resistência aos ITRNNs), e ITRNs (emtricitabina, e tenofovir). No D9, paciente desenvolveu neutropenia afebril e trombocitopenia (10.000 cels/ul) com epistaxe, sendo necessário transfusão de plaquetas. Não se observou diminuição do clearance de creatinina pela associação cisplatina/tenofovir. Apesar da toxicidade com o regime quimioterápico, houve diminuição tumoral com normalização da função hepática, sendo possível iniciar o tratamento com R-CHOP, o qual foi realizado sem toxicidade e com remissão da doença após o quarto ciclo.¹²⁶

10.3.3 Regime quimioterápico: GEMOX

GEMOX - Doses	Intervalo
-Gemcitabina 1000mg/m ² EV, no D1 -Oxaliplatina 100mg/m ² EV, no D1	A cada 14 dias

A interação entre oxaliplatina e TARV, parece ser mínima. Barreta e colaboradores, descreveram 5 casos de pacientes com AIDS em uso de TARV, sendo 4 em uso de IP com câncer de cólon avançado recebendo o regime FOLFOX-4 (oxaliplatina, leucovorin e fluorouracil). Nesta série não houve aumento da toxicidade associada a quimioterapia.¹²⁷

Relato de caso de paciente com LDGCB-HIV, submetido a transplante alogênico em protocolo de pesquisa e tratamento anterior com diversas linhas, inclusive GEMOX x3 em combinação com abacavir e lamivudina (ITRNs) e raltegravir (Inibidor da integrase) mostrou boa tolerância ao protocolo. Paciente faleceu 3 meses após o transplante por progressão da doença.¹²⁸

10.3.4 Regime quimioterápico: ESHAP

ESHAP - Doses	Intervalo
-Metilprednisolona 500mg IV, do D1 ao D5 -Cisplatina 25mg/m ² IV, em infusão contínua de 24h, do D1 ao D4 -Etoposídeo 40mg/m ² IV,durante 1h, do D1 ao D4 -Citarabina 2g/m ² IV, durante 2 h, no D5 Profilaxia: - GCS-F 300mcg/dia a partir D5 - Colírio com prednisolona 1%, 2gts em cada olho 4x ao dia e continuada por 48h até o término da infusão da citarabina.	A cada 21 dias

Nenhum estudo abordando interação entre o regime ESHAP e TARV especificamente foi encontrado na literatura, sendo as considerações baseadas nos estudos anteriores já relatados.

Relato de tratamento de um paciente com linfoma plasmablastico-HIV, submetido a 2 esquemas de resgate (ESHAPx1 e ICEx2) anteriores a transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo (TMO), não mostrou efeitos adversos na combinação com TARV (abacavir, lamivudina, raltegravir). A TARV foi iniciada concomitante a quimioterapia e evitou-se a utilização da zidovudina e estavudina pelos efeitos adicionais hematológicos e neurológicos, respectivamente. Da mesma forma os IPs foram excluídos pelo efeito inibidor no CYP3A4.¹²⁹

10.3.5 Regime quimioterápico: ICE

ICE - Doses	Intervalo
Etoposídeo 100mg/m ² EV, durante 1h, do D1ao D3 Carboplatina AUC 5 EV, durante 1h, no D2 Ifosfamida, 5g/m ² , em infusão contínua de 24h (mesna 1:1 no mesmo frasco), no D2 Profilaxia: - GCS-F 300mcg/dia iniciando 24h após término do ciclo	A cada 14 dias

Nenhum estudo abordando interação entre o regime ICE e TARV especificamente foi encontrado na literatura, sendo as considerações baseadas nos estudos anteriores. Relato de caso utilizando o protocolo em questão, foi citado anteriormente no ítem 10.3.4.

Quadro 6- Metabolismo dos antineoplásicos utilizados em protocolos no tratamento dos LRA, e as principais reações adversas da combinação com os antirretrovirais

Droga/Classe terapêutica	Metabolismo/ Excreção	Efeito na subfamília do CYP450	Principais reações adversas QT/TARV
Alquilantes			
Ciclofosfamida	Hepático/ Urinária (Através de oxidação enzimática a metabólitos ativos e inativos).	Tem seu metabolismo separado por duas vias (CYP3A4 e CYP2B6). Indutores do CYP3A4 e CYP2B6 podem aumentar a eficácia e toxicidade da droga.	Diminuição da depuração da droga foi observado quando administrada com indinavir (IP). Não se traduziu em repercussão clínica adversa no regime CHOP. O indinavir não é mais usado no SUS.
Ifosfamida	Hepático/Renal	Metabolismo mediado primariamente pelo CYP3A4. Inibidores da 3A4 não são recomendados pois podem inibir a ativação da droga.	Não houve toxicidade observada quando combinada aos IPs versus não IPs, no regime IVAC.
Carboplatina	Hepático (mínimo)/ Renal	Independente da oxidação via CYP3A4.	Deve-se evitar a zidovudina, pelo maior risco de toxicidade hematológica adicional.
Cisplatina	Conversão não enzimática a vários metabólitos inativos/ Eliminação renal	Independente da oxidação via CYP3A4. Entretanto, cisplatina induz a nefrotoxicidade	Deve-se evitar a AZT, pelo maior risco de toxicidade hematológica adicional. Diminuição da dose pode ser necessária em especial quando combinada aos IPs. Pode-se adicionar toxicidade renal quando combinada ao tenofovir (ITRN). Sem toxicidade renal observada no regime GDP e em relato de caso com o regime DHAP.
Oxaliplatina	Plasmático/ Renal (54%); fecal (2%)	Não há	Não houve toxicidade clínica quando em combinação com IP e ITRN, no regime FOLFOX-4. Sem relato de toxicidade quando combinada com raltegravir.
Alcaloide da Vinca			
Vincristina	Hepático/ Biliar (principalmente)	Substrato do CYP3A4, sendo vulnerável aos IPs e ITRNNS.	Ritonavir/lopinavir (IPs) podem atrasar a eliminação da droga e aumentar o risco de mielossupressão e neurotoxicidade. Descrição de íleo paralítico no regime CODOX-M. Monitorar o paciente para o desenvolvimento de toxicidade e considerar ajuste de dose da vincristina.
Antraciclina			
Doxorrubicina	Hepático/ Urinária (Através de oxidação enzimática a metabólitos ativos e inativos).	Mínimo potencial adverso com CYP	Sem alterações nos parâmetros farmacocinéticos quando administrada com IPs e ITRNNS, no regime CHOP. Evitar a coadministração com estavudina, pelo potencial de diminuição da eficácia do ITRN. A estavudina não é mais distribuída pelo SUS.
Antimetabólitos			
Citarabina	Hepático/ Urinária	Independente da oxidação via CYP3A4	Principais toxicidades incluem mielossupressão, (não devendo ser administrada com zidovudina) e retenção urinária. Não houve toxicidade observada quando combinada aos IPs versus não IPs, no regime CODOX-M/IVAC.
Gencitabina	Antimetabólito da pirimidina, que é convertida intracelular pela nucleotídeo-quinase em difosfato e trifosfato. Excreção Renal (principalmente)	Mínimo potencial adverso com CYP	Deve-se evitar a AZT, pelo maior risco de toxicidade hematológica, observada no regime GDP. Diminuição da dose pode ser necessária em especial quando combinada aos IPs.
Metotrexato	Hepático e intracelular para formas poliglutamadas que podem ser convertidas, novamente, em metotrexato por enzimas hidrolíticas/ Renal	Independente da oxidação via CYP3A4	Meia-vida de eliminação da droga não influenciada pelas diversas classes de TARV. Tenofovir, não afetou a cinética de eliminação do fármaco, no regime CODOX-M/IVAC.
Epipodofilotoxina			
Etoposídeo	Hepático/Biliar, fecal e urinária	Metabolismo mediado primariamente pelo CYP3A4. Aumento da toxicidade pode ocorrer com inibidores fortes da CYP3A4 (IPs)	Aumento do risco de mucosite, neutropenia e infecções quando administrado com IPs (atazanavir, ritonavir, saquinavir), no regime CDE.
Corticosteróide			
Dexametasona	Hepático/Urinária e fecal	Indutor do CYP3A4	Possível diminuição dos níveis plasmáticos dos IPs e ITRNNS. Sem relato de interação no regime hyper-CVAD.
Metilprednisolona	Hepático/Urinária e fecal	Substrato da CYP3A4	Possível diminuição da eficácia quando associado com ITRNNS e aumento da toxicidade com IPs. Desconhece-se o significado clínico dessas associações. Sem relato de interação no regime ESHAP.
Prednisona	Hepático (convertida na prednisolona biologicamente ativa) / Fecal (80%); urina (10/20%)	Substrato do CYP3A4, sendo vulnerável aos IPs e ITRNNS	Em pacientes saudáveis, não houve alteração dos parâmetros farmacocinéticos quando administrada com inibidor da integrase. Sem estudos no contexto de regimes quimioterápicos.

10.4 Análise final dos benefícios e toxicidade dos tratamentos combinados

Com o advento da TARV em 1996, reduziu-se a morbidade e a mortalidade da infecção pelo HIV, permitindo uma terapia mais agressiva direcionada ao linfoma. Em indivíduos selecionados portadores de LRA, terapias com intuito curativo puderam ser oferecidas sem toxicidade proibitiva. Além disso, remissões de linfomas também têm sido atribuídas ao uso da TARV, sendo o controle da replicação viral, fator prognóstico independente relacionado à sobrevida global destes pacientes.^{130,131} Estudos de coortes em larga escala, têm descrito a ligação consistente entre o baixo nível de células T CD4 (<350-500 céls/ μ l) e o alto risco de neoplasias definidoras de AIDS, sugerindo que o início precoce da TARV e a supressão da replicação do HIV, possa reduzir a incidência dos LRA, assim como também das demais neoplasias, além de fator prognóstico positivo para o aumento da sobrevida dos pacientes com LRA.^{16,17}

Em geral, pacientes com contagem de células T CD4⁺ > 200 céls/mm³, têm um baixo risco de complicações relacionadas à AIDS e por isso recebem o tratamento antineoplásico semelhante ao paciente soronegativo. Já os pacientes com contagem de células CD4⁺ entre 100 e 200 céls/mm³, recebem o mesmo tratamento, mas podem necessitar de um cuidado de suporte maior. Aqueles pacientes com contagem de células CD4⁺ < 50 céls/mm³, são considerados pacientes de alto risco para complicações infecciosas e mortalidade por tratamento câncer-específico.¹³¹

Os pacientes com diagnóstico de LRA podem apresentar-se em dois cenários distintos, aqueles que já estão em uso de antirretrovirais e aqueles que apresentam um diagnóstico recente de infecção pelo HIV no momento do diagnóstico do câncer e que ainda não receberam tratamento direcionado com os mesmos. Nos dois casos, o tratamento antirretroviral, deverá ser mantido ou instituído durante o período de tratamento quimioterápico, com evidências de aumento da sobrevida conforme resultados de estudos fase II e séries de caso-controle que descreveram taxa de resposta elevada e aumento de sobrevida dos pacientes com a adição da TARV ao regime quimioterápico CHOP.^{15,130} Entretanto, o acúmulo dos efeitos adversos da combinação TARV/quimioterapia, pode alterar a escolha do

antirretroviral. Em condições ideais, 1-2 semanas após início da TARV, é o tempo suficiente para monitorar os efeitos colaterais antes de iniciar a quimioterapia.¹³⁰

Muitos estudos demonstram a permanência da carga viral indetectável durante a quimioterapia concomitante a TARV e que a quimioterapia não aumenta de forma significativa a ocorrência de novos modelos de resistência do vírus que continua sendo controlado pela TARV. Análise de dois grupos que incluíram 61 pacientes com LRA tratados com TARV e quimioterapia com ou sem rituximabe corroboraram estes achados. Regimes de TARV incluíram os ITRN, ITRNNs, e IPs (maioria). A maior parte dos pacientes, mantiveram resposta virológica durante a quimioterapia.¹³²

Alguns pesquisadores sugerem a interrupção da TARV antes do início da quimioterapia, em especial dentro do contexto de regimes de dose densa, sem prejuízo na resposta do tratamento. Uma das justificativas para interrupção dos antirretrovirais seria que aparentemente, a TARV não evitaria a depleção das células CD4⁺ durante a quimioterapia. A quimioterapia, diminui ambas as contagens das células T CD4⁺ e T CD8⁺ em pacientes HIV-negativo com câncer, podendo causar um decréscimo de 50% na contagem das células T CD4⁺.¹⁶ Em estudo realizado com 39 pacientes recém diagnosticados com LRA, apesar do aumento da carga viral de 0,83 log₁₀ observado em pacientes que foram tratados com o regime EPOCH na ausência da TARV, o retorno aos níveis anteriores foi observado em todos os pacientes após a conclusão da quimioterapia e do reinício da TARV no período de 3 meses. Na visão dos investigadores, a menor probabilidade de toxicidade relacionada as interações farmacocinéticas, mostrou-se benéfica, evitando-se a redução da dose quimioterápica e atraso do tratamento oncológico, o que poderia acabar por comprometer o intuito curativo do tratamento.⁷⁹ Esta estratégia realizada, aparentemente não comprometeu os resultados do tratamento do linfoma, entretanto, foram poucos os pacientes incluídos no estudo (n=39).

A estratégia de manter o uso da TARV durante o tratamento antineoplásico, costuma ser adotada pela maioria dos imunologistas e oncologistas. Embora a regressão tumoral com reconstituição imune seja raramente observado em linfomas, otimizar o status imune do paciente com a diminuição da carga viral, diminui o risco de infecções oportunistas. Dados do estudo randomizado *Strategic Management of*

Antiretroviral Therapy (SMART), demonstrou que a continuidade da TARV, diminuiu a taxa de mortalidade, quando comparada com a estratégia de tratamento intermitente baseada nos níveis da contagem de células T CD4⁺.¹³³

Embora os estudos comparativos em doentes portadores de LRA, sejam pequenos e o uso concomitante da TARV e quimioterápicos possa ainda ser um fator conflitante, a continuidade da TARV, demonstrou um aumento da taxa de resposta e da sobrevida desses pacientes.^{130, 134}

Além disso, análises multivariadas identificam 3 fatores independentes no prognóstico em relação a sobrevida global dos pacientes com LRA: resposta imune a TARV (redução da carga plasmática de RNA HIV >2 log₁₀ cópias/ml), o uso de doses plenas quimioterápicas e resposta completa alcançada pelo tratamento.¹⁵

Baseado no aumento da sobrevida desde a sua introdução, e da preservação da função imune, o uso da TARV deverá ser mantido durante o tratamento do linfoma, ainda que a combinação com a quimioterapia possa exacerbar os efeitos adversos de uma ou ambas as classes de medicamentos.¹³⁵ O desafio imposto aos especialistas, é o conhecimento das interações e antecipação aos efeitos adversos, uma vez que a toxicidade ao tratamento, se torna mais acentuada e existem poucos estudos randomizados na literatura para avaliação dessas interações.

11. DISCUSSÃO

Os LRA, apresentam aspectos diferenciais, que em muitos casos dependem da própria infecção pelo HIV e de seu tratamento. A grande maioria dos LRA são compostos pelo LDGCB e pelo LB. Os LNH de célula B indolente e os linfomas de células T, não são considerados neoplasias associadas a infecção pelo HIV, pois suas incidências não aumentaram com a infecção. Curiosamente, apesar do aumento crescente na sua incidência, o linfoma de Hodgkin, também não está incluído nesta classificação.³

Com a introdução da TARV e da utilização de profilaxias contra as infecções oportunistas, estes linfomas começaram a receber tratamento oncológico visando a cura da doença, e alcançando em algumas séries, prognósticos similares aos dos pacientes soronegativos.⁷⁹

O uso concomitante de TARV e quimioterapia pode resultar no acúmulo de toxicidade e na redução do efeito de uma ou ambas as classes utilizadas. As classes dos ITRNNs (efavirenz, nevirapina, etravirina) e dos IPs (atazanavir, fosamprenavir, lopinavir/r, ritonavir, saquinavir, darunavir, tipranavir) são potentes indutores/inibidores do sistema metabólico do CYP450. Dentre eles, o ritonavir é o mais forte inibidor da atividade CYP3A4.¹⁰⁵ Já os ITRNs (tenofovir, zidovudina, abacavir, didanosina, lamivudina, tenofovir, zidovudina) não são metabolizados pelo CYP450 (em contrapartida didanosina e zidovudina podem produzir esteatose hepática e acidose láctica), porém apresentam a via renal como principal rota de eliminação. Desta forma, quimioterapias nefrotóxicas podem ter a sua toxicidade acentuada pelo tenofovir. Além disso, a zidovudina está relacionada com grave neutropenia e a didanosina com neuropatia periférica, que pode ser irreversível e acentuada pela vincristina e agentes baseados na platina.¹⁰³ Já os inibidores da fusão (enfuvirtida) e da integrase (raltegravir/dolutegravir) apresentam pouco potencial para interação entre drogas.¹⁰⁸

Atualmente o esquema inicial preferencial para o tratamento do HIV/AIDS no Brasil, inclui 2 ITRNs (tenofovir e lamivudina) e 1 ITRNN (efavirenz). A coadministração do efavirenz com diversos regimes de tratamento antineoplásico

utilizados no contexto do tratamento dos linfomas não foi estudado, e embora exista o potencial de interação entre as drogas, a ausência de estudos clínicos prejudica essa avaliação. O efavirenz é um indutor *in vivo* do CYP3A4, e CYP2B6 e UGT1A1. Desta forma todos os compostos que são substratos destes complexos enzimáticos, podem apresentar concentrações séricas diminuídas quando coadministrados. *In vitro*, o efavirenz também é um inibidor do CYP3A4, e o efeito final da associação com esses substratos não é definido. Um pequeno número de pacientes em estudo retrospectivo, mostrou boa tolerância ao regime CHOP, associado ao efavirenz, já descrito anteriormente.¹¹⁴ Na falta de estudos e do conhecimento da relevância clínica destas interações, deve-se monitorar de forma mais cuidadosa os pacientes durante o tratamento.

Poucos estudos farmacocinéticos, avaliaram a interação entre a TARV e os regimes quimioterápicos utilizados no tratamento dos LRA. Recente estudo para este fim, avaliou a segurança e eficácia do uso do raltegravir em combinação com o regime CHOP. Neste estudo, não houve alteração da concentração sanguínea da droga, sendo considerada uma ótima opção pela baixa probabilidade de interações medicamentosas.¹¹⁸ Em relação aos quimioterápicos, foi analisada a farmacocinética de altas doses de metotrexato utilizado no protocolo CODOX-M/IVAC e concluiu-se que a meia vida de eliminação do metotrexato não foi influenciada pelo uso de diferentes antirretrovirais, incluindo o tenofovir, apesar da competição pelo transporte tubular renal entre as drogas.¹²⁴ Doxorrubicina e ciclofosfamida, também foram avaliadas no contexto do regime CHOP. Nenhuma diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos da doxorrubicina foram observados em combinação com IPs e ITRNs. Observou-se no entanto, diminuição da depuração da ciclofosfamida, quando exposta ao IP, indinavir, porém sem repercussão clínica.^{17,116}

O anticorpo monoclonal rituximabe, apesar de não ter o seu uso incluído no tratamento dos LRA pelo Ministério da Saúde, não apresenta interação medicamentosa com a TARV. Em pacientes com níveis elevados de linfócitos T CD4⁺, mostrou-se seguro e com o mesmo benefício alcançado pelos pacientes soronegativos.⁸⁴

O tratamento quimioterápico de primeira linha dos LDGCB, compreende os protocolos CHOP ou EPOCH (com ou sem dose modificada). Nenhum estudo

randomizado foi realizado na era pós-TARV, para definição do melhor tratamento. Ambos os regimes, em especial o CHOP, parecem ser bem tolerados em associação com as diversas classes de antirretrovirais.^{17,86,114} O LB, por apresentar maior agressividade, deve ser tratado com esquemas de maior intensidade tais como CODOX-M/IVAC e o hyper-CVAD. Mais recentemente, o esquema infusional DA-EPOCH com profilaxia do SNC, apresentou altas taxas de resposta com baixa toxicidade.^{121,122} Já os linfomas de efusão pleural e plasmablastico, apresentam pior prognóstico e na literatura encontram-se poucos relatos de tratamento pela raridade dos casos.^{97,99}

Em relação aos regimes de resgate, os agentes baseados em platina são frequentemente utilizados como regimes prévios à transplantes autólogos, e quando combinado com abacavir, lamivudina e raltegravir (antirretrovirais descritos na maioria das séries), pareceram ser bem tolerados. O uso dos citotóxicos gencitabina e cisplatina, podem acentuar a mielotoxicidade da zidovudina e de outros ITRNs.¹²⁵

Face a alta incidência de herpes simples e cândida nesta população, o uso profilático de antivirais e anifúngicos, deve ser considerado. A profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* deve ser realizada, independente do número de céls T CD4⁺. O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (GCS-F) com ou sem quinolona, é fortemente encorajado para redução do risco de neutropenia febril, principalmente em regimes de quimioterapia mais intensa.¹³¹

A escassez de orientação no manejo das interações entre drogas no contexto do tratamento dos LRA, demandam interação dos oncologistas com outros profissionais que cuidam destes pacientes. Apesar do tratamento atual ser semelhante em indivíduos com AIDS e soronegativos, se faz necessário um monitoramento de perto dos parâmetros imunológicos e das complicações acentuadas pela quimioimunoterapia/TARV, buscando desta forma o aumento da sobrevida câncer-específico, e melhor prognóstico dos pacientes com LRA.

12. CONCLUSÃO

1. São poucos os trabalhos na literatura que estudam as interações entre a TARV e os protocolos antineoplásicos utilizados no tratamento dos LRA. Dentre os protocolos, o regime CHOP, foi o melhor estudado em combinação com as diversas classes dos antirretrovirais, apresentando boa tolerância.

2. O uso das classes dos IP e ITRNN em combinação com a quimioterapia, podem ocasionar aumento da toxicidade do tratamento, sendo necessário maior vigilância destes pacientes e ocasionalmente redução da dose dos agentes antineoplásicos e/ou substituição do antirretroviral, em especial dos IPs.

3. Os pacientes com LRA, deverão ser tratados em primeira linha com os mesmos esquemas antineoplásicos oferecidos aos pacientes soronegativos. Não existem estudos randomizados que esclareçam o melhor tratamento. Para os pacientes com LDGCB, os regimes CHOP ou o infusional EPOCH, são recomendados como tratamento inicial. No LB, regime de maior intensidade como o CODOX-M/IVAC, é preferível nos pacientes de alto risco. O regime infusional EPOCH com profilaxia do SNC também pode ser oferecido, em especial nos pacientes com capacidade funcional comprometida. A incorporação do G-CSF nos protocolos, diminui a incidência e a duração da neutropenia e da neutropenia febril. Antibióticos profiláticos deverão fazer parte dos protocolos.

4. O uso do rituximabe apesar de não ser preconizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento dos LRA, apresenta benefício semelhante ao alcançado pelos pacientes soronegativos, em especial naqueles com contagem de células T $CD4^+ > 100 \text{ cél/mm}^3$. Nos pacientes gravemente imunodeprimidos (células T $CD4 < 50 \text{ cél/mm}^3$), sugere-se cautela no seu uso e orientação ao paciente sobre os seus riscos.

5. A dificuldade de inclusão de pacientes com características clínicas semelhantes, e o longo período de acompanhamento necessário, tendem a dificultar a realização de estudos randomizados prospectivos por parte dos investigadores para definição do melhor tratamento destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. RABKIN, C. S.; YELLIN, F..Cancer Incidence in a Population With a High Prevalence of Infection With Human Immunodeficiency Virus Type 1. Jnci **Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 86, n. 22, p.1711-1716, 16 nov. 1994. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/86.22.1711>.
2. SPARANO, J. A.. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. **Eu J Cancer**, [s.l.], p.1296-1305, 2001.
3. BOHLIUS, J. et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. **Antiviral Therapy**, [s.l.], v. 14, n. 8, p.1065-1074, 2009. International Medical Press. <http://dx.doi.org/10.3851/imp1462>.
4. GRULICH, A.E. et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. **Aids**, [s.l.], p.133-140, 2000.
5. PALELLA, F.J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], p.853-860, 1988.
6. MASO, L dal; FRANCESCHI, S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. **Lancet Oncology**, [s.l.], v. 338, n. 13, p.110-119, fev. 2003.
7. CAMPO, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond:envolving concepts and pratical applications. **Blood**, [s.l.], v. 117, n. 19, p.5019-5032, 12 maio 2011.
8. BIGGAR, Robert J..AIDS-related cancers in the era of highly active antiretroviral therapy. **Oncology**,[s.l.], p.439-448, 2001.
9. GUECH-ONGEY, M. et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology?. **Blood**, [s.l.], v. 116, n. 25, p.5600-5604, 2 set. 2010. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-275917>.
10. LEVINE, Alexandra M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. **Blood**, [s.l.], p.8-20, 1992.
11. LEVINE, Alexandra M. et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. **Jama**, [s.l.], v. 266, n. 1, p.84-88, 3 jul. 1991.
12. KAPLAN, Lawrence D. et al. Low-Dose Compared with Standard-Dose m-BACOD Chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma Associated with Human

Immunodeficiency Virus Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 336, n. 23, p.1641-1648, 5 jun. 1997. New England Journal of Medicine (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/New England Journal Of Medicine199706053362304>.

13. LITTLE, Richard F. Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. **Curr Opin Oncol**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.438-444, set. 2000.

14. MELLORS, John W et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann Intern Med**, [s.l.], v. 126, n. 12, p.946-954, 15 jun. 1997.

15. ANTINORI, Andrea et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. **Aids**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.1483-1491, 17 ago. 2001.

16. POWLES, T. et al. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. **Aids**, [s.l.], v. 16, n. 4, p.531-536, 8 mar. 2002.

17. RATNER, L. et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.2171-2178, 15 abr. 2001.

18. SPARANO, J. A. et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 14, n. 11, p.3026-3035, nov. 1996.

19. BARRY, Michael et al. Pharmacokinetics and Potential Interactions Amongst Antiretroviral Agents Used To Treat Patients with HIV Infection. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.289-304, 1999. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199936040-00004>.

20. DUNLEAVY, K.; WILSON, W. H.. How I treat HIV-associated lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 119, n. 14, p.3245-3255, 15 fev. 2012. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-373738>.

21. ROSSI, G et al. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 86, n. 11, p.2391-2397, 1 dez. 1999.

22. BARTA, S. K. et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 11, p.1731-1737, 22 ago. 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2014.111112>.

23. COIFFIER, Bertrand et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 346, n. 4, p.235-242, 24 jan. 2002. New England Journal of Medicine (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE/MMS). http://dx.doi.org/10.1056/New England Journal Of Medicine*oa011795.

24. KAPLAN, L. D.. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. **Blood**, [s.l.], v. 106, n. 5, p.1538-1543, 1 set. 2005. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-04-1437>.
25. BARTA, Stefan K. et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 118, n. 16, p.3977-3983, 16 dez. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26723>.
26. DUNLEAVY, K. et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 115, n. 15, p.3017-3024, 3 fev. 2010. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-11-253039>.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 956, de 26 de setembro de 2014. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**, Brasília, DF, p.69-77.
28. MUHAMMAD, A Mir. **AIDS-Related Lymphoma**. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1389907>>. Acesso em: 10 abr. 2016.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
30. WARWICK, J.M.; SATHEKGE, M.M..PET/CT scanning with a high HIV/AIDS prevalence. **Transfusion And Apheresis Science**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.167-172, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2011.01.014>.
31. WYEN, Christoph et al. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. **Aids**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.457-464, fev. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e32834f30fa>.
32. CHAO, C. et al. Epstein-Barr Virus Infection and Expression of B-cell Oncogenic Markers in HIV-Related Diffuse Large B-cell Lymphoma. **Clinical Cancer Research**, [s.l.], v. 18, n. 17, p.4702-4712, 18 jun. 2012. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-3169>.
33. CHADBURN, A. et al. Immunophenotypic Analysis of AIDS-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Clinical Implications in Patients From AIDS Malignancies Consortium Clinical Trials 010 and 034. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 30, p.5039-5048, 14 set. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.20.5450>.
34. RABKIN, C. S. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Eu J Cancer**, [s.l.], v. 37, n. 10, p.1316-1319, jul. 2001.
35. HUYSENTRUYT, L. C.; MCGRATH, M. S.. The role of macrophages in the development and progression of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. **Journal Of**

Leukocyte Biology, [s.l.], v. 87, n. 4, p.627-632, 30 dez. 2009. Society for Leukocyte Biology. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0809564>.

36. EPELDEGUI, Marta; VENDRAME, Elena; MARTÍNEZ-MAZA, Otoniel. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. **Immunologic Research**, [s.l.], v. 48, n. 1-3, p.72-83, 18 ago. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-010-8168-8>.

37. DOLCETTI, R. et al. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? **Blood**, [s.l.], v. 127, n. 11, p.1403-1409, 14 jan. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-11-681411>.

38. MARTINEZ-MAZA, O; BREEN, EC. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. **Curr Opin Oncol**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.528-532, 2002.

39. LANDGREN, O. et al. Circulating Serum Free Light Chains As Predictive Markers of AIDS-Related Lymphoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 28, n. 5, p.773-779, 4 jan. 2010. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.25.1322>.

40. RABKIN, C. S. et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. **Blood**, [s.l.], v. 93, n. 6, p.1838-1842, 15 mar. 1999.

41. OPPERMANN, Martin. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. **Cellular signalling**, [s.l.], v. 16, n. 11, p.1201-1210, nov. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cell\[s.l.\]g.2004.04.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.cell[s.l.]g.2004.04.007).

42. DEAN, M. et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation. **Cancer Res**, [s.l.], v. 59, n. 15, p.3561-3564, 1 ago. 1999.

43. HERBEIN, Georges et al. Macrophage signaling in HIV-1 infection. **Retrovirology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.34-44, 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-7-34>.

44. STEIDL, Christian et al. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 362, n. 10, p.875-885, 11 mar. 2010. New England Journal of Medicine (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/New England Journal Of Medicineoa0905680>.

45. LOVE, Cassandra et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 44, n. 12, p.1321-1325, 11 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2468>.

46. GIULINO, L. et al. A20 (TNFAIP3) genetic alterations in EBV-associated AIDS-related lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 117, n. 18, p.4852-4854, 15 mar. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-10-310995>.

47. GIBSON, Todd M. et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era. **Aids**, [s.l.], v. 28, n. 15, p.2313-2318, set. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000000428>.

48. PONZ, Olga Balague et al. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): aggressive B-cell lymphomas. **Journal Of Hematopathology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.83-87, 16 jun. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12308-009-0038-8>.
49. SLACK, Graham W.; GASCOYNE, Randy D.. MYC and Aggressive B-cell Lymphomas. **Advances In Anatomic Pathology**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.219-228, maio 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pap.0b013e3182169948>.
50. SAID, Jonathan W. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need?. **Modern Pathology**, [s.l.], v. 26, p.42-56, 16 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.178>.
51. BURKITT, Denis. A sarcoma involving the jaws in African children. **British Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 46, n. 197, p.218-223, 1958.
52. SALAVERRIA, I.; SIEBERT, R.. The Gray Zone Between Burkitt's Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma From a Genetics Perspective. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 14, p.1835-1843, 11 abr. 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.32.8385>.
53. BASSO, Katia; DALLA-FAVERA, Riccardo. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.172-184, 25 fev. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3814>.
54. CAMPO, Elias. New pathogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 44, n. 12, p.1288-1289, 28 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2476>.
55. RICHTER, Julia et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 44, n. 12, p.1316-1320, 11 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2469>.
56. BOULANGER, E. et al. Prognostic Factors and Outcome of Human Herpesvirus 8-Associated Primary Effusion Lymphoma in Patients With AIDS. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 19, p.4372-4380, 1 jul. 2005. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.084>.
57. DELECLUSE, H et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. **Blood**, [s.l.], v. 89, n. 4, p.1413-1420, 15 fev. 1997.
58. CASTILLO, Jorge J. et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 118, n. 21, p.5270-5277, 17 abr. 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27551>.
59. DONG, Hy et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. **Am J Surg Pathol**, [s.l.], v. 29, n. 12, p.1633-1641, 29 dez. 2005.

60. FISHER, R.I. et al. **Non-Hodgkin's lymphoma**. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p.1957-7.
61. FISHER, R.I. et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. **Ann Oncol**, [s.l.], p.91-95, 1994.
62. WILSON, W.H. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. **Blood**, [s.l.], v. 99, n. 8, p.2685-2693, 15 abr. 2002.
63. PFREUNDSCHUH, M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.626-633, 8 abr. 2004. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-06-2094>.
64. PFREUNDSCHUH, M. et al. Two-weeks of 3-week CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B22 trial of the DSHNHL. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.634-641, 1 ago. 2004.
65. MARGRATH, I. et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.925-934, mar. 1996.
66. THOMAS, D.A. et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 17, n. 8, p.2461-2470, ago. 1999.
67. GRILLO-LÓPEZ, A.J. Rituximab: an insider's historical perspective. **Semin Oncol**, [s.l.], p.9-16, 27 dez. 2000.
68. COIFFIER, B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. **Blood**, [s.l.], v. 116, n. 12, p.2040-2045, 14 jun. 2010. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>.
69. SHEN, L.H. et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 23, n. 22, p.5027-5033, 1 ago. 2005.
70. PFREUNDSCHUH, Michael et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.379-391, may 2006. Elsevier BV.
71. MOLINA, Arturo. A Decade of Rituximab: Improving Survival Outcomes in Non-Hodgkin's Lymphoma. **Annual Review Of Medicine**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.237-250, fev. 2008. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.59.060906.220345>.

72. WILSON, W. H. et al. Phase II Study of Dose-Adjusted EPOCH and Rituximab in Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Analysis of Germinal Center and Post-Germinal Center Biomarkers. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 26, n. 16, p.2717-2724, 31 mar. 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.13.1391>.
73. WILSON, W. H. et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. **Haematologica**, [s.l.], v. 97, n. 5, p.758-765, 1 dez. 2011. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2011.056531>.
74. THOMAS, D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 106, n. 7, p.1569-1580, 1 abr. 2006.
75. MOHAMEDBHAI, Sajir G. et al. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 152, n. 2, p.175-181, 24 nov. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08447.x>.
76. DUNLEAVY, K. et al. Risk-Adapted Therapy in Adults with Burkitt Lymphoma: Preliminary Report of a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R. **Blood**, Si, v. 23, n. 126, p.342-342, 2015.
77. VACCHER, E. et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 14, n. 8, p.2217-2223, ago. 1996.
78. NAVARRO, J.T. et al. The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. **Haematologica**, [s.l.], v. 90, n. 5, p.704-706, may 2005.
79. LITTLE, R.F. et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. **Blood**, [s.l.], v. 101, n. 12, p.4653-4659, 15 jun. 2003.
80. SPARANO, J. A. et al. Phase II Trial of Infusional Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 22, n. 8, p.1491-1500, 15 abr. 2004. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.08.195>.
81. STEPHENS, D. M. et al. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 34, n. 25, p.2997-3004, 5 jul. 2016. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.65.4582>.

82. BOUE, F. et al. Phase II Trial of CHOP Plus Rituximab in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 24, n. 25, p.4123-4128, 14 ago. 2006. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.05.4684>.
83. SPINA, M. et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etopo[s.l.]de in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. **Blood**, [s.l.], v. 105, n. 5, p.1891-1897, 1 mar. 2005. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-08-3300>.
84. SPARANO, J. A. et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 115, n. 15, p.3008-3016, 18 dez. 2009. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-08-231613>.
85. BARTA, S. K. et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. **Blood**, [s.l.], v. 122, n. 19, p.3251-3262, 6 set. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-498964>.
86. RIBERA, Josep-maria et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 140, n. 4, p.411-419, fev. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06943.x>.
87. XICOY, Blanca et al. Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 136, n. 8, p.323-328, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.07.025>.
88. CORTES, J. et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 94, n. 5, p.1492-1499, 1 mar. 2002.
89. WANG, Eunice S. et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.1196-1205, 8 set. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11628>.
90. MONTOTO, Silvia et al. Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. **Aids**, [s.l.], v. 24, n. 6, p.851-856, mar. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e3283301578>.
91. RIBERA, Josep-maria et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status. **Cancer**, [s.l.], v. 119, n. 9, p.1660-1668, 29 jan. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27918>.

92. RODRIGO, J. A. et al. HIV-Associated Burkitt Lymphoma: Good Efficacy and Tolerance of Intensive Chemotherapy Including CODOX-M/IVAC with or without Rituximab in the HAART Era. **Advances In Hematology**, [s.l.], v. 2012, p.1-9, 2012. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/735392>.
93. XICOY, Blanca et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 55, n. 10, p.2341-2348, 25 fev. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2013.878933>.
94. DUNLEAVY, K. et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 369, n. 20, p.1915-1925, 14 nov. 2013. New England Journal of Medicine (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/New England Journal Of Medicineoa1308392>.
95. Evans, M.W. et al. Treatment of human immunodeficiency virus (HIV) associated Burkitt lymphoma (BL) in the era of combined antiretroviral therapy (cART) and Rituximab. **Journal of Clinical Oncology**. 2011; 29(15). Abstract e18521.
96. SIMONELLI, C. et al. Clinical Features and Outcome of Primary Effusion Lymphoma in HIV-Infected Patients: A single-Institution Study. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 21, n. 21, p.3948-3954, 24 set. 2003. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.06.013>.
97. OKSENHENDLER, E. et al. Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. **Am J Haematol**, [s.l.], v. 57, n. 3, p.266, mar. 1998.
98. LESTER, R. et al. Improved Outcome of Human Immunodeficiency Virus-Associated Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Report of Two Cases. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 45, n. 9, p.1881-1885, set. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190410001697395>.
99. BIBAS, M. et al. Patient With HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma Responding to Bortezomib Alone and in Combination With Dexamethasone, Gemcitabine, Oxaliplatin, Cytarabine, and Pegfilgrastim Chemotherapy and Lenalidomide Alone. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 28, n. 34, p.704-708, 7 set. 2010. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.30.0038>.
100. ZHONG, Dong TA et al. Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. **Annals Of Hematology**, [s.l.], v. 91, n. 11, p.1757-1763, 13 jul. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-012-1518-y>.
101. DIEZ-MARTIN, J. L. et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Blood**, [s.l.], v. 113, n. 23, p.6011-6014, 23 mar. 2009. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388>.

102. BALSALOBRE, P. et al. Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With HIV-Related Lymphoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 13, p.2192-2198, 30 mar. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.18.2683>.
103. D`ANDREA, G; BRISDELLI, F; A BOZZI,. AZT: an old drug with new perspectives. **Curr Clin Pharmacol**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.20-37, jan. 2008.
104. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília; 2013.
105. BERRETTA, Massimiliano et al. Drug–Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antitubercular Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 7, p.1-17, 30 mar. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00071>.
106. KISER, Jennifer J et al. Pharmacologic characteristics of investigational and recently approved agents for the treatment of HIV. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.330-341, maio 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e3282fbaa6b>.
107. BEUMER, J H; VENKATARAMANAN, R; A RUDEK, M. Pharmacotherapy in Cancer Patients With HIV/AIDS. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 95, n. 4, p.370-372, 17 jan. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2014.10>.
108. ARRIBAS, Jose R.; ERON, Joseph. Advances in antiretroviral therapy. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [s.l.], p.341-349, maio 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e328361fabd>.
109. LEVÊQUE, Dominique et al. Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. **Pharmacy World & Science**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.619-621, 10 set. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-009-9323-y>.
110. HIV Drugs Interactions. Disponível em: <<http://www.hiv-druginteractions.org/checker/>>. Acesso em: 02 out 2016.
111. XU, C; DESTA, Z. In vitro analysis and quantitative prediction of efavirenz inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effects on CYPs 2B6, 2C8, 2C9 and 2C19. **Drug Metab Pharmacokinet**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.362-371, 2013.
112. FULCO, P. P.; HYNICKA, L.; RACKLEY, D..Raltegravir-Based HAART Regimen in a Patient with Large B-Cell Lymphoma. **Annals Of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.377-382, 29 dez. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1m370>.
113. SONG, I. H. et al. Effect of Prednisone on the Pharmacokinetics of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 57, n. 9,

p.4394-4397, 1 jul. 2013. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00728-13>.

114. WONG, A.Y.J. et al. Safety and efficacy of CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma with different cART regimens: SCULPT study. **Antiviral Therapy**, [s.l.], v. 18, n. 5, p.699-707, 2013. International Medical Press. <http://dx.doi.org/10.3851/imp2572>.

115. VACCHER, E. et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 91, n. 1, p.155-163, jan. 2001.

116. TOFFOLI, G. et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.1805-1809, 1 dez. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh464>.

117. RUBINSTEIN, P.G. et al. Ritonavir based Highly Active Retroviral Therapy (HAART) correlates with early neurotoxicity when combined with ABVD treated HIV associated Hodgkin lymphoma but not Non-Hodgkin lymphoma. A retrospective study. **Blood** 2010 116:2807. Abstract.

118. CASADO, J.L. et al. Raltegravir plus two nucleoside analogues as combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients who require cancer chemotherapy. **Antivir Ther**, [s.l.], v. 20, n. 7, p.773-777, 2015. International Medical Press. <http://dx.doi.org/10.3851/imp2961>.

119. SPARANO, J. A. et al. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. **Med Oncol**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.50-57, 1998.

120. BOWER, M. et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 9, p.2943-2946, 1 nov. 2004. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-05-1747>.

121. JOHNSON, Daniel H.; RESKE, Thomas; RUIZ, Marco. Case Report and Review of Immunodeficiency-Associated Burkitt Lymphoma. **Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia**, [s.l.], v. 15, n. 6, p.121-125, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.010>.

122. WERUTSKY, G. et al. AIDS-related sinonasal Burkitt lymphoma successfully treated with intensive chemotherapy regimen and high active antiretroviral therapy. **Hematology/oncology And Stem Cell Therapy**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.41-44, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.5144/1658-3876.2011.41>.

123. NAGAJOTHI, N. et al. Treatment of AIDS-associated anaplastic large-cell lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy. **J Natl Med Assoc**, [s.l.], v. 99, n. 7, p.799-801, jul. 2007.

124. PRIA, Alessia dalla et al. The pharmacokinetics of high-dose methotrexate in people living with HIV on antiretroviral therapy. **Cancer Chemotherapy And**

Pharmacology, [s.l.], v. 77, n. 3, p.653-657, 22 dez. 2015. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-015-2940-3>.

125. OKUMA, Yusuke et al. Long-term survival following metachronous intratumoral hemorrhage in an HIV-infected patient with lung cancer. **International Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 15, n. 5, p.515-518, 11 maio 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-010-0072-7>.

126. WIDJAJA, David. et al. Complete remission of primary hepatic lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus. **World Journal Of Clinical Cases**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.186-190, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.186>.

127. BERRETTA, Massimiliano et al. FOLFOX-4 Regimen with Concomitant Highly Active Antiretroviral Therapy in Metastatic Colorectal Cancer HIV-Infected Patients: A Report of Five Cases and Review of the Literature. **Cancer Investigation**, [s.l.], v. 26, n. 6, p.610-614, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07357900701781747>.

128. DUARTE, Rafael F. et al. CCR5 Δ 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. **The Lancet HIV**, [s.l.], v. 2, n. 6, p.236-242, jun. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(15\)00083-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(15)00083-1).

129. GOTO, Hiroki et al. Case of relapsed AIDS-related plasmablastic lymphoma treated with autologous stem cell transplantation and highly active antiretroviral therapy. **Rare Tumors**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.33-35, 4 mar. 2011. PAGEPress Publications. <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2011.e11>.

130. HOFFMANN, C. et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. **Aids**, [s.l.], v. 17, n. 10, p.1521-1529, 4 jul. 2003.

131. TORRES, H. A.; MULANOVICH, V..Management of HIV Infection in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.106-114, 18 mar. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu174>.

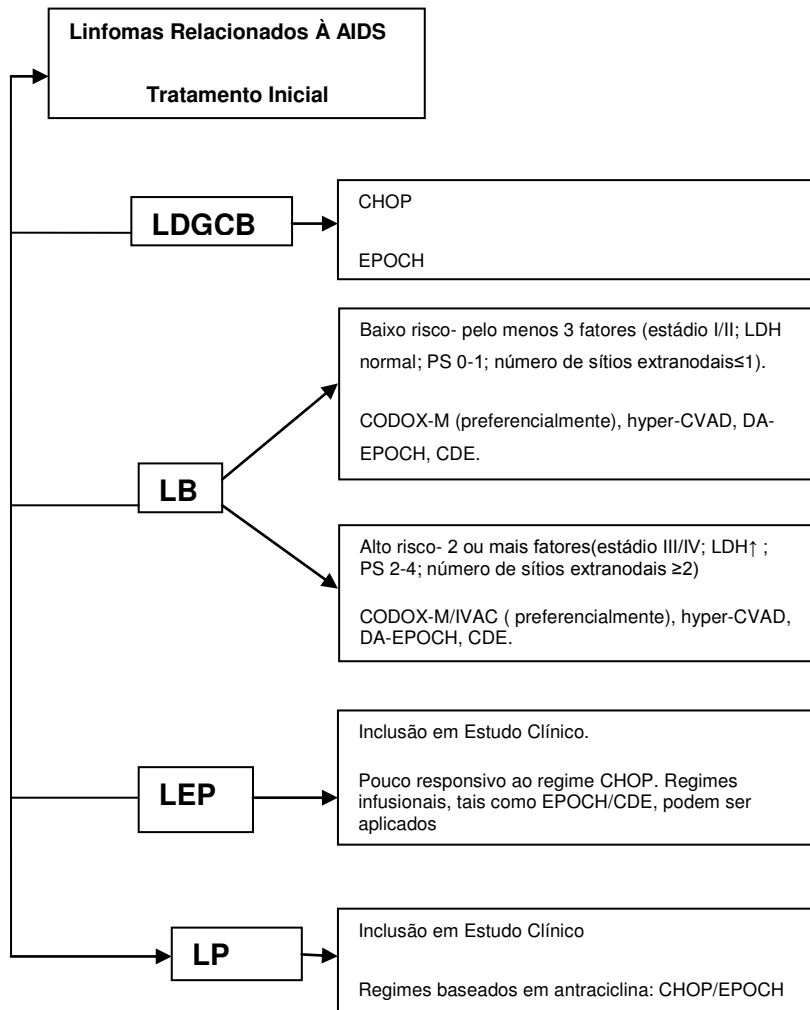
132. SIMONELLI, Cecilia et al. Impact of Concomitant Antineoplastic Chemotherapy and Highly Active Antiretroviral Therapy on Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia and Genotyping in HIV-Infected Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.820-827, 15 set. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/377204>.

133. EL-SADR, WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 355, n. 22, p.2283-2296, 2006.

134. NAVARRO, JT et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 112, n. 4, p.909-915, 2001.

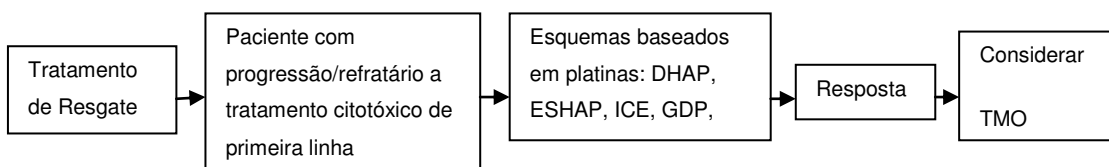
135. ALMEIDA, Monica Alves de et al. First Report of AIDS-Related Burkitt's Lymphoma Presenting as Bilateral Orbital Masses. **Case Reports In Infectious Diseases**, [s.l.], v. 2016, p.1-4, 2016. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6469528>.
136. LEUCCI, E. et al. MYCtranslocation-negative classical Burkitt lymphoma cases: an alternative pathogenetic mechanism involving miRNA deregulation. **The Journal Of Pathology**, [s.l.], v. 216, n. 4, p.440-450, dez. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/path.2410>.
137. DAVE, S.S. et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 354, n. 23, p.2431-2442, 8 jun. 2006.
138. HUMMEL, M et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 354, n. 23, p.2419-2430, 2006.

ANEXO A- Algoritmo de tratamento sistêmico dos LRA



1. Acrescentar rituximabe (R) nos linfomas CD20+, e se contagem de linfócitos T CD4>100cél/mm³.
2. Profilaxia do SNC (QT intratecal) para todos os LB e para os LDGCB alto risco: número de sítios extranodais≥2 com LDH↑ ; envolvimento da MO; localização testicular, epidural ou de seios paranasais.
3. GCS-F em todos os protocolos.
4. Profilaxias: pneumocistose (sempre), doenças virais, fungos, MAC. Avaliar antibiótico profilático (quinolona) no nadir neutropênico.
5. Manter ou introduzir TARV. Evitar IP e Zidovudina, sempre que possível.

Tratamento de Resgate



ANEXO B-Artigo original publicado

Case Report

First Report of AIDS-Related Burkitt's Lymphoma Presenting as Bilateral Orbital Masses

Monica Alves de Almeida, Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto, Ana Carolina de Brito Lyra, Luiz Arthur Calheiros Leite, Rodrigo Panno Basilio-de-Oliveira, Rogério Neves-Motta, Andréa Ramos Correa, Fernando Raphael de Almeida Ferry, Walter de Araujo Eyer-Silva, and Ronaldo Grechi Pacheco

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondence should be addressed to Walter de Araujo Eyer-Silva; walter.eyer@ig.com.br

Received 15 May 2016; Accepted 5 September 2016

Academic Editor: Sinésio Talhari

Copyright © 2016 Monica Alves de Almeida et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Burkitt's lymphoma (BL) is an aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma and one of the fastest growing tumors in humans. It is an acquired immunodeficiency syndrome- (AIDS-) defining disease and occurs with relatively preserved CD4 cell counts. It rarely affects the orbital region in the setting of AIDS. We report unusual presentation of a fatal case of AIDS-associated BL in a 42-year-old female patient with severe CD4 cell depletion who presented with dramatic fast growing (within days) bilateral orbital masses leading to striking facial deformities. To the best of our knowledge, this is the first report of bilateral orbital involvement in AIDS-associated BL.

1. Introduction

Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are the second most common malignancy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Burkitt's lymphoma (BL) is a highly aggressive NHL and is one of the fastest growing tumors in humans [1, 2]. It was first described in 1958 by Denis Parsons Burkitt as a mandibular malignancy in African children [3]. BL is classified into three clinical subtypes: (1) endemic BL, which is the most common malignancy of children in equatorial Africa and is associated with low socioeconomic status and antibodies against Epstein-Barr virus antigens; (2) sporadic BL, which affects children and adults in Western countries; (3) immunodeficiency-related BL, which is more common in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and represents 2.4 to 20% of all AIDS-associated NHLs [1].

Endemic BL is usually multifocal and presents mainly as extranodal jaw or orbital masses. Unlike endemic BL,

sporadic BL occurs throughout the world, very rarely involves the jaw or orbits, and commonly presents with abdominal and nodal involvement [1, 2]. Like sporadic BL, AIDS-associated BL typically presents in the gastrointestinal system and/or bone marrow, often with lymph node involvement. Ocular involvement and orbit involvement are very rare [4, 5].

We wish to report unusual presentation of AIDS-associated BL in a 42-year-old female patient with severe CD4 cell count depletion and dramatic fast growing (within days) orbital, eyelid, and frontal masses. To the best of our knowledge, this is the first report of bilateral orbital involvement in AIDS-associated BL.

2. Case Report

A 42-year-old HIV-infected female patient, born in and resident of Rio de Janeiro State, Brazil, was admitted to our hospital in August 2015 because of a rapidly growing painful mass in her left shoulder, first noted 4 weeks previously.



FIGURE 1: Striking facial deformities due to a dramatic enlargement of orbital and frontal masses between the 3rd (a) and 23rd (b, c, and d) days of hospitalization. CT scan study showing bilateral orbital soft-tissue masses infiltrating and compressing the eyeballs (e). Frontal mass histopathology study (f) presenting diffuse infiltrate of medium-sized malignant lymphoid cells and multiple macrophages with apoptotic debris, creating the “starry sky” pattern ($\times 400$; hematoxylin-eosin). Immunohistochemistry revealed a positive result for Ki-67 $> 95\%$ (g).

She also complained of two additional smaller masses over the left eyebrow and right orbits, first noted 3 weeks earlier. The patient was first seen at our outpatient unit in May 2006 due to a diagnosis of HIV infection made in 2003. She had a history of illicit drug use (cocaine). Between 2006 and 2015, she was offered several highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens but proved to have poor adherence to treatment. Her current prescribed regimen was lamivudine, tenofovir, atazanavir, and ritonavir. Between 2006 and 2015, the CD4 cell count dropped from $144/\text{mm}^3$ to $48/\text{mm}^3$ and all 6 plasma viral load measurements yielded very high values (range: 5.4 to 6.7 log), which is suggestive of nonadherence. On examination, the patient appeared to be chronically ill and was oriented and with conjunctival pallor. Vital signs were normal. Table 1 presents the laboratory data on admission. During the ensuing 20 days of hospitalization, she experienced a dramatic, fast growing enlargement of bilateral orbital, eyelid, and frontal masses (Figure 1). A computed tomography (CT) of the head showed bilateral orbital and frontal masses with osteolytic lesions. The right orbital tumor had infiltrated the optic nerve. An abdominal CT scan revealed hepatomegaly with multiple lesions on the liver parenchyma. Similar lesions were also present on the left kidney, with cortical involvement. Tumors were also evident in the mesenteric lymph nodes. Bone marrow examination was normal. A biopsy of the right orbital mass was consistent with a diagnosis of Burkitt's lymphoma (Figure 1). Immunohistochemistry studies showed positive staining for CD45 (leukocyte common antigen), CD20, and CD10 markers and Ki-67 $> 95\%$, which are expected in Burkitt's lymphoma and reflect the aggressive nature of stage IV B-cell lymphoma. In situ hybridization testing for *c-myc* translocation was not performed. Chemotherapy with EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) and filgrastim was started. Her clinical condition, however,

worsened. The total white blood cell count dropped to $50/\text{mm}^3$ and the patient eventually died of respiratory failure five days later.

3. Discussion

AIDS-related lymphomas are comprised almost exclusively of high-grade tumors of B-cells. Among these, BL is the second most common histological subtype. The advent of HAART has not reduced the risk of BL in these patients, despite a decreased risk for other NHLs [1, 6]. BL is composed of monomorphic B-cells with basophilic cytoplasm and numerous mitotic figures that express B-cell antigens such as IgM, CD19, CD20, CD22, and CD79b, germinal center markers such as CD10 and BCL-6, and the proliferation marker Ki-67 in nearly all tumor cells. Moreover, the pathogenesis of BL is due to *c-myc* immunoglobulin (Ig) translocation. The most common translocation is t(8;14) involving *c-myc* and IgH loci [7]. BL pathophysiology in the context of AIDS is complex and remains unclear. The chronic antigenic stimulation of B-cells induced by HIV leads to deregulation and overexpression of the *c-myc* protein gene, resulting in rapid cell proliferation.

HIV-associated BL most often presents with gastrointestinal and lymph node involvement, in a manner similar to sporadic BL. Orbital, ocular, and eyelid compromises are exceedingly rare. To the best of our knowledge, only four cases of orbital involvement in adult, AIDS-associated BL have been previously described [8–11]. An additional case of BL primarily extending from the right maxillary sinus through the floor of the orbit was reported in a 13-year-old HIV-infected child [12]. All these five cases had unilateral orbital involvement. In contrast, our patient presented with bilateral orbital masses leading to striking facial deformities.

TABLE 1: Laboratory data at admission to the inpatient unit.

Variable	Reference range, adults	At presentation
Hematocrit (%)	36–48	26.1
Hemoglobin (g/dL)	11.5–16.4	8.4
Erythrocyte count (per mm ³)	4.5–5.9 × 10 ⁶	2.93 × 10 ⁶
Mean corpuscular volume (μm ³)	80–98	89
Mean corpuscular hemoglobin (pg/red cell)	26–34	28.7
Mean corpuscular hemoglobin concentration (pg/red cell)	31–37	32.2
Red-cell distribution width (%)	11.5–14.5	21
Reticulocytes (%)	0.2–2.5	3.8
White-cell count (per mm ³)	4,000–10,000	7100
Differential count (%)		
Neutrophils	40–70	90
Band forms	0–10	05
Lymphocytes	22–44	03
Monocytes	4–11	02
Basophils	0–1.5	0
Eosinophils	0–8	0
Platelet count (per mm ³)	15–45 × 10 ⁴	216
Prothrombin time (sec)	12.2–14.6	10.8
Glucose (mg/dL)	70–100	76
Urea nitrogen (mg/dL)	10–50	20
Creatinine (mg/dL)	0.5–1.2	0.63
Sodium (mmol/L)	135–145	138
Potassium (mmol/L)	3.4–4.8	4.01
Chloride (mmol/L)	100–108	102
Calcium (mg/dL)	8.5–10.5	8.3
Calcium, ionized (mmol/L)	1.14–1.3	1.14
Total protein (g/dL)	6.4–8.3	8.4
Albumin (g/dL)	3.5–5.2	3.7
Globulin	2.5–3.3	4.7
Phosphorus (mg/dL)	2.5–4.5	3.6
Uric acid (mg/dL)	3.5–7	4.74
Alanine aminotransferase (U/L)	0–41	16
Aspartate aminotransferase (U/L)	0–40	26
Alkaline phosphatase (U/L)	30–100	226
γ-Glutamyltransferase (U/L)	11–50	179
Total bilirubin (mg/dL)	0.0–1.3	1.20
Direct bilirubin (mg/dL)	0.0–0.3	0.10
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.0–0.8	0.10
Amylase (U/L)		173
Lipase (U/L)		137
Lactate dehydrogenase (U/L)	90–250	1421
C-reactive protein (mg/L)	0.0–5.0	208

We also found evidence of involvement of lymph nodes in the thoracic, abdominal, and pelvic regions, as well as additional frontal and shoulder masses.

It has been shown that the risk of AIDS-associated BL declines steeply at very low CD4 cell counts, suggesting that its expression may require functional CD4 lymphocytes [13]. Therefore, it is surprising that in our patient BL arose in advanced stages of HIV infection, with a CD4 cell count of 48 cells/mm³. It is not known whether a different pathogenic trigger exists for the development of BL in patients with advanced HIV infection. No CD4 cell count data is available from previous reports of orbital BL in HIV-infected patients [8–12].

BL can be successfully treated with aggressive chemotherapy. Early recognition and treatment of orbital BL can prevent permanent visual loss and disability. Patients such as ours, with severely depressed CD4 cell count, will pose treatment challenges. The administration of rituximab, for example, was avoided in the present case due to the risk of opportunistic complications.

In summary, physicians who care for HIV-infected patients should be aware that AIDS-associated BL may unusually present as rapidly growing bilateral orbital masses in adult patients with very low CD4 cell counts.

Competing Interests

The authors declare that there are no competing interests regarding the publication of this paper.

References

- [1] E. M. Molyneux, R. Rochford, B. Griffin et al., “Burkitt’s lymphoma,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9822, pp. 1234–1244, 2012.
- [2] K. A. Blum, G. Lozanski, and J. C. Byrd, “Adult Burkitt leukemia and lymphoma,” *Blood*, vol. 104, no. 10, pp. 3009–3020, 2004.
- [3] D. Burkitt, “A sarcoma involving the jaws in african children,” *British Journal of Surgery*, vol. 46, no. 197, pp. 218–223, 1958.
- [4] C. Freeman, J. W. Berg, and S. J. Cutler, “Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas,” *Cancer*, vol. 29, no. 1, pp. 252–260, 1972.
- [5] C. Alexander, C. George, J. Tinatin, S. Maia, M. Maia, and P. Mitrofanis, “Orbital Burkitt lymphoma: a case presentation,” *BMC Ophthalmology*, vol. 14, article 109, 2014.
- [6] S. T. Lim, R. Karim, B. N. Nathwani, A. Tulpule, B. Espina, and A. M. Levine, “AIDS-related Burkitt’s lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 19, pp. 4430–4438, 2005.
- [7] M. Hummel, S. Bentink, H. Berger et al., “A biologic definition of Burkitt’s lymphoma from transcriptional and genomic profiling,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 23, pp. 2419–2430, 2006.
- [8] J. Ziegler, R. Miner, E. Rosenbaum et al., “Outbreak of burkitt’s-like lymphoma in homosexual men,” *The Lancet*, vol. 320, no. 8299, pp. 631–633, 1982.
- [9] H. L. Brooks Jr., J. Downing, J. A. McClure, and H. M. Engel, “Orbital Burkitt’s lymphoma in a homosexual man with

- acquired immune deficiency," *Archives of Ophthalmology*, vol. 102, no. 10, pp. 1533–1537, 1984.
- [10] D. M. Reifler, M. J. Warzynski, W. R. Blount, D. M. Graham, and K. A. Mills, "Orbital lymphoma associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)," *Survey of Ophthalmology*, vol. 38, no. 4, pp. 371–380, 1994.
- [11] E. K. Chin, A. Granier, A. A. Hunter, D. M. Dwyre, and L. K. Lin, "Extraocular muscle enlargement leading to the diagnoses of burkitt lymphoma and acquired immune deficiency syndrome," *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 29, no. 6, pp. e157–e159, 2013.
- [12] M. R. Robinson, R. B. Salit, P. K. Bryant-Greenwood et al., "Burkitt's/Burkitt's-like lymphoma presenting as bacterial sinusitis in two HIV-infected children," *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 15, no. 9, pp. 453–458, 2001.
- [13] M. Guech-Ongey, E. P. Simard, W. F. Anderson et al., "AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology?" *Blood*, vol. 116, no. 25, pp. 5600–5604, 2010.

ANEXO C- Discussão do artigo publicado

Os LRA apresentam particularidades próprias. No relato de caso apresentado, surgem diversas questões relevantes na apresentação clínica, prognóstico, diagnóstico e da abordagem terapêutica empregada.

O LB, é o segundo linfoma mais incidente em pacientes com AIDS. Apesar da implementação da TARV, sua incidência não declinou nos últimos anos. Em geral, por um mecanismo ainda desconhecido, o LB é encontrado em pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ elevado (>200cél/mm³), ocorrendo raramente em pacientes com valores inferiores a 50cél/mm³ como observado no caso. Em alguns estudos, a baixa contagem de células T CD4⁺ em pacientes com LRA, confere um pior desfecho clínico, com alta taxa de mortalidade relacionada a infecção grave. Além disso, baseado no escore do IPI, a paciente foi estratificada como alto risco (estadiamento IV, ECOG PS >2, acometimento de locais extranodais>1 e LDH aumentada), corroborando para um prognóstico desfavorável.

O LB, apresenta-se na maioria dos casos como doença disseminada e com predileção de sítios extranodais, como presenciado na paciente. O acometimento da região orbital é rara no LB-HIV, sendo observada nos LB endêmicos em crianças da África Equatorial e da Papua Nova Guiné. Casos de acometimento orbital bilateral em LB-HIV, não foram descritos na literatura. É considerado uma emergência oncológica pelo rápido crescimento da doença, como pôde ser observado clinicamente nas regiões orbitais da paciente no período de 20 dias. A infiltração da medula óssea pelas células neoplásicas, que também é frequente, não correspondeu a situação da paciente.

Morfologicamente, o LB é composto por uma proliferação difusa de linfócitos B neoplásicos de tamanho médio, com um padrão de crescimento difuso e com várias figuras mitóticas visíveis. Esse padrão de células é interrompido por numerosos histiócitos fagocitando restos celulares apoptóticos que dão a percepção de pequenos pontos de luz no céu escuro, tipicamente aparentando um "céu estrelado". Entretanto, esse padrão morfológico embora característico, não é específico e pode ser observado em outros linfomas de crescimento rápido. O índice

de proliferação celular avaliado pela marcação imunoistoquímica do KI-67, é elevado e próximo de 100%. Este alto índice não é exclusivo do LB, porém, são poucos os linfomas que apresentam um índice de Ki67 >90%, podendo ser observado em alguns casos de LDGCB e LP. O estudo imunofenotípico, inclui os antígenos de superfície específicos da célula B, como o CD20, e de células oriundas do centro germinativo (células positivas para o CD10). De uma perspectiva genética, apresenta rearranjos do gene MYC, em 90%-100% dos casos, e pode ser detectado através de hibridização "in situ" por fluorescência-FISH.¹³⁶ A análise por microarranjo de perfis de expressão genética do LB, é uma ferramenta importante no diagnóstico diferencial com outros LNH que também exibam mutação em MYC. A presença de translocações envolvendo Bcl2 ou Bcl6 exclui o diagnóstico do LB.^{137,138} O diagnóstico do LB neste caso, foi sugerido pelos quadros morfológicos e imunohistoquímicos.

As recomendações atuais de tratamento dos LB relacionados à AIDS, são as de utilizar os mesmos protocolos terapêuticos empregados nos pacientes soronegativos, em combinação com a TARV, apesar de interações medicamentosas potenciais. A paciente apresentava diagnóstico de HIV-AIDS desde 2003, com dificuldade de adesão aos vários tratamentos com ARVs. No momento da internação vinha em uso de ITRNs (TDF, 3TC) e de IPs (ATV/r). Destaca-se que o ATV/r pode apresentar interações farmacológicas com vários quimioterápicos frequentemente utilizados neste contexto. O tratamento do LB, inclui regimes mais intensos, associados ou não a imunoterapia. Esses regimes podem no entanto, levar a ocorrência de processos infecciosos mais graves. Da mesma forma, o rituximabe em combinação com a quimioterapia, pode aumentar o risco de morte por infecção, em especial em pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺<50cél/mm³. Preferiu-se neste caso, iniciar o tratamento com o regime EPOCH, projetado para preservar a eficácia do tratamento, com redução da toxicidade, excluindo-se a combinação com o rituximabe.⁹⁴

O suporte clínico de rotina para os pacientes com LB-HIV, inclui a profilaxia para a síndrome de lise tumoral e infecções oportunistas, especialmente para *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas e Complexo *Mycobacterium Avium* (este último, se contagem das células T CD4⁺<50cél/mm³), além do uso do G-CSF. Após o início do tratamento da paciente com o regime EPOCH, profilaxia anti-herpética,

também foi adicionada. Apesar dos cuidados de suporte, a paciente evoluiu com desfecho desfavorável.

Este relato de caso, ilustra que mesmo após a introdução da TARV, os LRA, em especial o LB, podem seguir um curso agressivo, com mau prognóstico e evolução para o óbito rapidamente após o diagnóstico. O acometimento orbital bilateral neste caso, provavelmente está relacionado com aspectos ainda pouco compreendidos da sua patogênese, e pode dever-se ao diferente estágio de maturação das células B no momento em que ocorreu a transformação maligna, e a relação potencial com o EBV. O uso do IP em combinação com a quimioterapia, pode ter ocasionado a grave mielossupressão. Embora em algumas séries descritas na literatura a sobrevida dos LRA tenham alcançado taxas semelhante aos dos pacientes soronegativos, fica evidente o prognóstico reservado, em especial em pacientes com doença avançada e com o grave comprometimento da imunidade.