



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA DO RIO DE JANEIRO – EMC

LUCAS DE CASTRO FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE PACIENTES COM LINFOMAS
INFECTADOS E NÃO INFECTADOS PELO HIV NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE.**

Rio de Janeiro

Mai de 2024

LUCAS DE CASTRO FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE PACIENTES COM LINFOMAS
INFECTADOS E NÃO INFECTADOS PELO HIV NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de médico no curso de
Medicina da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Orientador: Vitor Ribeiro Gomes de
Almeida Valviessa

Rio de Janeiro

Mai de 2024

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

D DE CASTRO FIGUEIREDO, LUCAS
ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE PACIENTES COM LINFOMAS
INFECTADOS E NÃO INFECTADOS PELO HIV NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE / LUCAS DE CASTRO
FIGUEIREDO. -- Rio de Janeiro, 2024.

81

Orientador: VITOR RIBEIRO GOMES DE ALMEIDA VALVIESSE.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Graduação
em Medicina, 2024.

1. linfoma. 2. HIV. 3. sobrevida. I. RIBEIRO GOMES DE
ALMEIDA VALVIESSE, VITOR, orient. II. Título.

LUCAS DE CASTRO FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE PACIENTES COM LINFOMAS
INFECTADOS E NÃO INFECTADOS PELO HIV NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de médico no curso de
Medicina da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

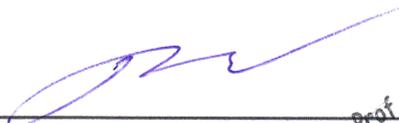
Orientador: Vitor Ribeiro Gomes de
Almeida Valvieste

Rio de Janeiro, 07 de maio de 2024

BANCA EXAMINADORA



Ana Clara Lopes Barbosa Ferreira (Membro 1 – Presidente)



Rogério Neves Motta (Membro 2)

Prof. Rogério Neves Motta
UNIRIO / EMC / HUGG
CRM: 52.54481-0
Mat.: 2209387



Gabriela Romito Oberlaender Sarlo (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, que nunca me deixou desamparado em momento algum, em especial à minha mãe Eliane e à minha irmã Thaís.

Agradeço aos meus amigos, que sempre me apoiaram, me suportaram e me aconselharam.

Agradeço à minha psicóloga Tainara, que semanalmente me escuta, me compreende e me orienta até eu encontrar uma luz em meio ao caos.

Agradeço ao professor Vitor Valviesso, por aceitar ser meu orientador e por toda a dedicação para a concretização desse trabalho, além da paciência para com minhas dúvidas e minhas falhas.

Agradeço à banca examinadora, pela disponibilidade e dedicação ao aceitarem avaliar esse trabalho.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo HIV aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de doenças malignas, particularmente linfomas, levando a uma morbimortalidade substancial entre os indivíduos HIV+. Os linfomas não-Hodgkin (LNH) representam as neoplasias malignas mais prevalentes nesta população, apresentando-se frequentemente de forma agressiva e necessitando de quimioterapia intensiva. No entanto, o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) melhorou significativamente o prognóstico, com a sobrevivência global se aproximando da dos pacientes HIV-. Embora a incidência de LNH associado ao HIV, particularmente linfomas de células B, tenha diminuído com a TARV, a ocorrência de linfoma de Hodgkin (LH) aumentou paradoxalmente. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo comparar o quadro clínico de pacientes com linfomas HIV+ e HIV- acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), avaliando perfil epidemiológico, fatores prognósticos da doença e possibilidades terapêuticas. **Métodos:** O estudo foi descritivo retrospectivo, analisando os prontuários de todos os pacientes com algum linfoma acompanhados no HUGG de 2012 a 2022. As variáveis analisadas foram sexo, cor, idade no diagnóstico do linfoma, tipo histológico do linfoma, estadiamento Ann Arbor, sorologia para HIV, controle da carga viral, esquema quimioterápico, desfecho e cálculo de sobrevida. **Resultados:** O grupo amostral HIV+ foi muito pequeno (19) comparado ao grupo amostral HIV- (106). Isto dificultou análise comparativa estatisticamente válida. A cor preta nos pacientes não-Hodgkin foi um fator de menor sobrevida. O sexo não teve relevância estatística na curva de sobrevida. A idade mais avançada foi fator de menor sobrevida nos linfomas não-Hodgkin. O tipo histológico não apresentou significância estatística na sobrevida dos pacientes com linfoma de Hodgkin, ao passo que, nos não-Hodgkin, as maiores sobrevidas se relacionaram aos tipos Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), Linfoma de Células T Periférico (PTCL) e Linfoma T Anaplásico, sem correlação literária. Os estadiamentos Ann Arbor mais iniciais, especialmente I e II, foram fator de maior sobrevida. Além disso, houve maior prevalência de estadiamentos mais avançados nos pacientes HIV+. A sorologia positiva para HIV, mesmo com bom controle de carga viral, foi fator de menor sobrevida para linfomas de Hodgkin, sem relevância estatística para os não-Hodgkin e corroborado pela literatura. O esquema quimioterápico semelhante a R-CHOP ou EPOCH foi fator de maior sobrevida nos linfomas não-Hodgkin, não havendo significância estatística entre quimioterapia e sobrevida em linfomas de Hodgkin. **Conclusão:** O grupo amostral HIV+ foi pequeno para se estabelecer uma comparação com correlações estatisticamente significativas. Entretanto, foi possível concluir que cor do paciente preto, idade mais avançada no diagnóstico do linfoma, tipo histológico do linfoma diferente de LDGCB, PTCL e Linfoma T Anaplásico, estadiamento mais tardio, sorologia positiva para HIV e esquemas quimioterápicos diferentes de R-CHOP ou EPOCH para LNH de células B podem ser fatores de menor sobrevida, a depender se o linfoma é de Hodgkin ou não-Hodgkin.

Palavras-chave: HIV, linfoma, Hodgkin, não-Hodgkin, Hematologia, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: HIV infection significantly increases the risk of developing malignant diseases, especially lymphomas, leading to substantial morbidity and mortality among HIV+ individuals. Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) represent the most prevalent malignant neoplasms in this population, often presenting aggressively and requiring intensive chemotherapy. However, the advent of highly active antiretroviral therapy (ART) has significantly improved the prognosis, with overall survival approaching that of HIV- patients. Although the incidence of HIV-associated NHL, particularly B-cell lymphomas, has decreased with ART, the occurrence of Hodgkin's lymphoma (HL) has paradoxically increased. **Objectives:** This study aimed to compare the clinical picture of patients with HIV+ and HIV- lymphomas followed at the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG), evaluating the epidemiological profile, prognostic factors of the disease and therapeutic possibilities. **Methods:** The study was retrospective descriptive, analyzing the medical records of all patients with any lymphoma followed at HUGG from 2012 to 2022. The variables highlighted were sex, color, age at diagnosis of lymphoma, histological type of lymphoma, Ann Arbor staging, serology for HIV, viral load control, chemotherapy regimen, stage and survival planning. **Results:** The HIV+ sample group was very small (19) compared to the HIV- sample group (106). This made statistically valid comparative analysis difficult. The black color in non-Hodgkin patients was a factor in lower survival. Sex had no statistical relevance in the survival curve. Older age was a factor in lower survival in non-Hodgkin lymphomas. The histological type did not show statistical significance in the survival of patients with Hodgkin's lymphoma, whereas, in non-Hodgkin's, the highest survival rates were related to the types Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) and Anaplastic T Lymphoma, without literary brilliance. The earliest Ann Arbor staging, especially I and II, was a factor in greater survival. Furthermore, there was a higher prevalence of more advanced staging in HIV+ patients. Positive HIV serology, even with good viral load control, was a factor in lower survival for Hodgkin's lymphomas, with no statistical relevance for non-Hodgkin's lymphomas and corroborated by the literature. The chemotherapy regimen similar to R-CHOP or EPOCH was a factor in greater survival in non-Hodgkin's lymphomas, with no statistical significance between chemotherapy and survival in Hodgkin's lymphomas. **Conclusion:** The HIV+ sample group was too small to establish a comparison with statistically significant correlations. However, it was possible to conclude that the patient's color being black, older age at diagnosis of lymphoma, histological type of lymphoma other than DLBCL, PTCL and Anaplastic T Lymphoma, later staging, positive serology for HIV and chemotherapy regimens other than R-CHOP or EPOCH for B-cell NHL may be a factor in shorter survival, depending on whether the lymphoma is Hodgkin's or non-Hodgkin's.

Keywords: HIV, lymphoma, Hodgkin, non-Hodgkin, Hematology, survival.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABVD.....	doxorubicina + bleomicina + vimblastina + dacarbazina
AIDS.....	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AVD.....	doxorubicina + vimblastina + dacarbazina
CHOP.....	ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona
EBER.....	RNA codificado do Epstein-Barr
EBNA.....	antígenos nucleares de Epstein-Barr
EBV.....	vírus Epstein-Barr
HBV.....	vírus da hepatite B
HCV.....	vírus da hepatite C
HIV.....	vírus da imunodeficiência humana
HUGG.....	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IP.....	Inibidor de protease
INI.....	Inibidor de integrase
ITNR.....	Inibidor de Transcriptase Reversa NÃO Análogo de Nucleosídeo
ITNR.....	Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
KSHV.....	herpes vírus do sarcoma de Kaposi
LB.....	Linfoma Burkitt
LDGCB.....	Linfoma Difuso de Grandes Células B
LH.....	Linfoma Hodgkin
LMP1.....	proteína latente de membrana 1
LNH.....	Linfoma Não-Hodgkin
R-CHOP.....	rituximabe + ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona
PBL.....	Linfoma plasmablastico
PCNSL.....	Linfoma primário de sistema nervoso central
PTCL.....	Linfoma de células T periférico
PV-HIV.....	pessoa vivendo com HIV
RS.....	célula de Reed Sternberg
SNC.....	sistema nervoso central
TARV.....	Terapia antirretroviral
TGI.....	trato gastrointestinal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema ilustrativo do método de seleção dos prontuários.....	28
Figura 2: Distribuição de pacientes com HIV controlado e não controlado nos linfomas de Hodgkin.....	29
Figura 3: Distribuição de cor em pacientes com linfoma de Hodgkin.....	29
Figura 4: Distribuição de cor em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.....	30
Figura 5: Distribuição de sexo em pacientes com linfoma de Hodgkin.	30
Figura 6: Distribuição de sexo conforme o diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.....	31
Figura 7: Distribuição de sexo por cada cor em pacientes com linfoma de Hodgkin.....	31
Figura 8: Idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.	32
Figura 9: Idade dos pacientes HIV+ no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.....	32
Figura 10: Sobrevida em meses comparada à idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.....	33
Figura 11: Distribuição de tipos histológicos de linfoma de Hodgkin. “SEM” significa ausência da informação no prontuário.....	34
Figura 12: Distribuição de diagnóstico de HIV em relação aos tipos histológicos nos linfomas de Hodgkin.	35
Figura 13: Distribuição de estadiamento por status de HIV controlado.	36
Figura 14: Distribuição de status pós-quimioterapia por cada esquema terapêutico nos linfomas de Hodgkin.	36
Figura 15: Distribuição de status pós-quimioterapia por controle viral bom ou mau em pacientes com linfoma de Hodgkin.....	37
Figura 16: Distribuição de status pós-quimioterapia por cada cor nos linfomas de Hodgkin.....	38
Figura 17: Curva de sobrevida em relação à cor no linfoma de Hodgkin.....	39
Figura 18: Curva de sobrevida em relação ao sexo no linfoma de Hodgkin. ...	39
Figura 19: Curva de sobrevida relacionada à idade no linfoma de Hodgkin. ...	40
Figura 20: Curva de sobrevida relacionada ao tipo histológico de linfoma de Hodgkin.....	41
Figura 21: Curva de sobrevida relacionada ao estadiamento dos linfomas de Hodgkin.....	43
Figura 22: Curva de sobrevida em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.....	44
Figura 23: Curva de sobrevida em relação ao controle de HIV nos linfomas de Hodgkin.....	45
Figura 24: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Esclerose Nodular em relação ao controle viral do HIV.	46
Figura 25: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Celularidade Mista em relação ao controle viral do HIV.	47

Figura 26: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Esclerose Nodular em relação à cor dos pacientes.	48
Figura 27: Distribuição de pacientes com HIV bem controlado e mau controlado nos linfomas não-Hodgkin.....	49
Figura 28: Distribuição de cor em pacientes com linfoma não-Hodgkin.....	50
Figura 29: Distribuição de cor em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas não-Hodgkin.....	50
Figura 30: Distribuição de sexo em pacientes com linfoma não-Hodgkin.	51
Figura 31: Distribuição de sexo conforme o diagnóstico de HIV nos linfomas não-Hodgkin.....	51
Figura 32: Distribuição de sexo por cada cor em pacientes com linfoma não-Hodgkin.....	52
Figura 33: Idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.....	52
Figura 34: Idade dos pacientes HIV+ no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.....	53
Figura 35: Sobrevida em meses comparada à idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.	54
Figura 36: Distribuição de tipos histológicos de linfoma não-Hodgkin.	55
Figura 37: Distribuição de diagnóstico de HIV em relação ao tipo histológico nos linfomas não-Hodgkin.	56
Figura 38: Distribuição de estadiamento por status de controle viral do HIV nos linfomas não-Hodgkin.	57
Figura 39: Distribuição de status pós-quimioterapia por cada esquema terapêutico nos linfomas não-Hodgkin.	58
Figura 40: Distribuição de HIV com bom ou mau controle em relação ao status pós-quimioterapia nos pacientes com linfoma não-Hodgkin.....	59
Figura 41: Distribuição de status pós-quimioterapia por cada cor nos linfomas não-Hodgkin.....	60
Figura 42: Curva de sobrevida em relação à cor nos linfomas não-Hodgkin. ..	61
Figura 43: Curva de sobrevida em relação ao sexo nos linfomas não-Hodgkin.	62
Figura 44: Curva de sobrevivência em relação à idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.....	64
Figura 45: Curva de sobrevida em relação ao tipo histológico de linfoma não-Hodgkin.....	65
Figura 46: Curva de sobrevida em relação ao estadiamento de linfoma não-Hodgkin.....	67
Figura 47: Curva de sobrevida em relação ao controle viral do HIV no linfoma não-Hodgkin.....	68
Figura 48: Curva de sobrevida do LDGCB em relação ao controle viral do HIV.	69
Figura 49: Curva de sobrevida em relação à cor nos linfomas não-Hodgkin tipo LDGCB.	70
Figura 50: Tabela com as variáveis analisadas no estudo.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estatísticas descritivas da idade no diagnóstico do linfoma de Hodgkin.	33
Tabela 2: Estatísticas descritivas da sobrevida em meses nos linfomas de Hodgkin.....	34
Tabela 3: Médias e medianas da sobrevida em relação ao estadiamento nos linfomas de Hodgkin.....	42
Tabela 4: Médias e medianas da sobrevida em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.....	43
Tabela 5: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin.....	44
Tabela 6: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin tipo Esclerose Nodular.	45
Tabela 7: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin tipo Celularidade Mista.	46
Tabela 8: Médias e medianas da sobrevida em relação à cor nos linfomas de Hodgkin tipo Esclerose Nodular.	47
Tabela 9: Estatísticas descritivas da idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.....	53
Tabela 10: Estatísticas descritivas da sobrevida em meses nos linfomas não-Hodgkin.....	54
Tabela 11: Médias e medianas da sobrevida em relação à cor nos linfomas não-Hodgkin.....	60
Tabela 12: Médias e medianas da sobrevida em relação à idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.	63
Tabela 13: Médias e medianas da sobrevida em relação ao tipo histológico nos linfomas não-Hodgkin.	64
Tabela 14: Médias e medianas da sobrevida em relação ao estadiamento nos linfomas não-Hodgkin.	66
Tabela 15: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral de HIV nos linfomas não-Hodgkin.....	67
Tabela 16: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos LDGCB.....	68
Tabela 17: Médias e medianas da sobrevida em relação à cor nos LDGCB. ..	70

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	HIV.....	14
1.2	ONCOGÊNESE	15
1.2.1	EBV e carcinogênese	15
1.2.2	HIV e possível carcinogênese	15
1.2.3	Estímulo antigênico crônico	16
1.3	LINFOMA DE HODGKIN.....	17
1.4	LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B	18
1.5	LINFOMA PLASMABLÁSTICO	19
1.6	LINFOMA DE BURKITT	20
1.7	LINFOMA DE CÉLULAS T	20
1.8	QUADRO CLÍNICO GERAL	22
1.9	TRATAMENTO GERAL	23
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	24
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	24
3	MÉTODOS	25
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
3.3	VARIÁVEIS AVALIADAS	25
3.4	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
4	RESULTADOS	28
4.1	LINFOMA DE HODGKIN.....	28
4.2	LINFOMA NÃO-HODGKIN.....	49
5	DISCUSSÃO	72
6	CONCLUSÃO.....	77
7	REFERÊNCIAS	78
8	APÊNDICE A – Ficha de dados coletados nos prontuários	81

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta a probabilidade de um indivíduo desenvolver doenças malignas. No início da epidemia de AIDS, essas malignidades resultaram em significativa morbimortalidade da população HIV+. Os linfomas são as doenças mais comuns em pacientes com malignidades relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo os não-Hodgkin uma das primeiras manifestações da síndrome de imunodeficiência adquirida. Os linfomas de Hodgkin também participam da maior morbimortalidade nessa população. A maioria dos linfomas em pacientes HIV+ apresentam fenótipo de linfócito B, como Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e Linfoma de Hodgkin (LH). A presença do HIV no organismo aumenta 60 a 200 vezes o risco de o paciente desenvolver Linfoma não-Hodgkin (LNH) e 8 a 10 vezes o risco de desenvolver Linfoma de Hodgkin quando comparado à população geral HIV- (1-3).

Os linfomas não-Hodgkin são as malignidades mais frequentes e mais fatais dentre aquelas relacionadas ao HIV, apresentando curso clínico agressivo e, portanto, demandando quimioterapia intensiva. Todavia, após a implementação da Terapia Antirretroviral altamente ativa (TARV), o prognóstico dos pacientes HIV+ com linfomas vem melhorando notoriamente. A sobrevida geral desses pacientes está se aproximando daqueles com linfomas HIV-. Desde a introdução da TARV, o risco de desenvolver linfomas B vem diminuindo drasticamente nos pacientes HIV+ e os linfomas T neles vêm sendo menos frequentemente relatados (1-4). Anteriormente à TARV, o risco de o paciente HIV+ desenvolver linfoma não-Hodgkin era 60 a 200 vezes maior comparado à população geral não portadora do vírus (3). Com a implementação da TARV, o risco passou a ser 11 a 17 vezes maior, a depender do subtipo de linfoma (5). Apesar de seus benefícios, a TARV também pode trazer algumas questões adversas. Devido à recuperação de linfócitos TCD4, a TARV propicia o surgimento de um microambiente antiapoptótico ao redor da célula de Reed-Sternberg (RS), o que fortalece as vias de evasão imune e permite a manutenção e expansão das células tumorais, ou seja, um indivíduo HIV+ pode já apresentar a célula de Reed Sternberg (RS) antes da TARV e um linfoma de Hodgkin pode se apresentar nele como manifestação de uma Síndrome Inflamatória de

Reconstituição Imune (6). Essa é uma possível justificativa para a crescente incidência de linfomas de Hodgkin após a implantação da TARV, enquanto a maioria dos linfomas não-Hodgkin tiveram sua incidência reduzida (7).

1.1 HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) iniciou sua pandemia na década de 1980 e em 2019 contabilizava cerca de 38 milhões de pessoas vivendo com o vírus (PV-HIV) em todos os países. Apesar dos avanços científicos na efetividade da terapia antirretroviral (TARV) e no acompanhamento dos parâmetros virológicos, apenas dois terços da população infectada consegue acesso à medicação (8).

Perante a pandemia de HIV, a Organização das Nações Unidas estudou e estabeleceu uma meta para os países signatários chamada 90-90-90. Essa meta consiste em 90% das PV-HIV diagnosticadas de fato, 90% destas diagnosticadas estando em TARV e 90% destas em TARV atingindo carga viral indetectável. Em 2019, o panorama mundial era: 81% das PV-HIV diagnosticadas, 67% em TARV e 59% com carga viral indetectável. No Brasil, o panorama era 89% - 77% - 94% (9).

O tratamento da infecção pelo HIV está indicado para todos os pacientes com sorologia positiva. A terapia inicial recomendada é Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITNR) + Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITNR) + outra classe, ou seja, Inibidor de Transcriptase Reversa NÃO Análogo de Nucleosídeo (ITNNR) OU Inibidor de Protease (IP) OU Inibidor de Integrase (INI). No Brasil, o esquema preconizado para início de tratamento é ITNR + ITNR + INI, sendo composto respectivamente por Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir. A resposta terapêutica é alta e cerca de 80% dos pacientes com adesão regular conseguem atingir carga viral indetectável dentro do primeiro ano de tratamento (12).

Apesar do sucesso da TARV, pode haver falha virológica, principalmente em situações de má adesão, resistência viral adquirida, esquema terapêutico inadequado, interações medicamentosas e comorbidades. Nesses casos, a falha é

definida como carga viral detectável após 6 meses de início do esquema ou detectável após TARV prévia e período de carga indetectável (12).

1.2 ONCOGÊNESE

O principal processo fisiopatológico envolvido é a diminuição da imunovigilância causada pelo HIV e, conseqüentemente, infecção viral oncogênica (EBV, KSHV, HBV, HCV). Pode também ser compreendido por 3 pilares: a própria capacidade oncogênica do vírus associado, estimulação antigênica crônica pelo HIV e imunodeficiência com redução da imunovigilância (3).

1.2.1 EBV e carcinogênese

A proteína LMP1 tem funções pleotrópicas e induz a expressão de receptores de superfície (como CD23 e CD40), ativando e proliferando linfócitos B. Além disso, a proteína latente de membrana 1 (LMP1) ativa a proteína BCL-2 (antiapoptótica) (3). Os antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA) são expressos em todas as células B infectadas pelo EBV, afetando o ciclo celular e a transformação para linhagem celular linfoblastoide não maligna. Entretanto, as células de Burkitt expressam menos proteínas virais do que as células não malignas, sendo EBNA1 a proteína principal nas células tumorais (7).

1.2.2 HIV e possível carcinogênese

A proteína p17 (proteína de matriz do HIV) suprarregula as vias ERK 1 e 2 e infrarregula as vias AKT, os principais envolvidos na sinalização intracelular para ativação do fator de transcrição AP-1. Além disso, a isoforma truncada de p17 (p17 Δ 36), comparada à forma plena, inibe a fosfatase PTEN, resultando em aumento da fosforilação de AKT e conseqüente ativação da via de sinalização AKT, levando à proliferação de linfócitos B e à sua malignização (3). A p17 persiste no centro germinativo e tem efeitos pleotrópicos. A proteína TAT leva à superexpressão aberrante do gene codificador citidina deaminase induzida por ativação, enzima

necessária para a conversão de IgM para outras classes de imunoglobulina no centro germinativo de linfócitos B. A TAT injetada no linfócito B ativa a nuclease do gene codificador RAG1, causando dano ao DNA e translocação gênica de MYC para o centro do núcleo. Isso é relevante para Linfoma de Burkitt e LDGCB induzidos por MYC. TAT também causa produção de espécies reativas de oxigênio mitocondriais por ativação de NADPH e oxidases espermina (aumentando a permeabilidade mitocondrial). Além disso, TAT pode desregular os genes supressores de tumor pRb2/p130, aumentar a ativação da polimerase- β de reparo do DNA e aumentar os níveis de citocinas e a angiogênese, o que pode contribuir conjuntamente para o desenvolvimento do linfoma-HIV (7).

1.2.3 Estímulo antigênico crônico

As proteínas do HIV e a translocação microbiana no intestino estimulam persistentemente o sistema imune, assim como as citocinas produzidas no estado inflamatório geral da imunidade inata induzido pelo HIV (3). A infecção por HIV resulta em ativação crônica de linfócitos B tanto diretamente pelos *virions* de HIV que carregam CD40L e proteínas virais como gp120, p17 e TAT quanto indiretamente, pelo aumento da produção e da liberação de citocinas inflamatórias. Normalmente, apresentação de antígenos e ativação desencadeiam proliferação, maturação e hipermutação somática necessárias ao desenvolvimento de linfócitos B. Como esse processo é longe de ser eficiente, a maioria dos linfócitos B ativados se submetem à apoptose no centro germinativo, restando alguns linfócitos B realmente efetivos. No paciente HIV+, a desregulação imune e a deficiência de imunovigilância permitem a transformação de linfócito B ativado por outros agentes virais. A ativação crônica combinada com EBV induzem imortalização do linfócito B ativado e desregulação do microambiente imune local (inversão da taxa CD4:CD8 é um fenótipo de risco associado à disfunção imune, imunossenescência e inflamação crônica). No geral, as forças linfomagênicas no paciente HIV+ causam aparecimento da doença mais precocemente quando comparadas ao HIV- (15). A gp120 ativa o linfócito B e induz a troca de classe de IgM para IgG e IgA, como consequência da suprarregulação da AID, a enzima responsável pelo fenômeno. Além disso, os *virions* podem incorporar CD40L (expresso fisiologicamente por T ativado), que se liga ao CD40 de B, o estimula

cronicamente a liberar citocinas e o induz a produzir a AID, o que pode causar hipermutação somática nos genes da imunoglobulina e mutações oncogênicas em outros genes (23).

1.3 LINFOMA DE HODGKIN

O linfoma de Hodgkin em pacientes HIV é mais agressivo e costuma ter pior prognóstico, devido aos subtipos mais comuns (celularidade mista e depleção linfocitária), à coinfeção por EBV muito frequente e aos sintomas B. Muitos se apresentam em estágios mais avançados (III ou IV em 60 a 80% dos casos), com frequentes sintomas constitucionais, doença extranodal, baixo estado de performance e não é raro o envolvimento da medula óssea (7,13). As características clínicas e patológicas são diferentes dos não-HIV. Os linfomas de Hodgkin-HIV têm comportamento clínico peculiarmente agressivo, o que demanda estratégia terapêutica específica, piorando o prognóstico. O tecido tumoral tem uma proporção peculiarmente alta de célula RS infectada pelo EBV, expressando LMP1 e indicando o papel desse vírus na oncogênese (3). Pacientes com imunocomprometimento leve e aumento de TCD4 pela TARV têm maior risco de desenvolver o tipo esclerose nodular (3). Na era TARV, o paciente HIV+ parece ter mais risco de desenvolver linfoma de Hodgkin do que o HIV-. É postulado que o aumento de TCD4 pela TARV cria um microambiente antiapoptótico ao redor da célula de RS, o que sustenta as vias de evasão imune e permite manutenção e expansão das células tumorais. O linfoma de Hodgkin-HIV pode surgir como parte da Síndrome de Reconstituição Imune. A célula de RS pode já estar presente no HIV+ e a restauração imune parcial já manifesta o tumor. Isso sugere a existência de mecanismo de reconstituição imune para o surgimento de linfoma de Hodgkin-HIV (3). Esse é o único linfoma-HIV cuja incidência aumentou na era pós TARV, sendo a maior incidência de linfomas entre pacientes com contagem intermediária de TCD4 (225 – 249), com carga viral HIV indetectável, com infecção de longa duração (média de 13 anos) e expostos à TARV. A era TARV-combinada permitiu aumentar a sobrevida geral de 50 para 80%, com sobrevida de 75% em 5 anos. Ajustando estágio da doença e fatores socioeconômicos, as sobrevidas geral e livre de progressão são semelhantes nos HIV+ e nos HIV-. O tratamento padrão para esses pacientes é TARV-combinada otimizada e quimioterapia, porém, os HIV+ são menos prováveis de receber

quimioterapia (fatores de risco incluem cor de pele preta, falta de garantia de saúde e localidade de alta pobreza) e têm alta mortalidade devido a outros fatores do HIV (15). O prognóstico do linfoma de Hodgkin costuma ser pior no HIV+, mas, tem melhorado muito com a associação da quimioterapia à TARV (13).

1.4 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é muito parecido entre pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos, exceto pelo fato de infecção por EBV ser mais comum nos últimos. Esse tipo de linfoma pode envolver o sistema nervoso central (SNC). O quadro clínico é parecido com o de imunocompetentes, podendo haver acometimento extranodal e os sintomas costumam ser secundários à massa tumoral de rápido crescimento (13). O LDGCB-HIV é marcadamente mais angiogênico do que o LDGCB isolado, podendo o EBV contribuir para a angiogênese. Estão em estudo terapias com alvo antiangiogênico (bevacizumabe – anti-VEGF) (3). Ele surge em pacientes mais velhos, perto dos 70 anos, como uma massa tumoral de crescimento rápido envolvendo linfonodos em 60% dos casos e/ou vários sítios extranodais (TGI, osso, testículo, baço, tonsila, glândula salivar, tireoide, fígado, rim e suprarenais). Metade dos casos (HIV+ e HIV- somados) se apresentam em estágio I ou II com ou sem sintomas B. Nos HIV+, é mais provável acometimento extranodal, incluindo SNC, TGI, medula óssea e fígado. No LDGCB-HIV, o linfoma se apresenta mais frequentemente nos estágios III e IV e é 10 vezes mais provavelmente associado à coinfeção pelo EBV comparado à população geral (30% *versus* 3%). Com o início da TARV, sua incidência diminuiu. Embora a era TARV aproxime o desfecho dos HIV+ aos dos HIV-, os HIV+ ainda tendem a se apresentar com doença em estágio avançado e menor estado de performance. O linfoma primário de sistema nervoso central (PCNSL) é um tipo específico de Difuso de Grandes Células B que merece atenção nos linfomas-HIV. Esse tipo aparece em imunossupressão grave e prolongada (mais de 90% dos HIV+ com TCD4 < 200 e, destes, 60 a 70% com TCD4 < 50), tende a apresentar morfologia imunoblástica, é quase universalmente EBV+ e tem curso clínico agressivo. É frequentemente um preditor de morte. Muitos pacientes morrem dentro de meses (média de 3 a 4 meses) após o diagnóstico, devido a infecções oportunistas. O tratamento, embora ainda não esteja padronizado, inclui

radioterapia do cérebro inteiro, metotrexato intratecal e início ou otimização da TARV. Felizmente, sua incidência diminuiu drasticamente dentro da era TARV (15).

1.5 LINFOMA PLASMABLÁSTICO

O linfoma plasmablástico (PBL) é um LNH de alto grau mais frequente em adultos, com idade média de 50 anos. Ocorre quase exclusivamente nos pacientes HIV+, mas, também pode ocorrer em outras imunodeficiências. Contam 2% dos linfomas-HIV e menos de 0,1% dos linfomas na população geral. Em ambos os grupos, ele predomina no sexo masculino, apresenta-se em estágio avançado e apresenta curso clínico agressivo. PBL-HIV se desenvolve em idades mais jovens (média de 40 anos) em relação à população geral (média de 60 anos) e frequentemente surge na cavidade oral (15). PBL é um LNH de alto grau que surge de células B pós-centro germinativo. Muito frequentemente acomete cavidade oral, mas pode acometer também ossos, TGI, cavidade nasal, órbitas e tecidos moles. Acometimento nodal é raro em pacientes HIV+ (3,13). A patogênese não é bem definida, mas, acredita-se que surjam linfócitos B quase totalmente diferenciados, cujo desenvolvimento é corrompido por combinação de rearranjo de MYC, perda da p53, coinfeção por EBV e imunodeficiência (15). Muitos pacientes se apresentam com doença avançada e Índice Prognóstico Internacional (pontuação IPI) alto. O diagnóstico é difícil, porque apresenta características sobrepostas a outras entidades patológicas, é raro e apresenta amplo espectro morfológico, entretanto, as células tumorais têm um padrão difuso, apagamento de sítios nodais e extranodais e macrófagos tingidos formando o aspecto de céu estrelado. No paciente HIV+, o mais comum são imunoblastos proeminentes, compostos de núcleo central redondo ou oval, nucléolo proeminente e citoplasma abundante. Nos pacientes não-HIV, a diferenciação costuma ser plasmocítica (núcleo grande, excêntrico, halo perinuclear, citoplasma basofílico) em outros sítios nodais e extranodais. O prognóstico costuma ser bem ruim, com morte no primeiro ano de diagnóstico independentemente do estado do HIV, e os principais preditores do prognóstico são pontuação IPI e rearranjo do gene MYC (13,15). Não existe tratamento padronizado para PBL. Fatores de prognóstico favorável incluem estágio inicial, boa resposta à quimioterapia, idade < 60 anos, localização oral e ausência de rearranjos de MYC/IgH. Os contrários são fatores

de pior prognóstico. No geral, o prognóstico não mudou na era pós-TARV, mas, há relatos de regressão espontânea do PBL após início da TARV (15).

1.6 LINFOMA DE BURKITT

O linfoma de Burkitt é uma neoplasia de célula B agressiva, de alto grau. Os subtipos clínicos envolvem endêmico, esporádico e HIV-associado. Comparados aos esporádicos, os HIV+ são mais frequentemente associados ao EBV e possuem acometimento extranodal. O linfoma de Burkitt tende a se apresentar precocemente no curso da infecção por HIV e se apresenta mais frequentemente em pacientes mais jovens com contagem intermediária de TCD4 (225 - 249). Curiosamente, esse linfoma não está associado a outras formas de imunossupressão, o que sugere um papel importante do HIV em sua linfomagenese. A infecção por EBV pode contribuir para a linfomagenese, mas, no linfoma de Burkitt, não é necessária. A proteína Tat do HIV facilita a realocização do gene c-MYC adjacente a 1 dos 3 genes parceiros, aumentando a probabilidade de translocação (a separação dos genes previne a translocação). Além disso, ela pode interagir com RBL2/p130 (controlador primário da transição G0 para G1 do ciclo celular), inibindo o controle fisiológico da progressão do ciclo celular. O gene c-MYC superexpresso combinado à disfunção de RB2/p130 agem sinergicamente para desenvolver linfoma de Burkitt. Pode se apresentar como doença nodal ou extranodal no abdome e tem maior frequência de envolvimento da medula óssea. Sinais e sintomas incluem dor abdominal, obstrução intestinal, icterícia ou sangramento gastrointestinal. No momento da primeira consulta, o tumor costuma se apresentar grande e pode já estar disseminado devido à perda da imunovigilância (13,15). Na era pré-TARV, o prognóstico de linfoma de Burkitt era sombrio. Muitos pacientes recebiam doses inadequadas de quimioterapia devido ao alto grau de imunossupressão e intolerância ao tratamento. Na era TARV, o controle da carga viral permitiu que a sobrevida melhorasse notavelmente para 85% em 1 ano (15).

1.7 LINFOMA DE CÉLULAS T

O linfoma T periférico-HIV (PTCL-HIV) é um tipo de LNH e compreende um grupo heterogêneo de neoplasias agressivas. Sua incidência aumenta 15 vezes

quando é associado ao HIV. A probabilidade de um paciente HIV+ desenvolver linfoma T, ou seja, não-Hodgkin, é 1,4 a 3%. O risco de desenvolver linfoma T é 24 vezes maior no HIV+ do que na população geral (2,22). Entretanto, o PTCL-HIV permanece uma doença extremamente rara. Ele é mais comum do que o linfoma anaplásico de grandes células (ALCL). O linfoma periférico de células T não especificado (PTCL-NOS) é o subtipo mais frequentemente relatado, seguido por linfoma anaplásico de grandes células (ALCL), linfoma NK/T e linfoma T angioimunoblástico (AITL) (2). A idade média de apresentação é 38 anos (sendo mais de 90% abaixo de 60 anos), preferência pelo sexo masculino (4:1) e pelas etnias caucasiana, hispânica e preta. O sítio primário mais comum é frequentemente extranodal, como medula óssea, cabeça e pescoço, pulmão, TGI, pele e SNC (apenas 17% tiveram acometimento exclusivamente nodal no momento da apresentação). A maioria dos casos apresenta sintomas B (66% dos casos), estágio avançado (75% nos estágios III ou IV), TCD4 baixa (71% com TCD4 < 200), alta carga viral HIV (média de 343.787 cópias/mL), tempo médio de detecção do HIV até diagnóstico de PTCL de 55 meses e 25% dos casos estão em TARV no momento do diagnóstico de PTCL, com síndrome hemofagocítica muito mais associada do que nos linfomas B-HIV (18,22). Coinfecção pelo EBV é relatado em 78% dos casos de PTCL-HIV, incluindo linfoma T cutâneo. O papel do EBV na linfomagenese do PTCL-HIV e sua implicação prognóstica ainda não estão elucidados (2). Nos linfomas NK/T-HIV, a positividade de EBV é virtualmente 100% nas células tumorais. No PTCL-NOS, a positividade para EBV pode chegar a 60-70% (18). O diagnóstico é feito por biópsia do sítio envolvido revelando coloração positiva para antígenos T e ausência de antígenos B. Os principais tratamentos envolvem TARV e regimes de CHOP ou semelhantes, apesar de o prognóstico geralmente ser ruim quando há infecção por HIV. O transplante de medula óssea é uma possibilidade que deve ser considerada na primeira remissão. Muitos pacientes do estudo morreram dentro de 12 meses do diagnóstico, sendo a principal causa de morte a progressão do linfoma (18). A sobrevida geral média varia de 6 a 12 meses. A sobrevida geral de 5 anos é, em média, 32%. Indicadores de pior prognóstico são TCD4 < 200, pontuação ECOG \geq 2, estágio avançado, expressão citotóxica celular (granzima B+) e infecção por EBV (RNA codificado de Epstein-Barr+). A maioria (63%) dos casos PTCL-HIV morrem pela progressão da doença. O uso da TARV tem mostrado melhoras nos indicadores prognósticos (2,22). O único fator prognóstico associado à sobrevida prolongada, estatisticamente aceitável em análise univariada,

foi atingir a remissão completa após a terapia de primeira linha. Na era pré-TARV, o risco do HIV+ desenvolver linfoma T era 15 vezes maior do que o da população geral. As melhoras na TARV e nos regimes de quimioterapia permitiram aumento da sobrevida de muitos pacientes com LNH de células B-HIV na era TARV, mas, essa melhora de sobrevida não foi observada no PTCL, devendo o fenótipo T ser considerado fator prognóstico adverso em pacientes LNH-HIV. Apesar da TARV adequadamente administrada, do controle da carga viral HIV e da quimioterapia concomitantes, o prognóstico continua sendo ruim com sobrevida geral média de menos de 1 ano. A terapia padrão ainda não é promissora e a quimioterapia muito intensiva pode piorar o desfecho com maior taxa de toxicidade (18).

1.8 QUADRO CLÍNICO GERAL

O quadro clínico dos linfomas no contexto do HIV fornece uma primeira perspectiva comparativa entre pacientes HIV+ e HIV-. O Linfoma Difuso de Grandes Células B é clinicamente muito parecido entre ambos os grupos, exceto pelo fato de ser frequentemente relacionado à coinfeção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) nos pacientes HIV+ (13). A semelhança clínica entre os grupos também ocorre nos linfomas de Burkitt, porém, quanto à morfologia, os pacientes HIV+ apresentam características de diferenciação plasmacitoide (pleomorfismo no tamanho e no formato nuclear, citoplasma excêntrico abundante e núcleo com nucléolo central proeminente). Curiosamente, o Linfoma de Burkitt plasmacitoide é visto quase exclusivamente em pacientes HIV+ (14). O Linfoma de Hodgkin é mais agressivo nos pacientes HIV+ e costuma apresentar pior prognóstico, devido aos subtipos mais frequentes nesse grupo (celularidade mista e depleção linfocitária), à coinfeção pelo EBV e aos frequentes sintomas B. Além disso, esse grupo costuma se apresentar com a doença em estágio IV de Ann Arbor e acometimento extranodal mais frequentemente do que os pacientes HIV- (13). Na população geral, o subtipo mais comum de Linfoma de Hodgkin é esclerose nodular (15). Linfoma Plasmablastico (LPB) ocorre quase exclusivamente em pacientes HIV+, com acometimento oral frequente e raro acometimento nodal, porém, ocorre também em pacientes HIV-, mais frequentemente em sítios extraorais (16). Além disso, esse último linfoma acomete homens jovens mais no grupo HIV+, sendo o prognóstico aparentemente melhor nesse grupo (12). Dentre os linfomas T, o Linfoma T Angioimunoblástico (LTAI) está

entre os subtipos mais comuns de Linfoma de Célula T Periférico (PTCL) na população geral, porém, são raros os achados literários no grupo HIV+ (18).

1.9 TRATAMENTO GERAL

O tratamento de primeira linha para qualquer linfoma envolverá regimes de quimioterapia. Dependendo do tipo de linfoma a ser tratado, pode-se adicionar imunoterapia, como rituximabe para tratar linfomas de células B. Porém, essa imunoterapia, aplicável em pacientes HIV-, tem suas ressalvas no grupo HIV+. Devido à imunossupressão já induzida pelo vírus, a adição de agentes anti-CD20 intensifica o prejuízo à imunidade humoral, aumentando o risco de o paciente HIV+ morrer de causas infecciosas. Por isso, o uso de rituximabe para tratamento de linfomas B em pacientes com contagem de TCD4 menor que 100 células/mm³ deve ser cauteloso e adicionado de profilaxia antibiótica e antifúngica (19). Esse exemplo de tratamento ilustra a necessidade de se entender a peculiaridade clínica dos linfomas em cada grupo (HIV+ e HIV-). Sendo assim, este trabalho avaliará a evolução clínica dos pacientes portadores dos cinco tipos de linfomas mencionados, tanto HIV+ quanto HIV-, atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Rio de Janeiro), discutindo as possibilidades terapêuticas cabíveis para cada grupo dentro da realidade da saúde pública brasileira.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário desse trabalho foi comparar o quadro clínico e a evolução dos pacientes portadores de doenças linfoproliferativas entre os que portam também o vírus HIV e os que não portam o vírus. Todos esses pacientes foram acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG, Rio de Janeiro).

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário desse trabalho foi avaliar os fatores prognósticos da doença linfoproliferativa em cada grupo de pacientes, avaliar a adesão ao tratamento da doença linfoproliferativa e do HIV em ambos os grupos e, por fim, discutir possibilidades terapêuticas para cada grupo.

3 MÉTODOS

O estudo realizado teve caráter retrospectivo e descritivo. Foram analisados os prontuários dos pacientes diagnosticados com alguma doença linfoproliferativa atendidos no HUGG no período de 2012 a 2022.

Os artigos utilizados para referenciar esse estudo também estavam dentro desse recorte temporal. Quando necessários para discussão, foram incluídos artigos ligeiramente aquém do recorte.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os prontuários médicos de pacientes maiores de 18 anos, com alguma doença linfoproliferativa diagnosticada via histopatologia e imunohistoquímica e com diagnóstico de HIV certamente positivo ou certamente negativo.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que não seguiram o acompanhamento no HUGG, os que foram apenas diagnosticados e não foram tratados e também aqueles cujos prontuários estavam incompletos, pois, nessa situação, haveria carência das variáveis pesquisadas.

Foram excluídos os pacientes com diagnósticos diferentes de linfoma, pois a população amostral linfoproliferativa é predominada por linfomas, o que ajuda a aumentar o tamanho amostral para análises estatísticas. Além disso, foram excluídos aqueles com diagnóstico de linfoma folicular, linfoma da zona do manto, linfoma da zona marginal e linfoma não especificado, pois no HUGG não há casos desses diagnósticos concomitantes ao HIV, o que impossibilita análise comparativa.

3.3 VARIÁVEIS AVALIADAS

As variáveis analisadas foram sexo, cor, idade, tipo histológico da doença linfoproliferativa, estadiamento Ann Arbor, positividade ou não de HIV, carga viral do

HIV no momento do diagnóstico da doença linfoproliferativa, controle ou não do HIV baseado na carga viral, esquema de tratamento instituído para a doença linfoproliferativa (coletados conforme a ficha descrita no Apêndice A), cálculo de sobrevida a partir do diagnóstico da doença linfoproliferativa e desfecho (remissão completa, remissão parcial, progressão de doença, abandono ou óbito). As estatísticas descritivas foram calculadas e ilustradas por meio do Excel[®]. O valor da sobrevida em meses foi calculado pela função DATADIF, do Excel[®], considerando a data de diagnóstico do linfoma e a data limite de 08/03/2024, optando pelo resultado em dias e depois pela divisão do valor por 30, para se obter o valor em meses de maneira mais exata. Após o cálculo da sobrevida, os valores obtidos foram inseridos no SPSS[®] para moldagem da curva de sobrevida relacionada a cada variável descrita, seguindo a função de sobrevivência de Kaplan-Meier. Após a confecção da base de dados no SPSS, utilizaram-se as ferramentas “Analisar – Sobrevivência – Kaplan-Meier”. O “tempo” selecionado foi a sobrevida calculada em meses no Excel[®], o “*status*” foi o desfecho de cada paciente (remissão completa, remissão parcial, progressão de doença, abandono ou óbito) e o “fator” foi cada variável que se desejou analisar (cor, sexo, idade no diagnóstico de linfoma, tipo histológico, estadiamento, diagnóstico de HIV e controle do HIV baseado na carga viral. Para análises mais detalhadas dentro de uma variável, montou-se no SPSS[®] uma base de dados semelhante à base original, contendo apenas os valores referentes àquela variável. Por exemplo: análise da sobrevida entre pacientes HIV+ e HIV- dentro apenas de um determinado tipo histológico, seguindo o mesmo passo a passo descrito acima. Nesse caso, o tipo histológico deixou temporariamente de ser uma variável para ceder lugar a outras variáveis no gráfico de sobrevida. Os resultados selecionados foram apenas os que tiveram significância estatística (p -valor < 0,05). Alguns resultados que não foram estatisticamente significativos foram selecionados para pequenas discussões pontuais.

3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho seguiu as orientações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/1996 e de suas resoluções complementares, bem como as orientações do Código de Ética Médica de 1988, em seus artigos 122 e 130. O projeto foi submetido

ao Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do HUGG e à Plataforma Brasil, com a solicitação de isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista que o estudo foi retrospectivo e consistiu, basicamente, em análise de prontuários, sem qualquer contato com o paciente. Os resultados da pesquisa foram expressos em forma de estatísticas, sem qualquer identificação pessoal, no intuito de salvaguardar a privacidade dos pacientes cujos prontuários foram incluídos.

4 RESULTADOS

Para melhor análise dos resultados, os grupos foram divididos em Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não Hodgkin. Após aplicação dos critérios de inclusão, foram obtidos 475 prontuários de paciente com doença linfoproliferativa. Após aplicação dos critérios de exclusão, restaram 72 prontuários com Linfoma Não Hodgkin e 53 de pacientes com Linfoma de Hodgkin, totalizando 125 prontuários.

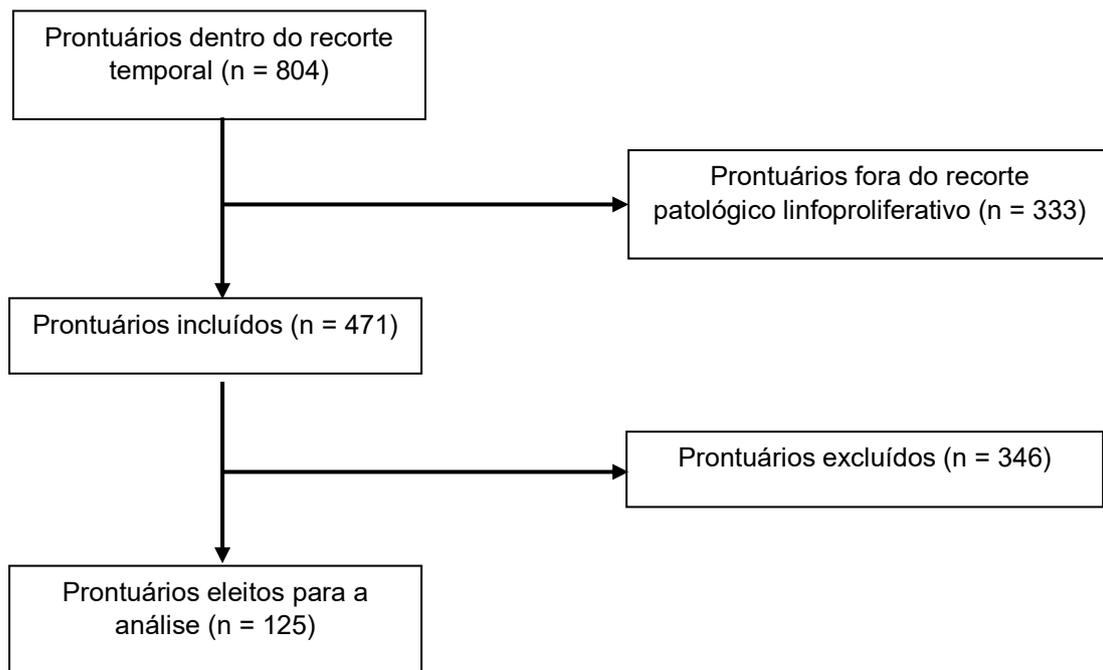


Figura 1: Esquema ilustrativo do método de seleção dos prontuários.

4.1 LINFOMA DE HODGKIN

Dentre os prontuários com Linfoma de Hodgkin, as variáveis analisadas se comportaram da seguinte maneira:

- Quanto à sorologia para HIV e seu controle, 84,91% eram HIV- e 15,09% eram HIV+. Destes, todos tinham HIV controlado;

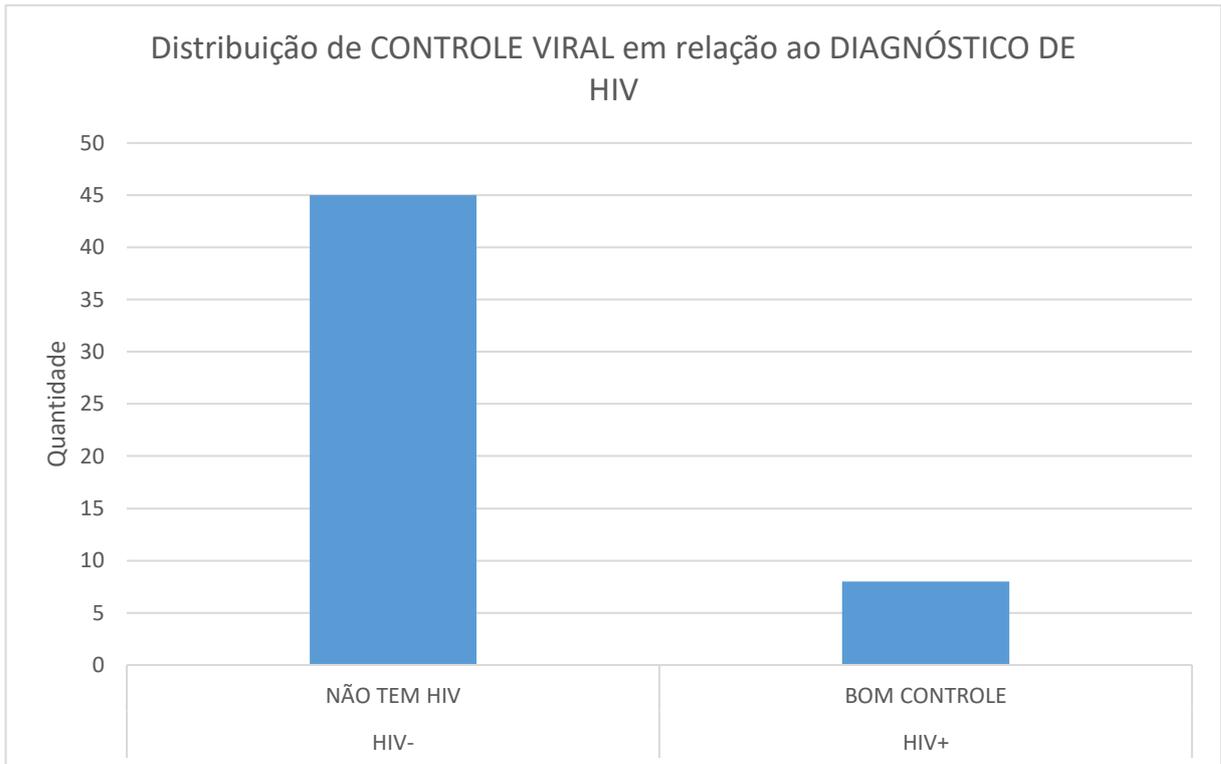


Figura 2: Distribuição de pacientes com HIV controlado e não controlado nos linfomas de Hodgkin.

- Na variável cor, houve 30,19% de brancos, 41,51% de pardos, 20,75% de pretos e 7,55% sem cor registrada em prontuário;

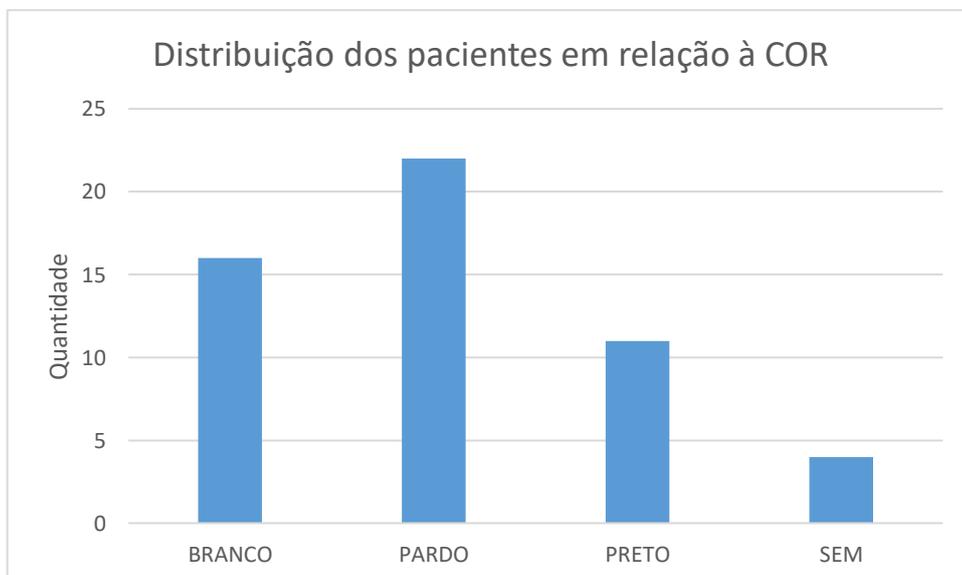


Figura 3: Distribuição de cor em pacientes com linfoma de Hodgkin.

- Quando se analisa a cor nos grupos HIV+ e HIV-, percebem-se 33,33% de brancos, 42,22% de pardos, 17,78% de pretos e 6,67% sem cor registrada em prontuário no grupo HIV-. Simultaneamente, no grupo HIV+, percebem-se 12,5% de brancos, 37,5% de pardos, 37,5% de pretos e 12,5% sem cor registrada em prontuário;

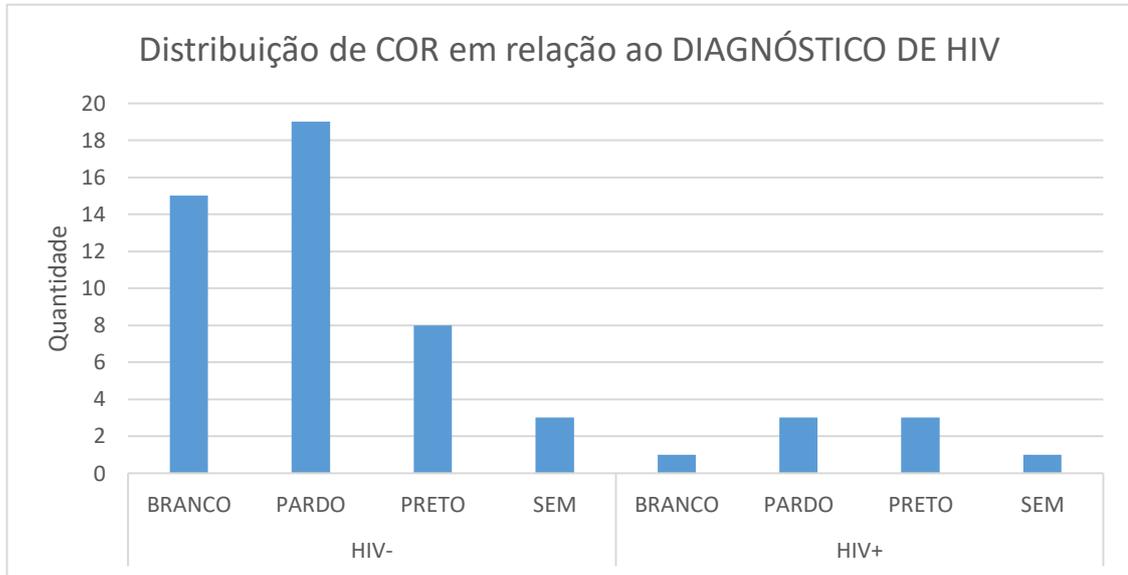


Figura 4: Distribuição de cor em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.

- Na variável sexo, houve 49,06% mulheres e 50,94% homens;

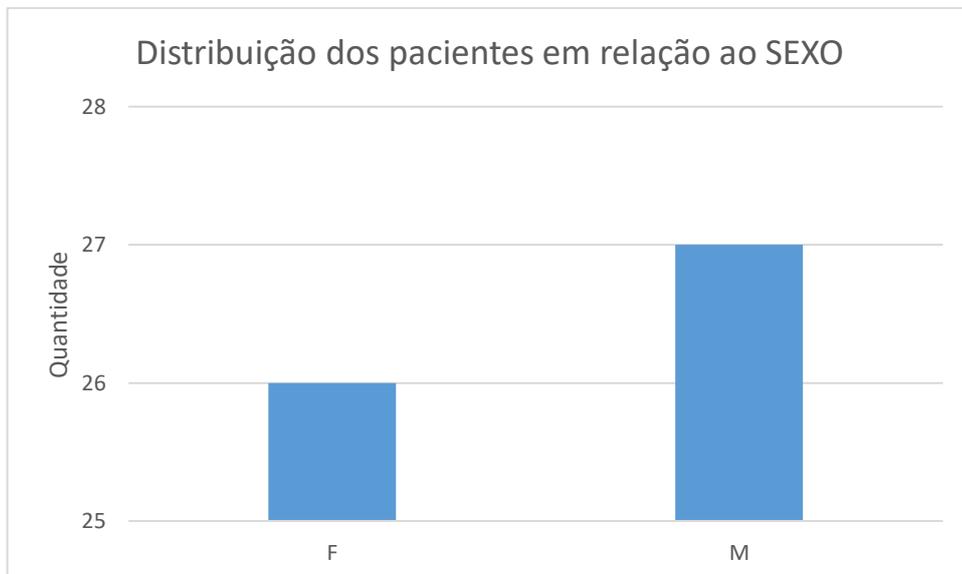


Figura 5: Distribuição de sexo em pacientes com linfoma de Hodgkin.

- A variável sexo em relação ao diagnóstico de HIV revelou presença de 53,33% de mulheres e 46,67% de homens nos HIV-, ao passo que havia 25% de mulheres e 75% de homens nos HIV+;

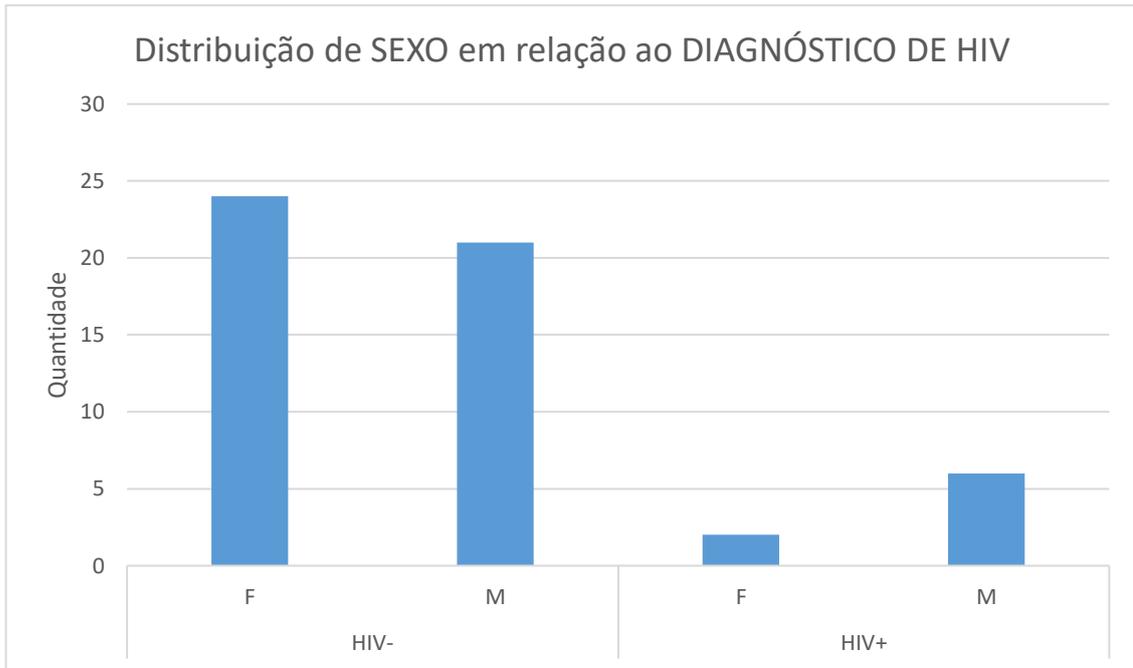


Figura 6: Distribuição de sexo conforme o diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.

- Houve 62,5% de mulheres brancas, 37,5% de homens brancos, 50% de homens pardos e 50% de mulheres pardas, 45,45% de mulheres pretas e 54,54% de homens pardos e todos os pacientes sem cor registrada em prontuário eram homens;

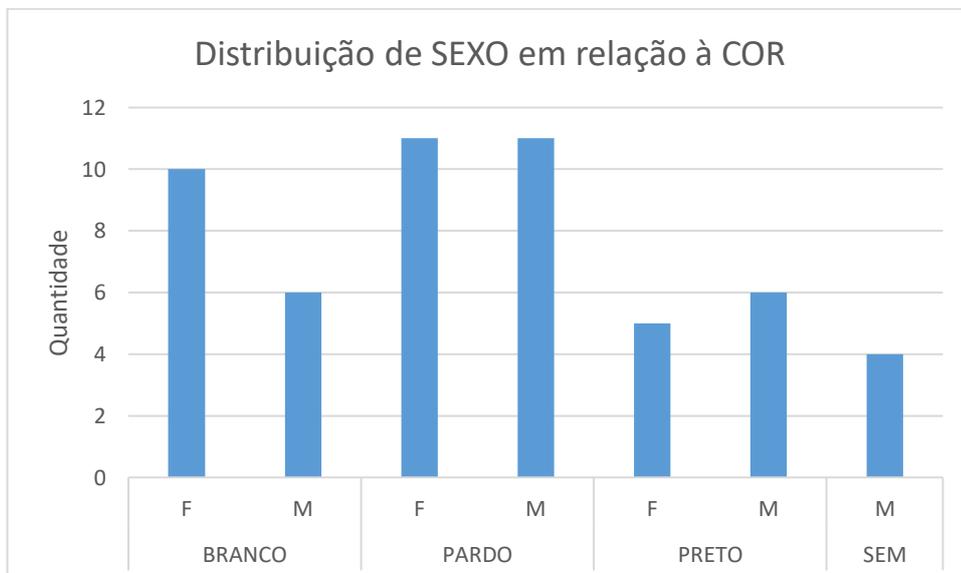


Figura 7: Distribuição de sexo por cada cor em pacientes com linfoma de Hodgkin.

- Na variável idade no momento do diagnóstico de linfoma, percebe-se maior concentração na faixa etária de 18 a 33 anos, com distribuição de 52,83% de

18 a 33 anos, 22,64% de 33 a 48 anos, 16,98% de 48 a 63 anos e 7,55% de 63 a 78 anos;

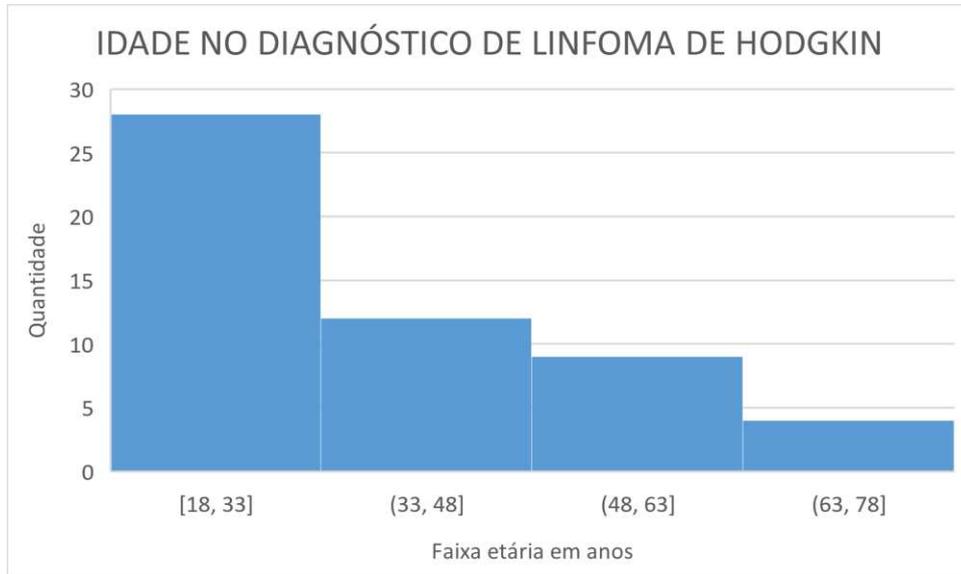


Figura 8: Idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

- Nos pacientes HIV+, houve 75% de pacientes entre 27 e 53 anos e 25% de pacientes entre 53 e 79 anos;

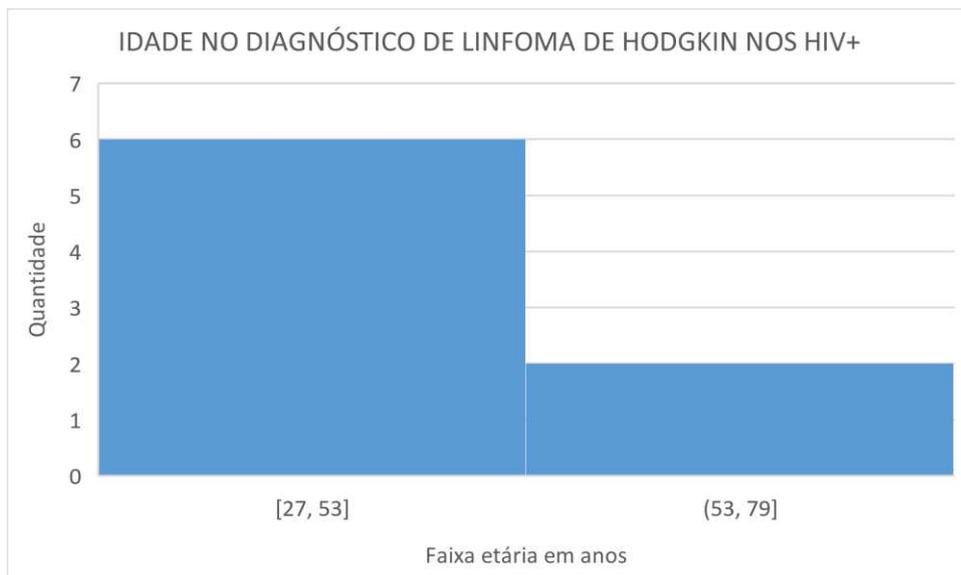


Figura 9: Idade dos pacientes HIV+ no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

- As estatísticas descritivas revelam média de 37,77 anos, mediana de 32 anos, moda de 32 anos, com desvio padrão de 15,782;

Estatísticas

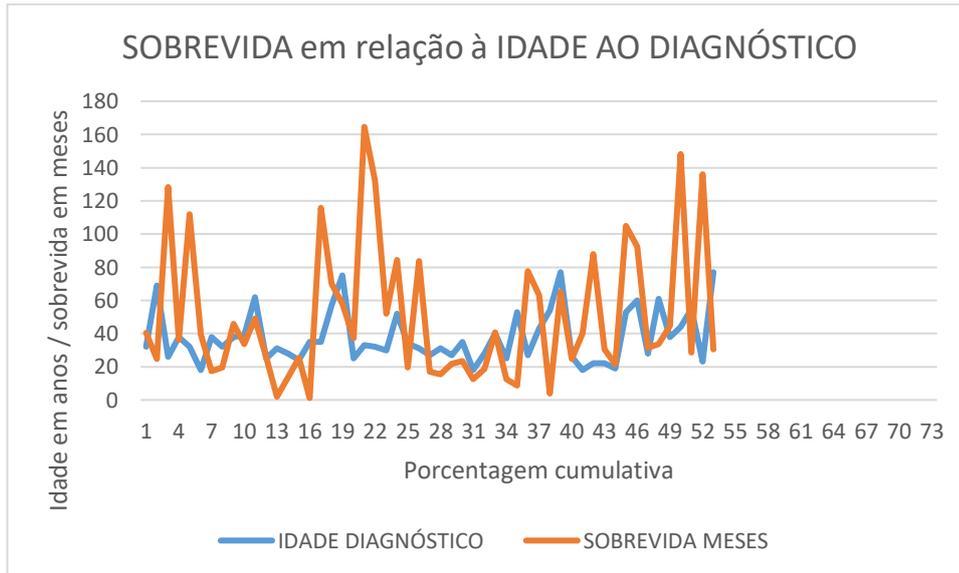
Idade no diagnóstico de linfoma

N	Válido	53
	Omisso	0
Média		37,77
Mediana		32,00
Modo		32 ^a
Erro Desvio		15,782

a. Ha vários modos. O menor valor é mostrado

Tabela 1: Estatísticas descritivas da idade no diagnóstico do linfoma de Hodgkin.

- Quanto à sobrevida em relação à idade de diagnóstico, percebeu-se que, em média, a linha da sobrevida em meses não apresentou comportamento padrão e houve momentos em que tendeu a acompanhar a linha da idade em anos, com idades mais jovens apresentando menor sobrevida e idades mais avançadas apresentando maior sobrevida, em média;

**Figura 10: Sobrevida em meses comparada à idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma de Hodgkin.**

- As estatísticas descritivas da sobrevida em meses revelam média de 50,33 meses, mediana de 36,27 meses e moda de 12,433 meses, com desvio padrão de 41,12;

Estatísticas

Sobrevida em meses		
N	Válido	53
	Omisso	0
Média		50,32864
Mediana		36,26700
Modo		12,433 ^a
Erro Desvio		41,116951

a. Ha vários modos. O menor valor é mostrado

Tabela 2: Estatísticas descritivas da sobrevida em meses nos linfomas de Hodgkin.

- Quanto aos tipos histológicos, houve 3,77% de Predomínio linfocitário, 69,81% de Esclerose nodular, 1,89% de Depleção linfocitária, 22,64% de Celularidade Mista e 1,89% sem o tipo histológico registrado em prontuário;

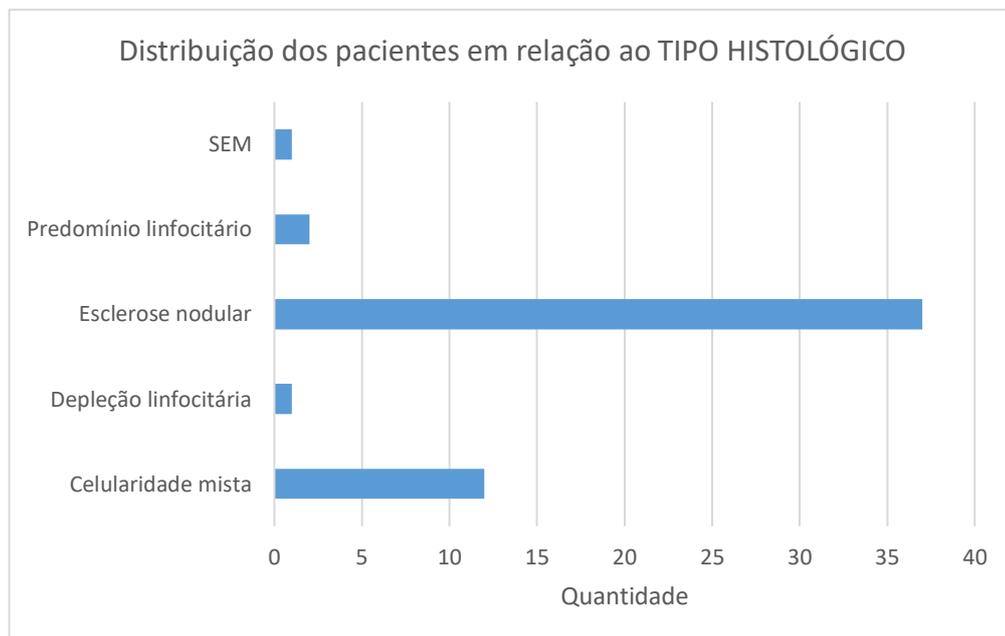


Figura 11: Distribuição de tipos histológicos de linfoma de Hodgkin. "SEM" significa ausência da informação no prontuário.

- Analisando os tipos histológicos entre HIV+ e HIV-, percebeu-se que houve 1 caso sem registro de tipo histológico em prontuário no paciente HIV-, todos os 2 casos de predomínio linfocitário ocorreram em HIV-, o único caso de depleção linfocitária aconteceu em paciente HIV+, 8,11% de esclerose nodular ocorreu

em HIV+ e 91,89% em HIV-, e 33,33% de celularidade mista ocorreu em HIV+ e 66,67% em HIV-;

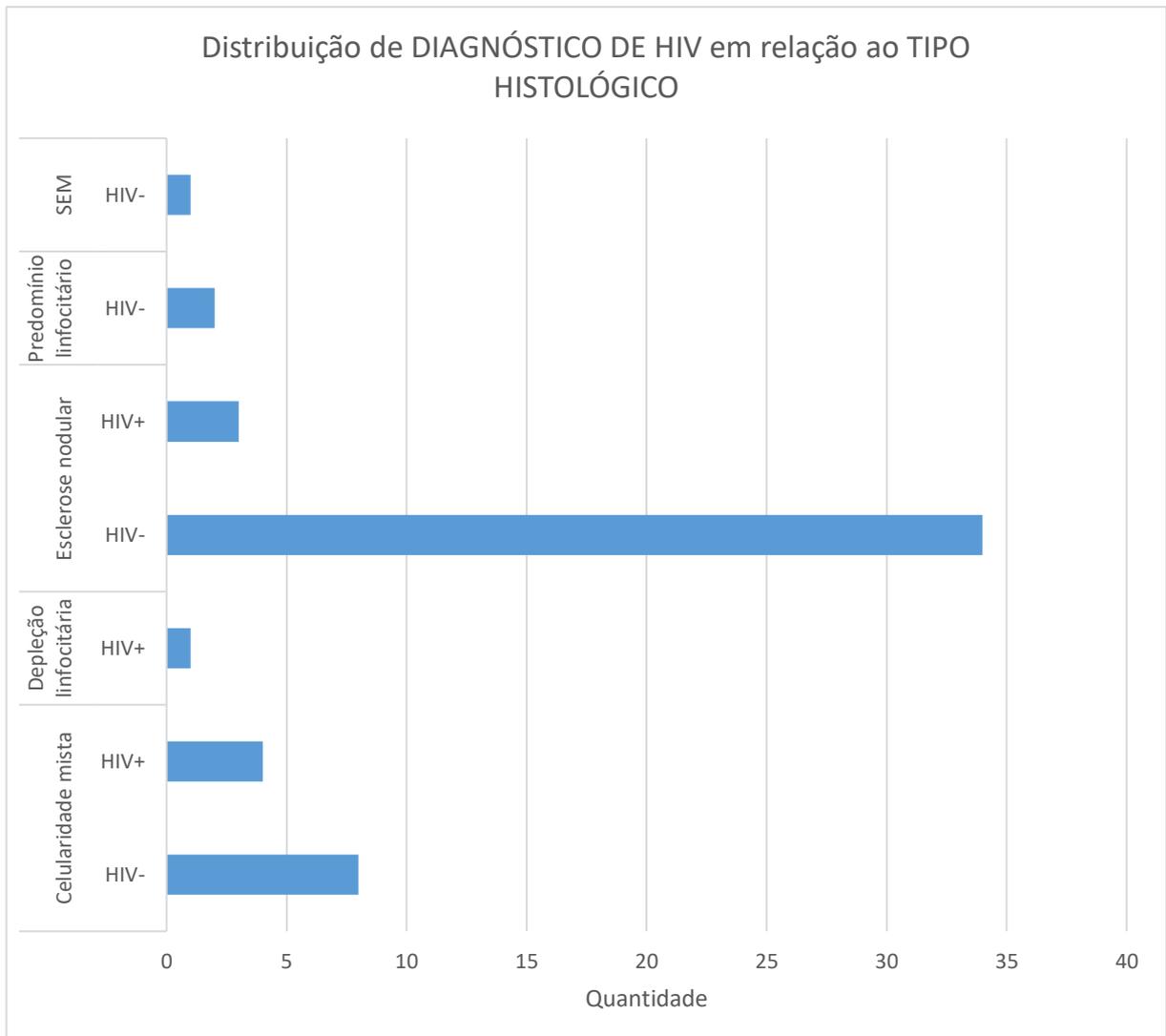


Figura 12: Distribuição de diagnóstico de HIV em relação aos tipos histológicos nos linfomas de Hodgkin.

- Dentre os HIV+, todos mantinham bom controle viral do HIV, 12,5% apresentava estadiamento do linfoma em IB, 12,5% em IIA, 12,5% em IIB, 12,5% em IIIA, 12,5% em IIIBx e 37,5% em IVB. Dentre os HIV-, 2,22% apresentava estadiamento do linfoma em IA, 2,22% em IAx, 15,56% em IIA, 15,56% em IIB, 6,67% em IIIBx, 15,56% em IIIA, 20% em IIIB, 2,22% em IVA, 17,78% em IVB e 2,22% sem registro de estadiamento no prontuário e nem informações suficientes para sua determinação;

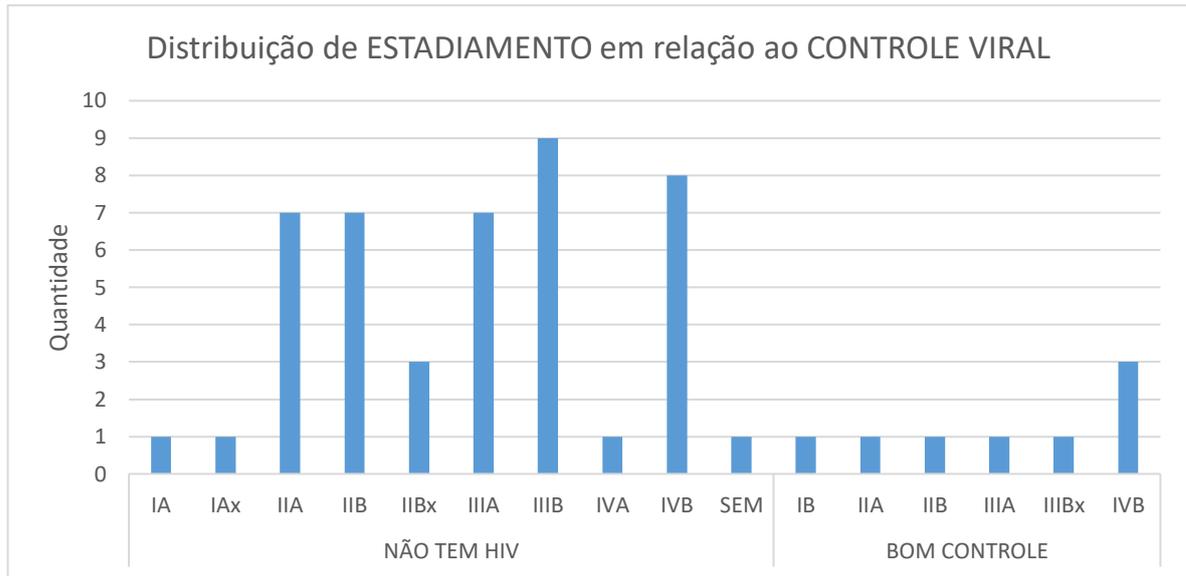


Figura 13: Distribuição de estadiamento por status de HIV controlado.

- Dentre os que receberam quimioterapia ABVD, houve 4% de Abandono, 8% de Progressão de Doença, 80% de Remissão Completa e 8% de Remissão Parcial. Em ABVD + RxT, houve 25% de Progressão de Doença, 50% de Remissão Completa e 25% de Remissão Parcial. Em AVD, houve 5,56% de Abandono, 11,11% de Óbito, 16,67% de Progressão de Doença, 44,44% de Remissão Completa e 22,22% de Remissão Parcial. Em AVD + RxT, houve 75% de Remissão Completa e 25% de Remissão Parcial. Em RxT exclusiva, houve 1 caso de Remissão Completa e houve 1 caso de Remissão Completa com quimioterapia não especificada;

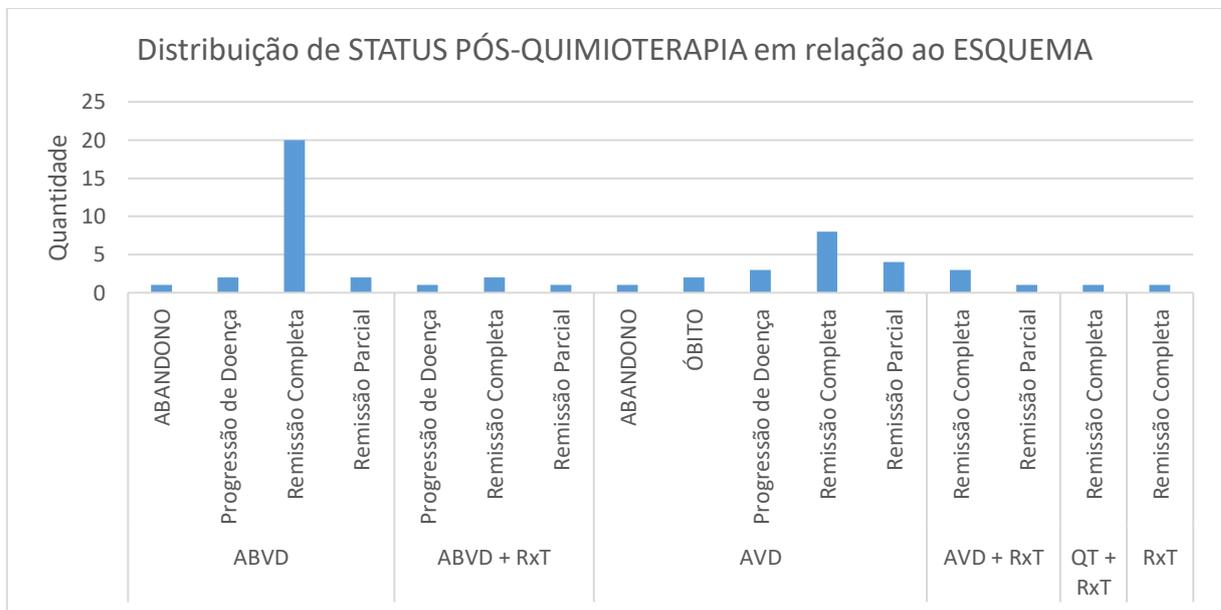


Figura 14: Distribuição de *status* pós-quimioterapia por cada esquema terapêutico nos linfomas de Hodgkin.

- Entre os pacientes HIV-, houve 2,22% de Óbito, 11,11% de Progressão de Doença, 73,33% de Remissão Completa e 13,33% de Remissão Parcial. Nos pacientes HIV+, que também estão 100% com HIV controlado, houve 12,5% de Óbito, 12,5% de Progressão de Doença, 25% de Abandono, 25% de Remissão Parcial e 25% de Remissão Completa;

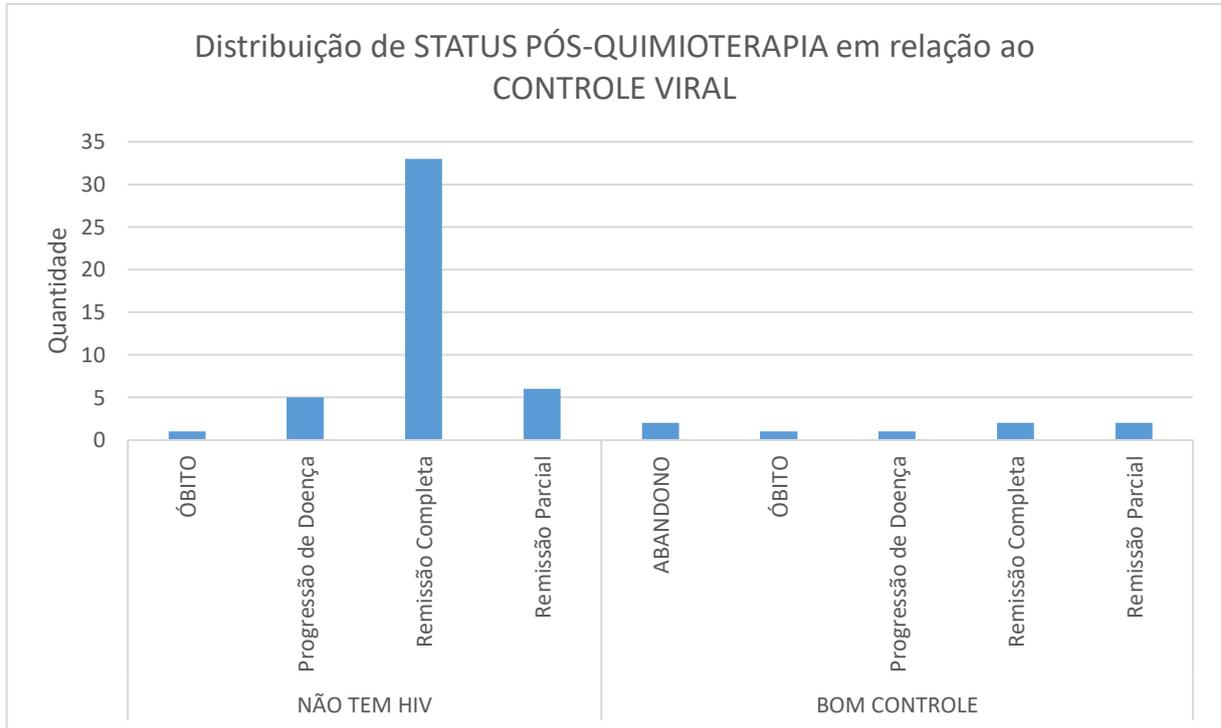


Figura 15: Distribuição de *status* pós-quimioterapia por controle viral bom ou mau em pacientes com linfoma de Hodgkin.

- Comparando os desfechos em cada cor, percebeu-se que a Remissão Completa ocorreu em 75% dos brancos, 68,18% dos pardos e 54,54% dos pretos. Além disso, proporcionalmente, Óbito e Progressão de Doença totalizam 13,64% nos pardos, enquanto que os mesmos desfechos totalizam 27,27% nos pretos;

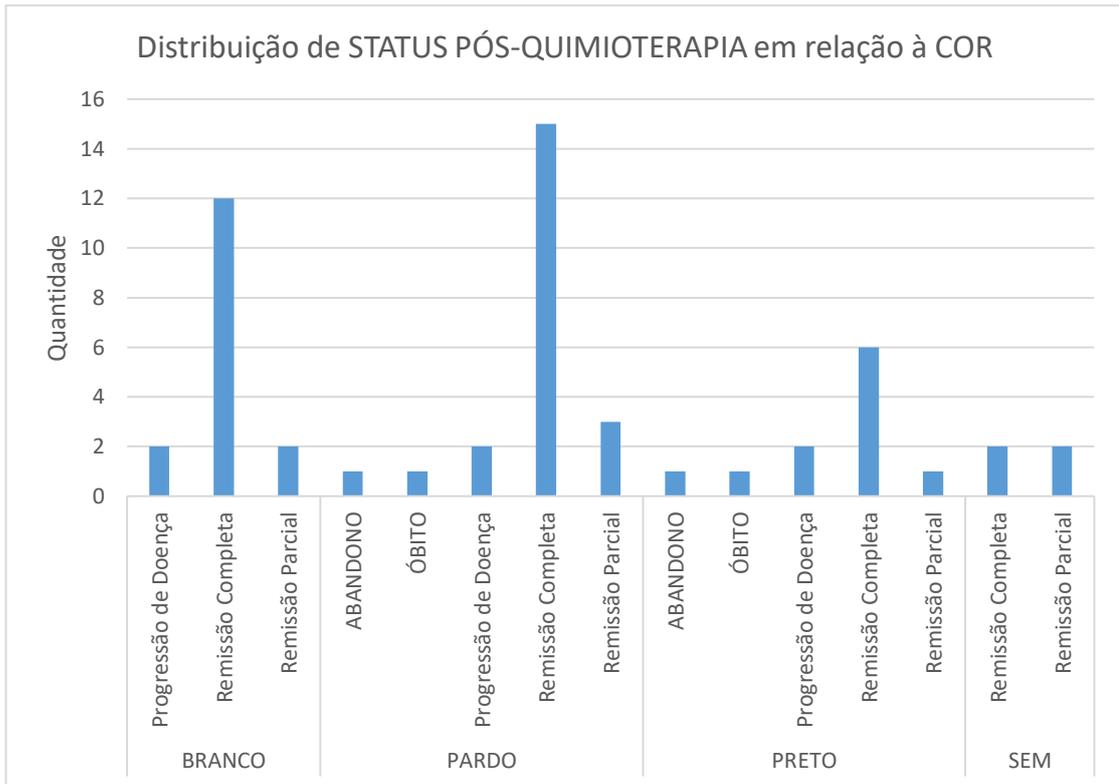
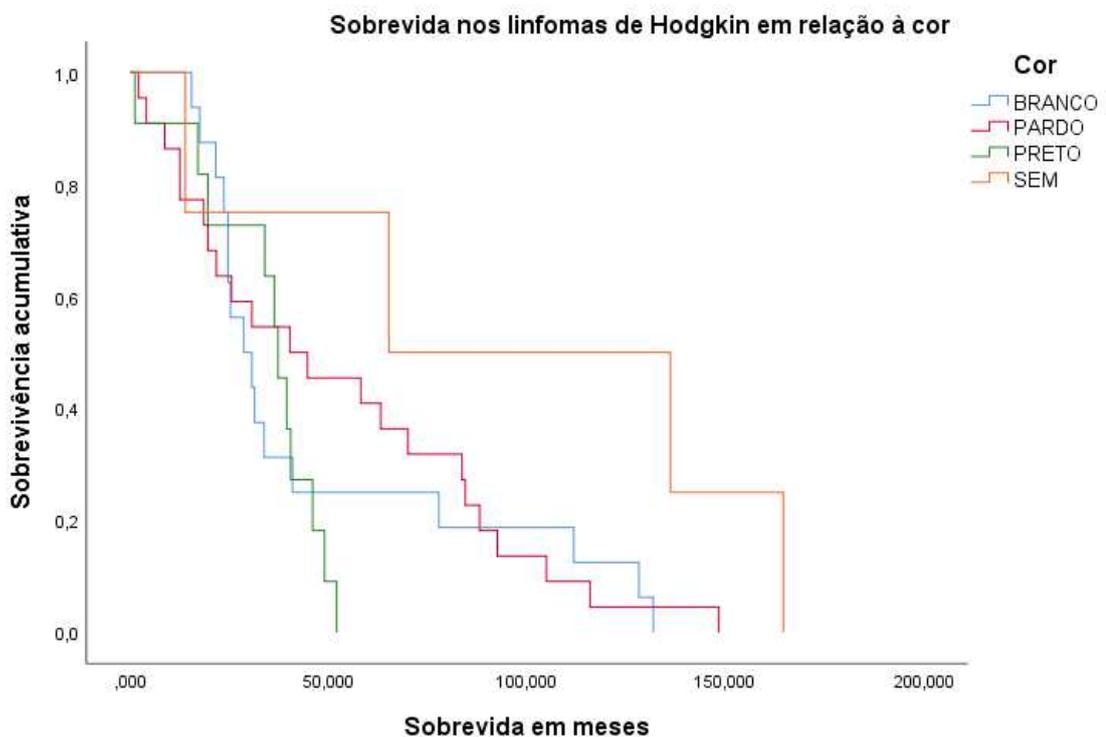


Figura 16: Distribuição de *status* pós-quimioterapia por cada cor nos linfomas de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação à cor dos pacientes revelou menor tempo de sobrevivência nos pacientes de cor preta, porém, sem significância estatística;



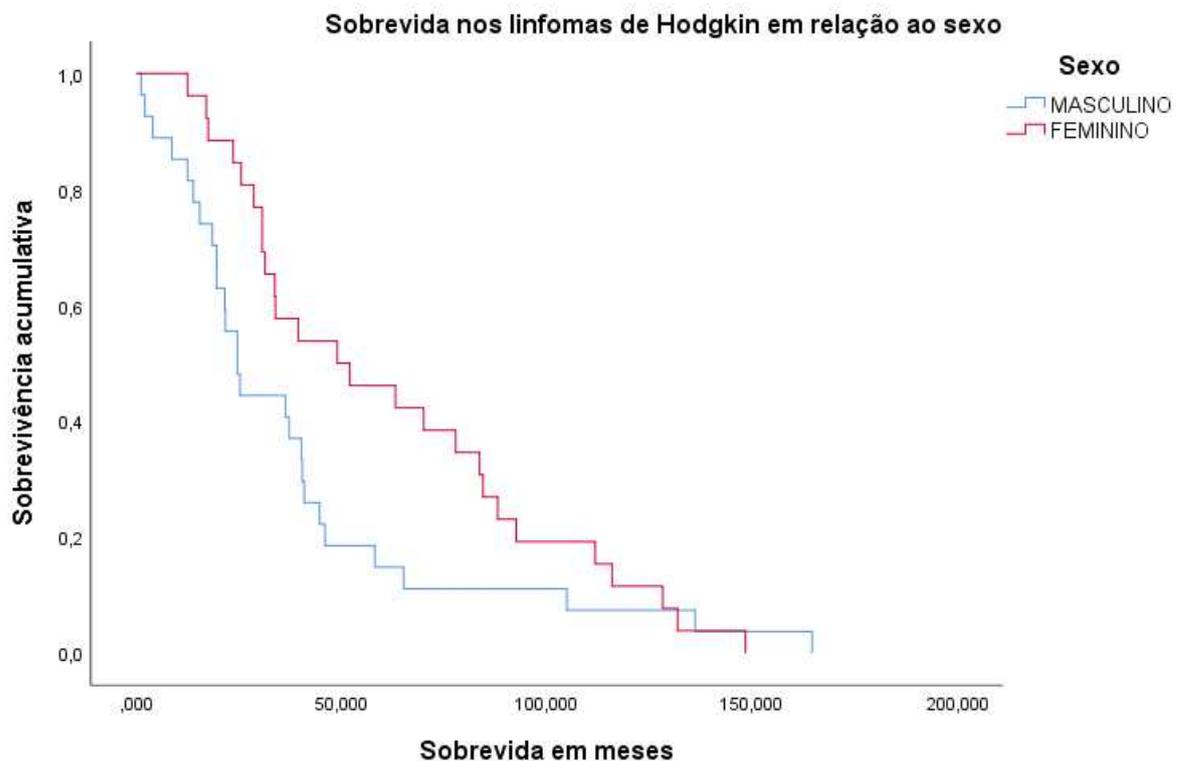
Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,047	3	,109

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Cor.

Figura 17: Curva de sobrevida em relação à cor no linfoma de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao sexo revela maior tempo de sobrevivência no sexo feminino, porém, sem significância estatística;

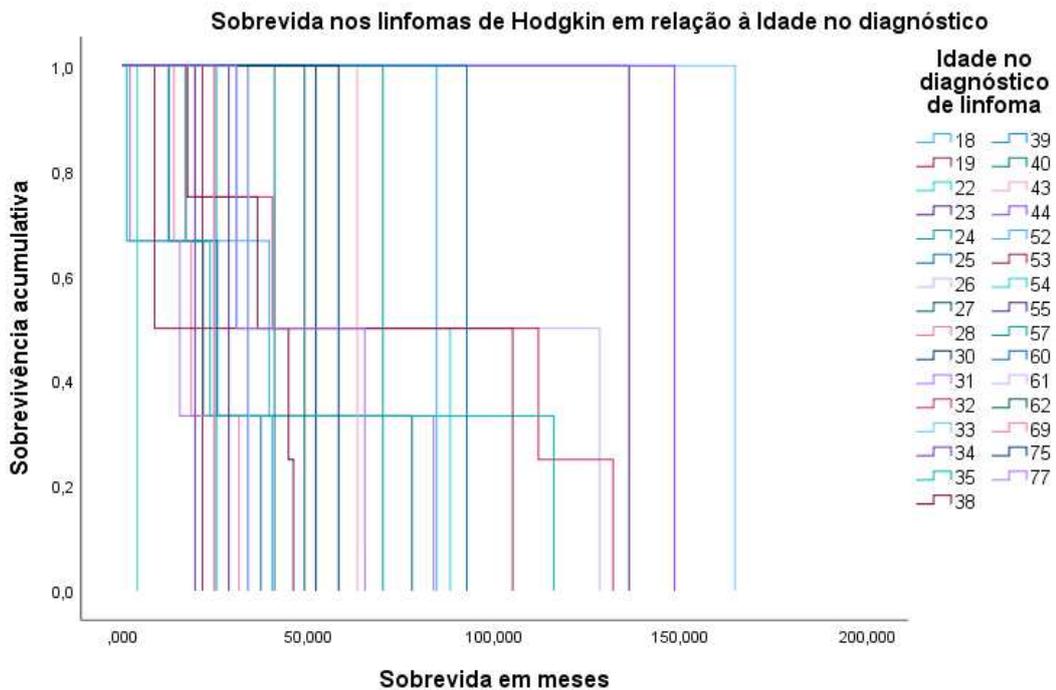
**Comparações globais**

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,716	1	,099

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Sexo.

Figura 18: Curva de sobrevida em relação ao sexo no linfoma de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação à idade no diagnóstico do linfoma de Hodgkin evidencia as 5 maiores sobrevidas na faixa etária de 20 a 45 anos, com significância de 1,1%;



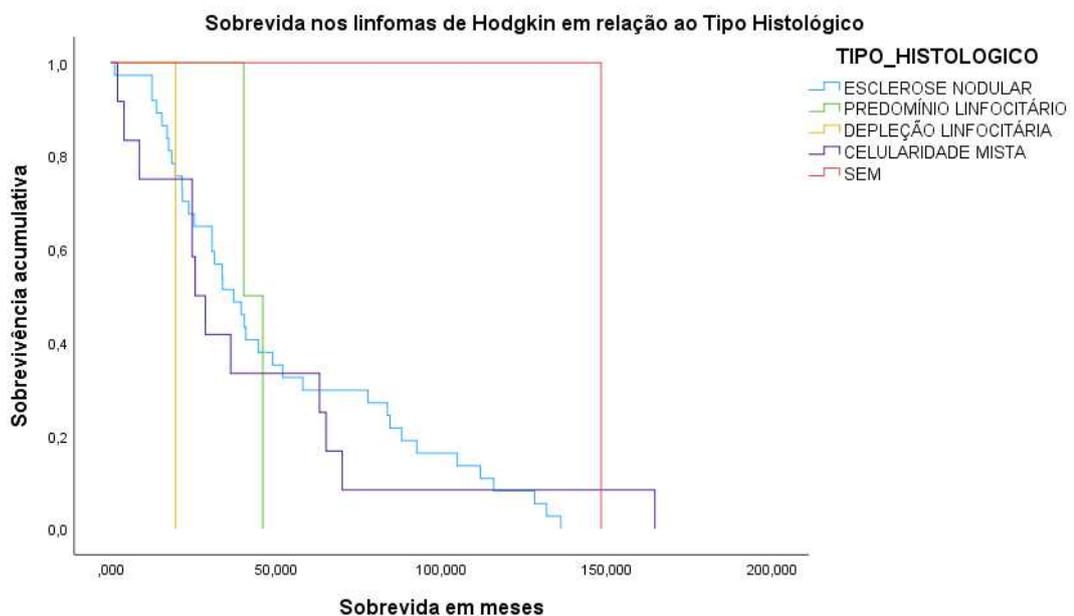
Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	50,538	30	,011

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Idade no diagnóstico de linfoma.

Figura 19: Curva de sobrevida relacionada à idade no linfoma de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao tipo histológico não apresentou significância estatística, porém, revela que a segunda maior sobrevida encontrada não apresentou o tipo histológico registrado em prontuário;



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,156	4	,385

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de TIPO_HISTOLOGICO.

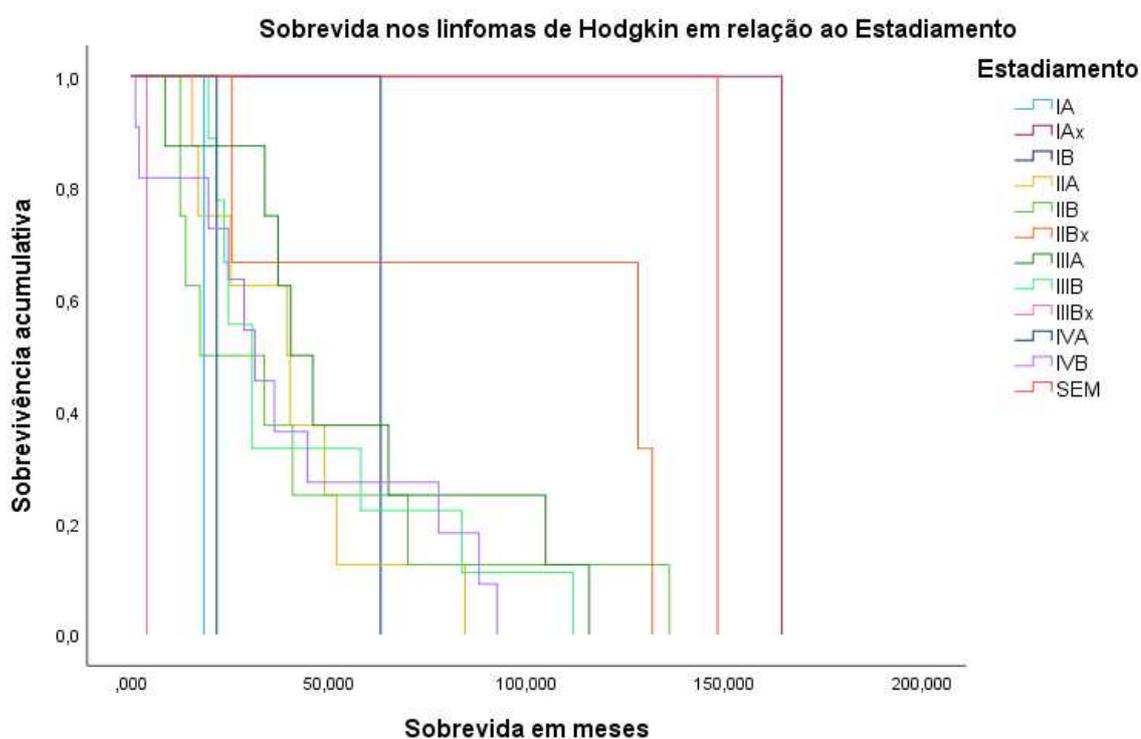
Figura 20: Curva de sobrevida relacionada ao tipo histológico de linfoma de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao estadiamento revela que as 5 maiores sobrevidas se relacionaram, decrescentemente, aos estadiamentos IAx, SEM REGISTRO, IIBx, IB e IIIA, com significância menor que 0,1%;

Estadiamento	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
IA	18,467	,000	18,467	18,467	18,467	.	.	.
IAx	164,567	,000	164,567	164,567	164,567	.	.	.
IB	63,100	,000	63,100	63,100	63,100	.	.	.
IIA	40,328	7,959	24,728	55,927	39,433	10,607	18,644	60,222
IIB	42,108	15,153	12,408	71,809	17,467	14,048	,000	45,001
IIBx	95,178	34,838	26,896	163,460	128,200	83,827	,000	292,501
IIIA	56,483	13,013	30,978	81,988	40,400	6,199	28,250	52,550
IIIB	44,881	10,937	23,445	66,318	30,633	4,266	22,272	38,994
IIIBx	4,000	,000	4,000	4,000	4,000	.	.	.
IVA	21,667	,000	21,667	21,667	21,667	.	.	.
IVB	40,588	9,694	21,587	59,589	31,333	6,422	18,745	43,921
SEM	148,333	,000	148,333	148,333	148,333	.	.	.
Geral	50,329	5,648	39,259	61,398	36,267	4,974	26,518	46,016

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 3: Médias e medianas da sobrevida em relação ao estadiamento nos linfomas de Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	32,529	11	<,001

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Estadiamento.

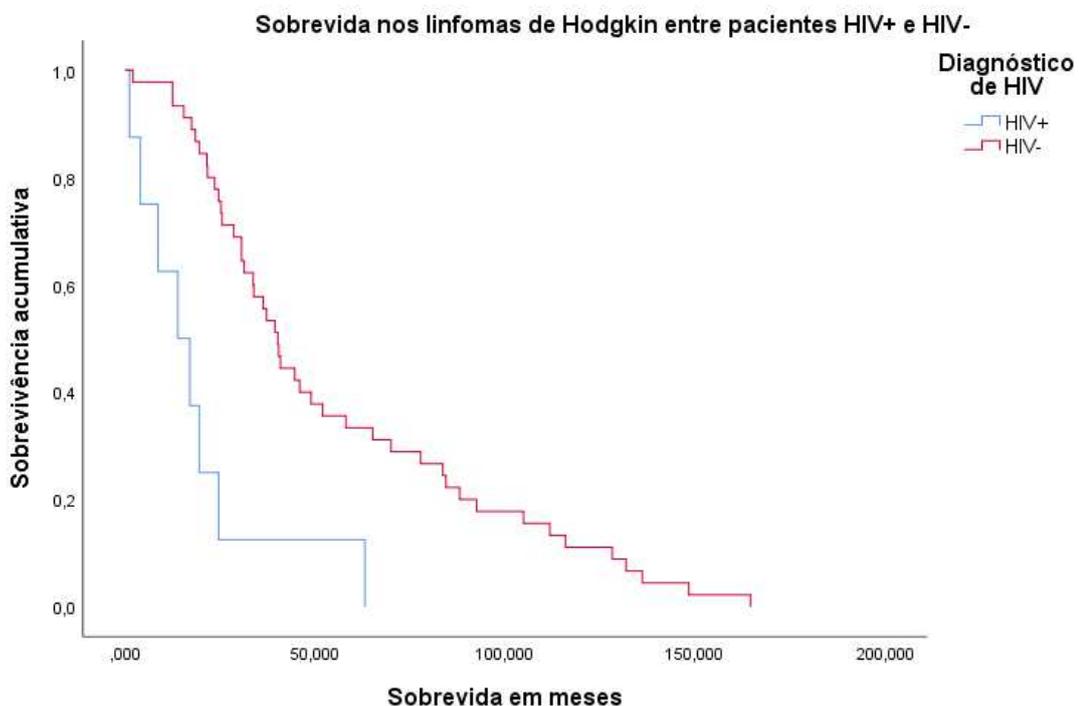
Figura 21: Curva de sobrevida relacionada ao estadiamento dos linfomas de Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao HIV e em relação ao seu *status* revela que o grupo HIV- teve sobrevida maior do que o grupo HIV+, mesmo com HIV controlado, com significância menor que 0,1%;

Diagnóstico de HIV	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
HIV+	18,982	6,890	5,477	32,487	13,833	5,932	2,206	25,460
HIV-	55,901	6,195	43,759	68,044	40,200	3,085	34,153	46,247
Geral	50,329	5,648	39,259	61,398	36,267	4,974	26,518	46,016

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 4: Médias e medianas da sobrevida em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,242	1	<,001

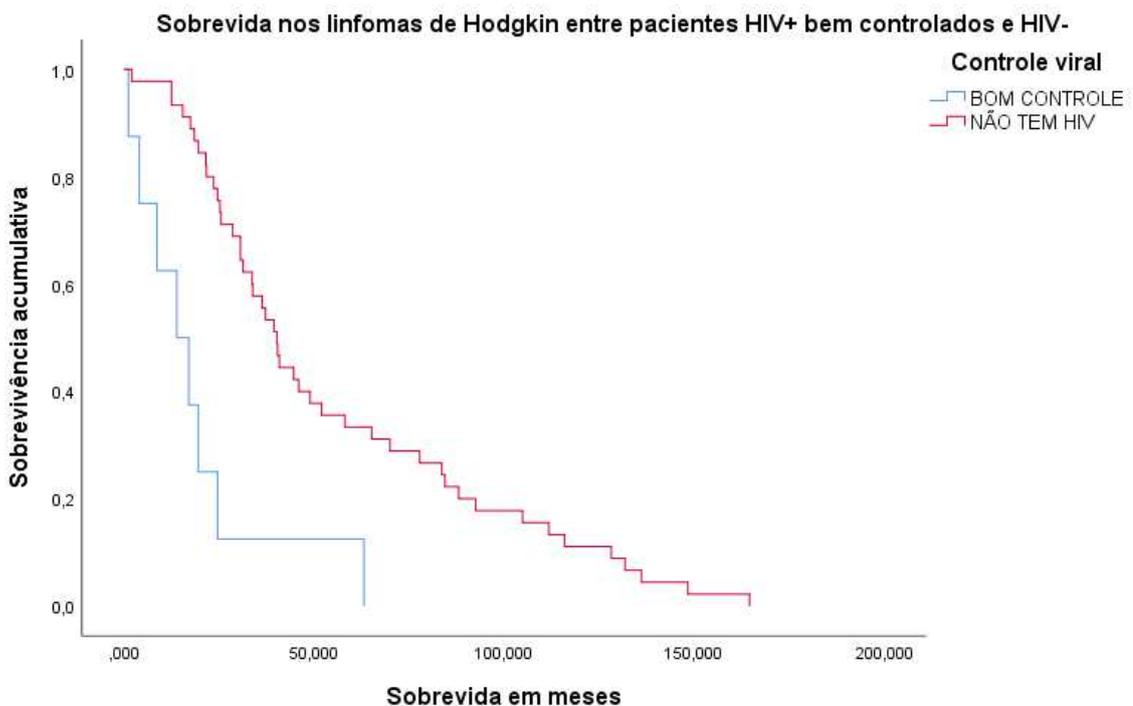
Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Diagnóstico de HIV.

Figura 22: Curva de sobrevida em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas de Hodgkin.

	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
Controle viral		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
BOM CONTROLE	18,982	6,890	5,477	32,487	13,833	5,932	2,206	25,460
NÃO TEM HIV	55,901	6,195	43,759	68,044	40,200	3,085	34,153	46,247
Geral	50,329	5,648	39,259	61,398	36,267	4,974	26,518	46,016

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 5: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,242	1	<,001

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Controle viral.

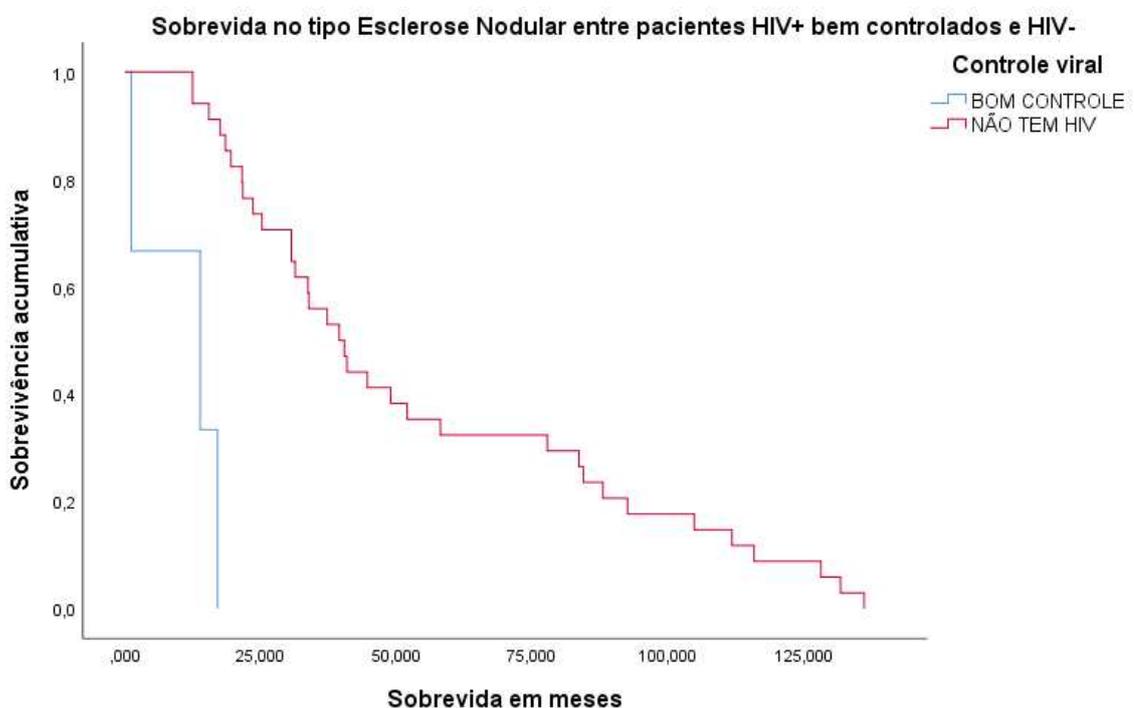
Figura 23: Curva de sobrevida em relação ao controle de HIV nos linfomas de Hodgkin.

- A curva de sobrevida dos linfomas de Hodgkin com tipo histológico Esclerose Nodular em relação aos pacientes HIV+ e HIV- revela maior sobrevida no grupo HIV-, mesmo com o HIV controlado nos HIV+, com significância menor que 0,1%;

Controle viral	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Erro	Limite inferior	Limite superior	
BOM CONTROLE	10,666	4,855	1,150	20,183	13,833	10,370	,000	34,157
NÃO TEM HIV	54,833	6,611	41,875	67,791	39,433	5,127	29,384	49,482
Geral	51,252	6,400	38,708	63,796	37,200	5,513	26,394	48,006

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 6: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin tipo Esclerose Nodular.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,779	1	<,001

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Controle viral.

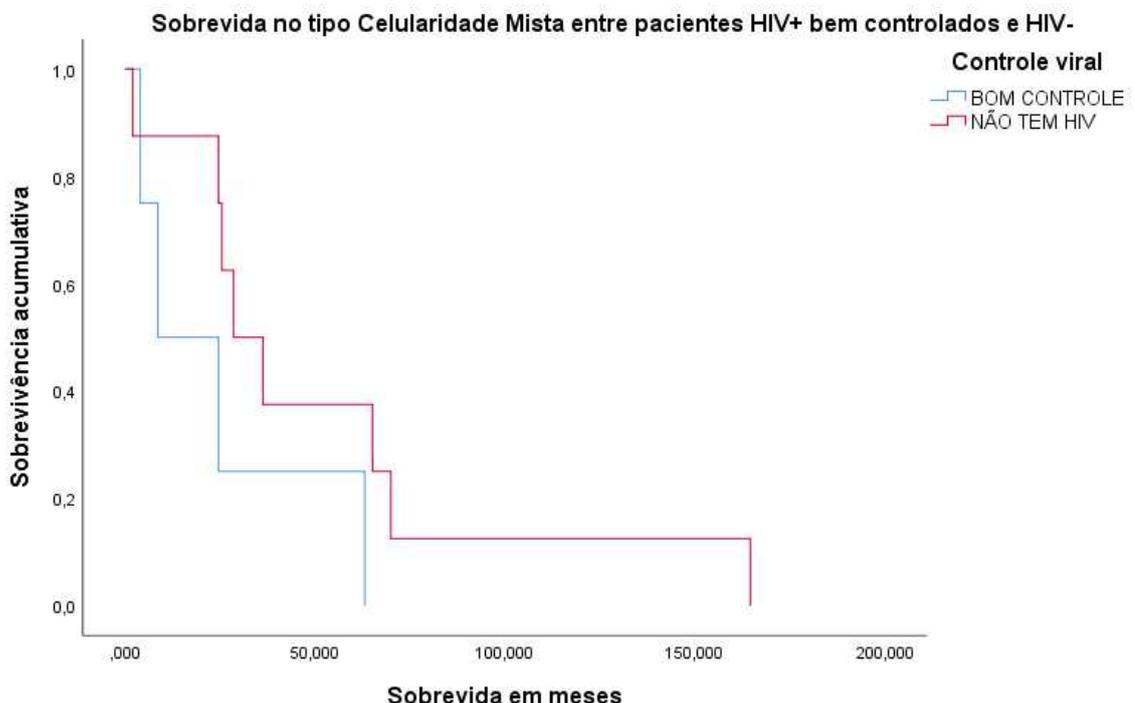
Figura 24: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Esclerose Nodular em relação ao controle viral do HIV.

- A curva de sobrevida dos linfomas de Hodgkin com tipo histológico Celularidade Mista em relação aos pacientes HIV+ e HIV- revela maior sobrevida no grupo HIV-, mesmo com o HIV controlado nos HIV+, porém, sem significância estatística;

Controle viral	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Erro	Limite inferior	Limite superior	
BOM CONTROLE	25,083	13,418	,000	51,383	8,633	10,300	,000	28,821
NÃO TEM HIV	52,092	17,884	17,039	87,144	28,600	7,590	13,723	43,477
Geral	43,089	12,915	17,776	68,402	25,533	3,464	18,743	32,323

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 7: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos linfomas de Hodgkin tipo Celularidade Mista.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,055	1	,152

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Controle viral.

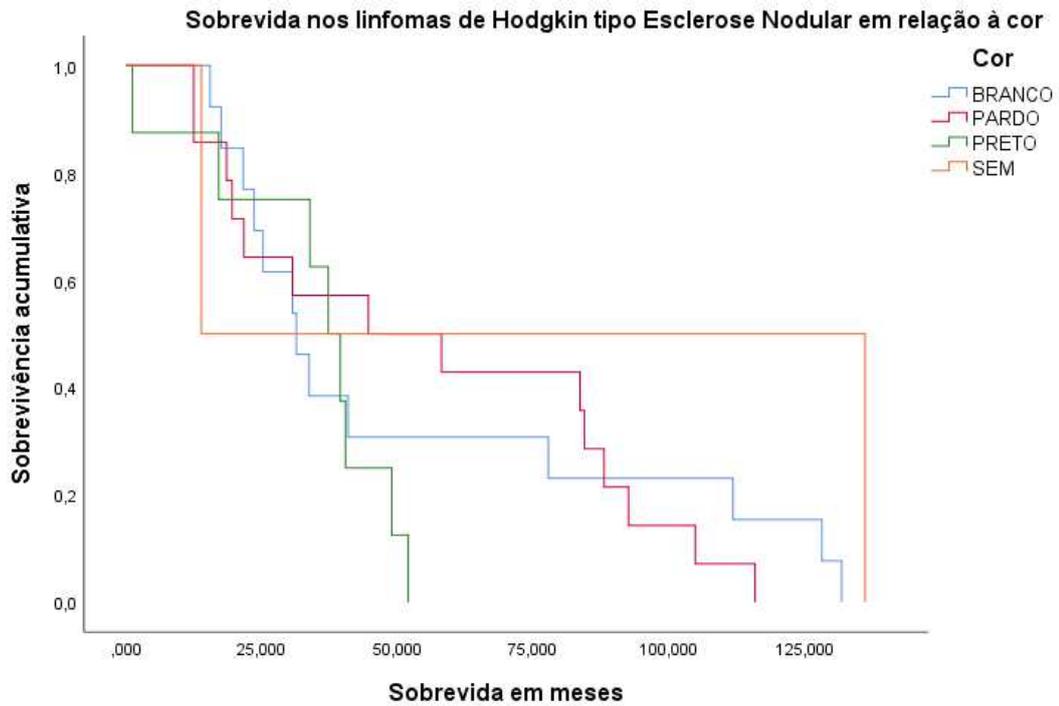
Figura 25: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Celularidade Mista em relação ao controle viral do HIV.

- A curva de sobrevida dos linfomas de Hodgkin com tipo histológico Esclerose Nodular em relação à cor dos pacientes revela menor tempo de sobrevida notavelmente nos pacientes pretos, porém, sem significância estatística;

Cor	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
BRANCO	53,023	12,070	29,365	76,681	31,333	5,093	21,351	41,315
PARDO	56,224	10,053	36,521	75,927	44,633	25,662	,000	94,931
PRETO	33,742	5,967	22,045	45,438	37,200	3,960	29,439	44,961
SEM	74,983	61,150	,000	194,837	13,833	.	.	.
Geral	51,252	6,400	38,708	63,796	37,200	5,513	26,394	48,006

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 8: Médias e medianas da sobrevida em relação à cor nos linfomas de Hodgkin tipo Esclerose Nodular.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,615	3	,306

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Cor.

Figura 26: Curva de sobrevida do Linfoma de Hodgkin tipo histológico Esclerose Nodular em relação à cor dos pacientes.

4.2 LINFOMA NÃO-HODGKIN

Dentre os prontuários com Linfoma não-Hodgkin, as variáveis analisadas se comportaram da seguinte maneira:

- Quanto à sorologia para HIV e seu controle, 84,72% eram HIV- e 15,28% eram HIV+. Destes, 18,18% tinham HIV controlado e 81,82% tinham mau controle da carga viral;

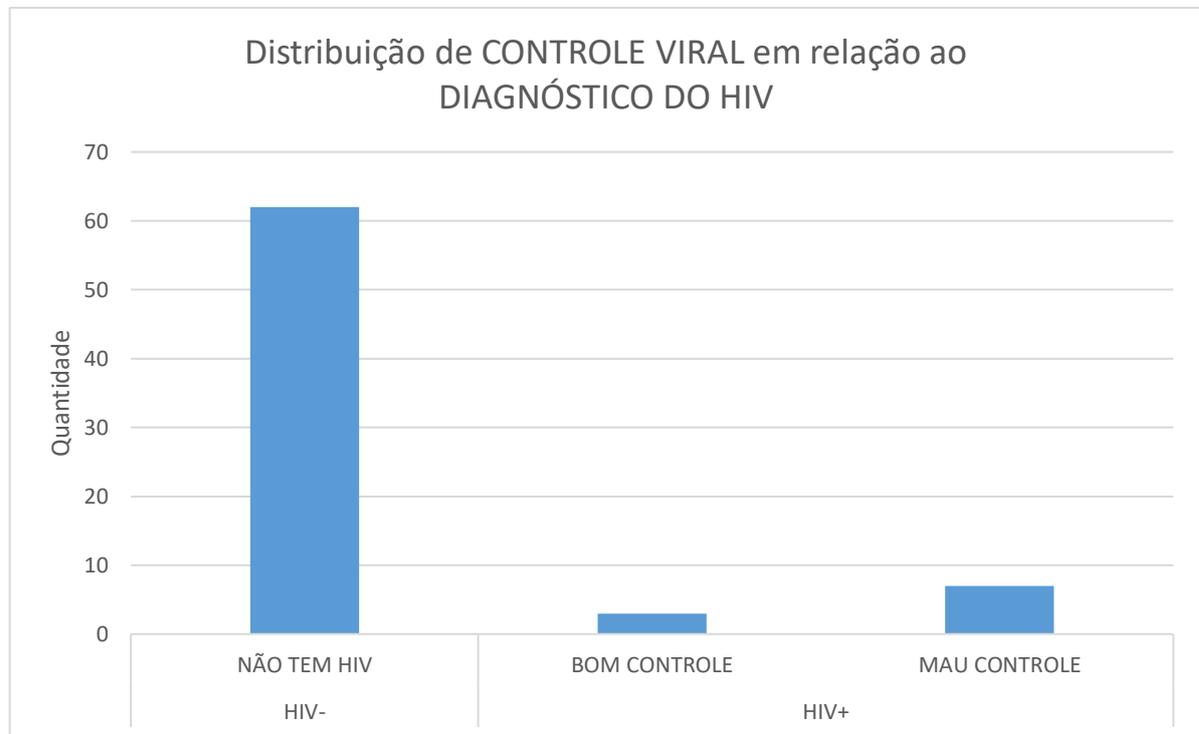


Figura 27: Distribuição de pacientes com HIV bem controlado e mau controlado nos linfomas não-Hodgkin.

- Na variável cor, houve 36,11% de brancos, 38,89% de pardos, 12,5% de pretos e 12,5% sem registro de cor no prontuário;

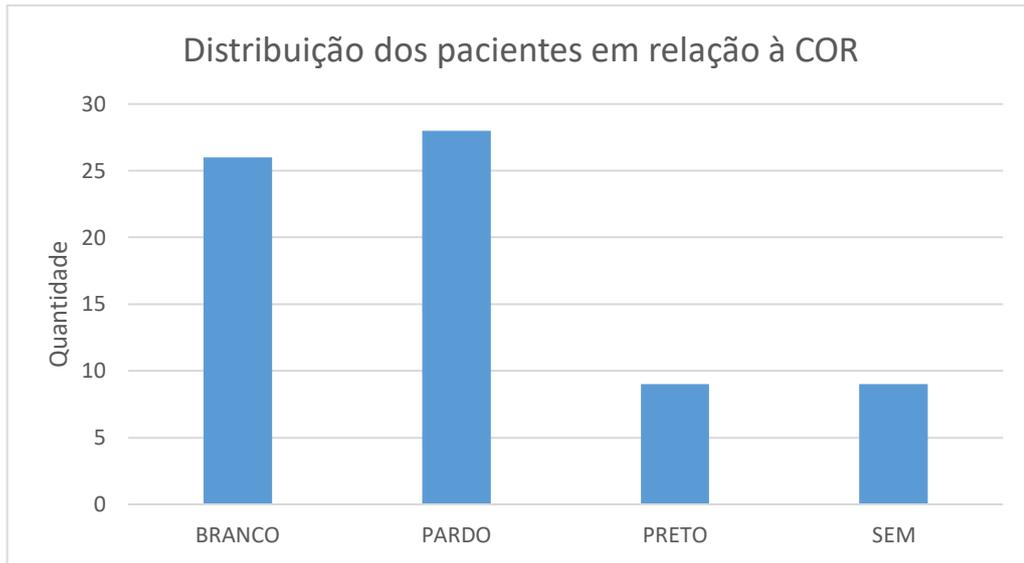


Figura 28: Distribuição de cor em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

- Quando se analisa a cor nos grupos HIV+ e HIV-, percebem-se 37,1% de brancos, 38,71% de pardos, 11,29% de pretos e 12,9% sem cor registrada em prontuário no grupo HIV-. Simultaneamente, no grupo HIV+, percebem-se 30% de brancos, 40% de pardos, 20% de pretos e 10% sem cor registrada em prontuário;

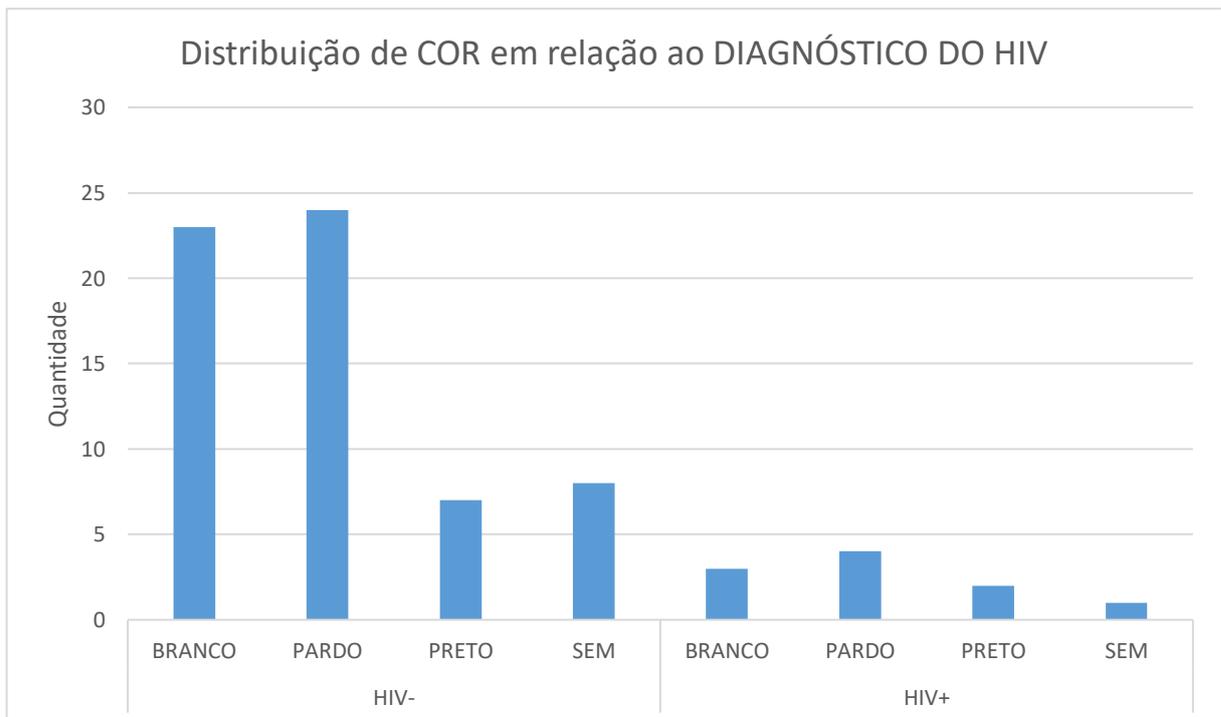


Figura 29: Distribuição de cor em relação ao diagnóstico de HIV nos linfomas não-Hodgkin.

- Na variável sexo, houve 43,06% mulheres e 56,94% homens;

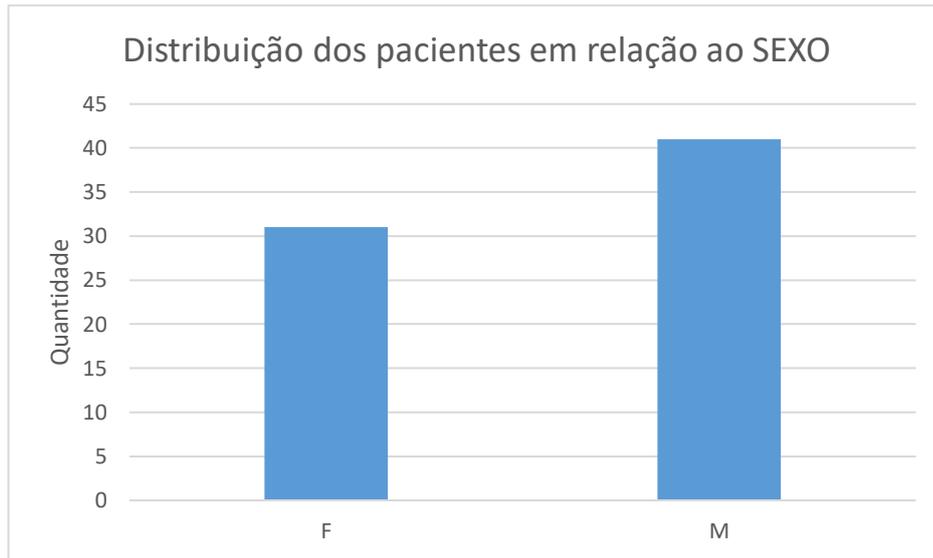


Figura 30: Distribuição de sexo em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

- A variável sexo em relação ao diagnóstico de HIV revelou presença de 43,55% de mulheres e 56,45% de homens nos HIV-, ao passo que havia 40% de mulheres e 60% de homens nos HIV+;

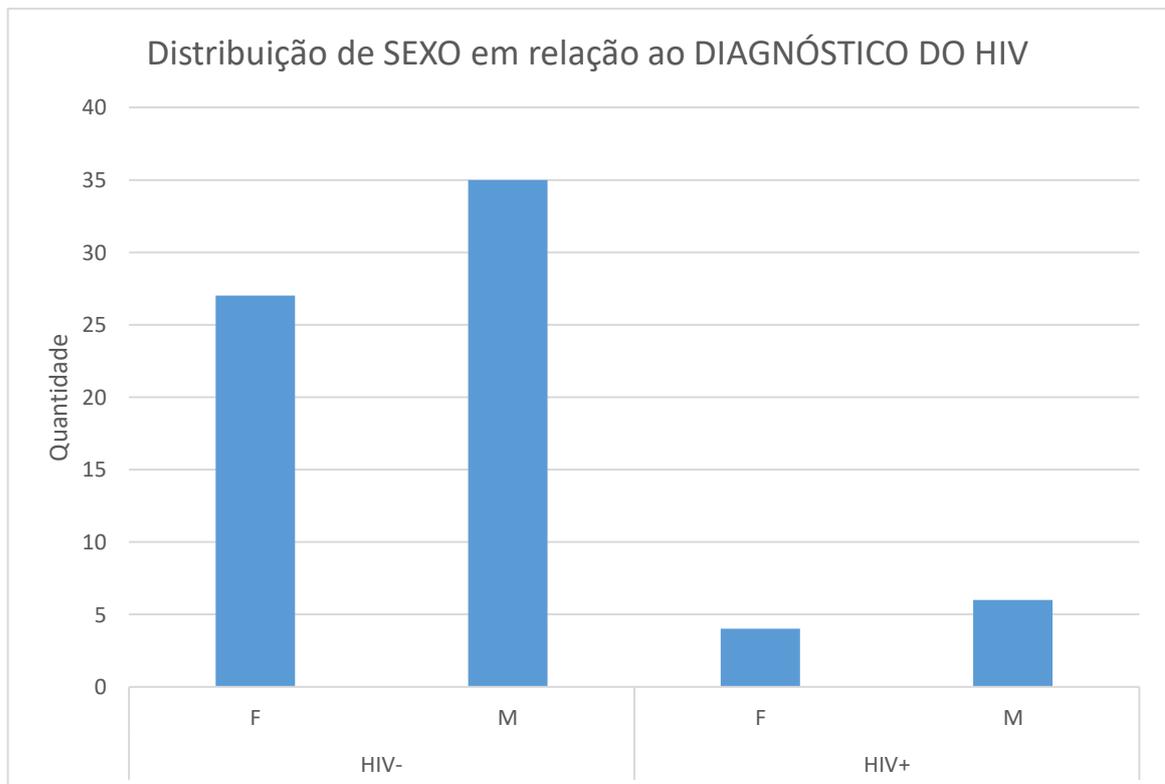


Figura 31: Distribuição de sexo conforme o diagnóstico de HIV nos linfomas não-Hodgkin.

- Houve 46,15% de mulheres brancas e 53,85% de homens brancos, 57,14% de mulheres pardas e 42,86% de homens pardos, 22,22% de mulheres pretas e 77,78% de homens pretos, e 11,11% de mulheres sem registro de cor em prontuário junto com 88,89% de homens sem registro de cor em prontuário;

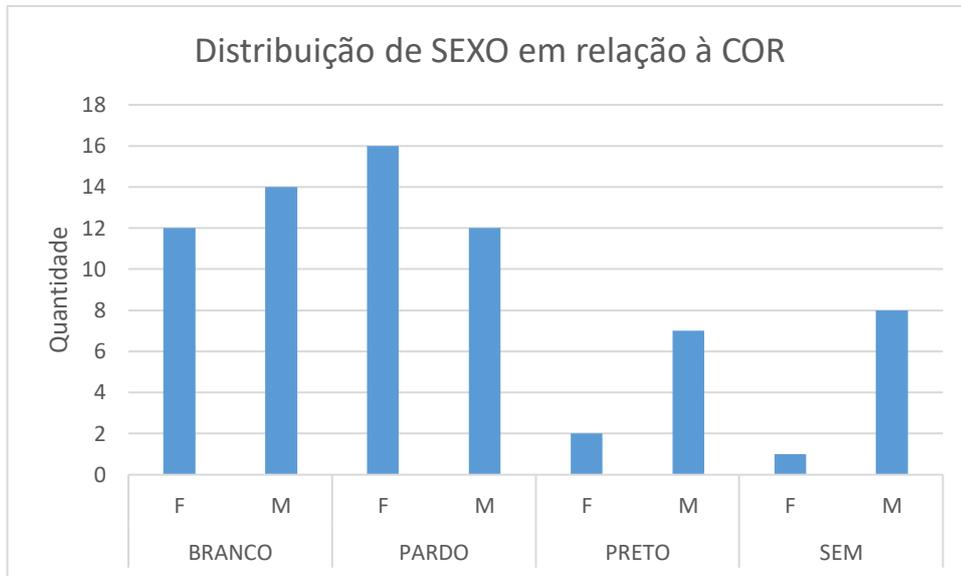


Figura 32: Distribuição de sexo por cada cor em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

- Na variável idade no momento do diagnóstico de linfoma, percebe-se maior concentração na faixa etária de 45 a 60 anos, com distribuição de 1,39% de 0 a 15 anos, 8,33% de 15 a 30 anos, 15,28% de 30 a 45 anos, 26,39% de 60 a 75 anos, 9,72% de 75 a 90 anos e 1,39% de 90 a 105 anos;

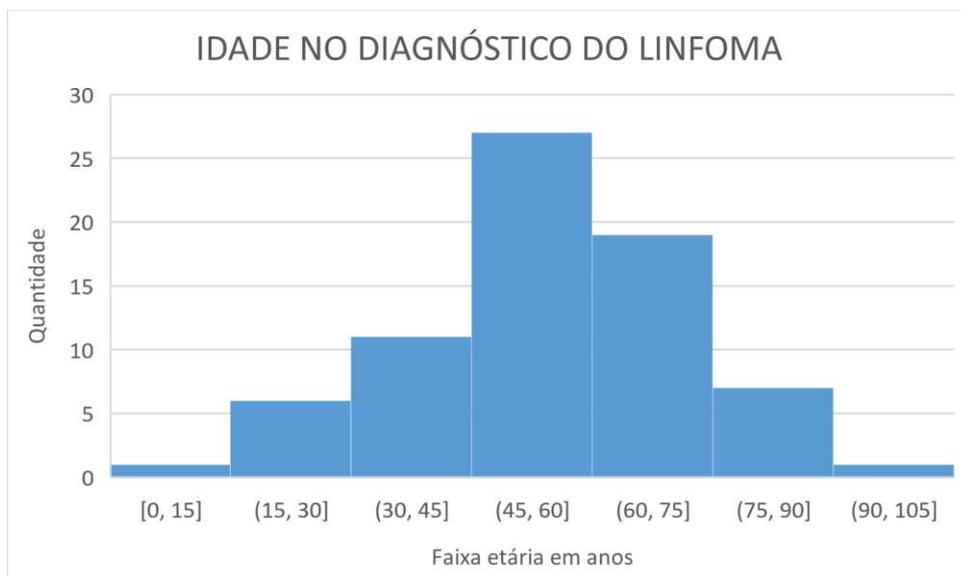


Figura 33: Idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.

- Nos pacientes HIV+, houve 40% de pacientes entre 23 e 45 anos e 60% de pacientes entre 45 e 67 anos;

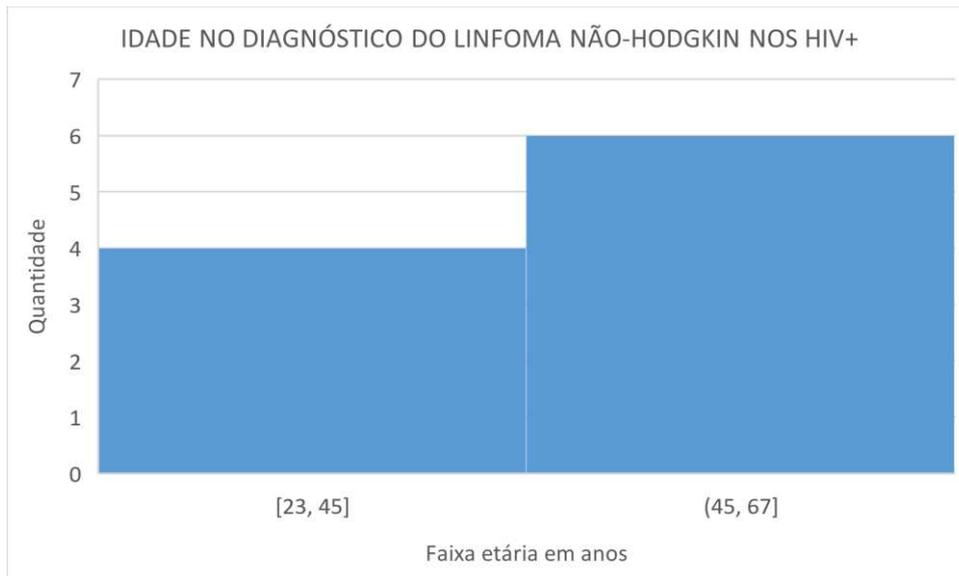


Figura 34: Idade dos pacientes HIV+ no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.

- As estatísticas descritivas revelam média de 54,85 anos, mediana de 57 anos e moda de 38 anos, com desvio padrão de 18,313;

Estatísticas		
Idade no diagnóstico de linfoma		
N	Válido	72
	Omisso	1
Média		54,85
Mediana		57,00
Modo		38 ^a
Erro Desvio		18,313

a. Ha vários modos. O menor valor é mostrado

Tabela 9: Estatísticas descritivas da idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.

- Quanto à sobrevida média em relação à idade de diagnóstico, percebeu-se que a linha da sobrevida em meses tendeu a contrariar a linha da idade em anos, de modo que idades mais jovens apresentaram maior sobrevida e idades mais avançadas apresentaram menor sobrevida, em média;

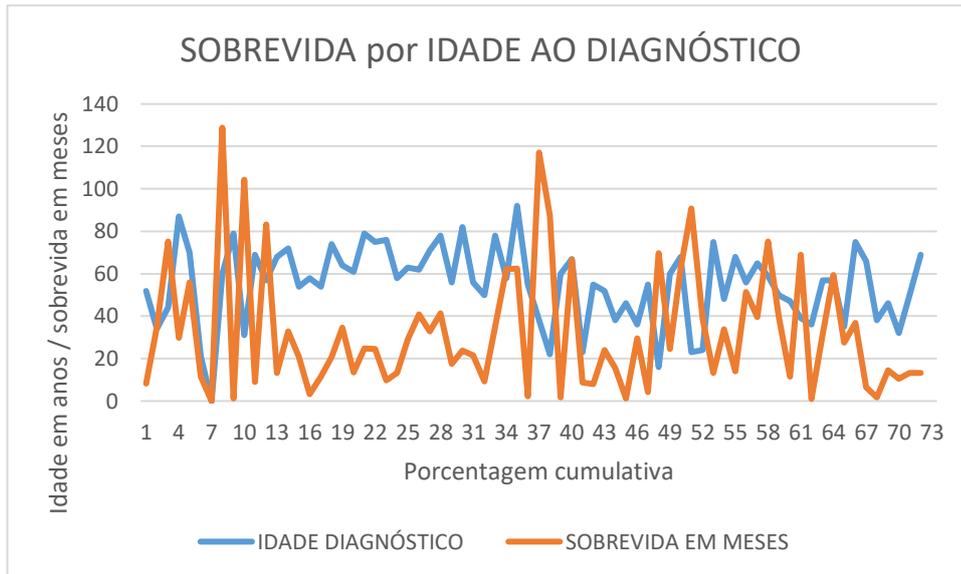


Figura 35: Sobrevida em meses comparada à idade do paciente no momento do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.

- As estatísticas descritivas revelam média de 32,73 meses, mediana de 24,52 meses e moda de 13,367 meses, com desvio padrão de 29,36;

Estatísticas		
Sobrevida em meses		
N	Válido	72
	Omisso	1
Média		32,72869
Mediana		24,51650
Modo		13,367
Erro Desvio		29,357829

a. Ha vários modos. O menor valor é mostrado

Tabela 10: Estatísticas descritivas da sobrevida em meses nos linfomas não-Hodgkin.

- Quanto aos tipos histológicos, houve 1,39% de LNH de alto grau, 5,56% de Linfoma T periférico, 1,39% de Linfoma T intestino, 2,78% de Linfoma T anaplásico, 1,39% de Linfoma primário de mediastino, 2,78% de Linfoma plasmablastico, 1,39% de Linfoma B de SNC, 77,78% de Linfoma Difuso de Grandes Células B e 5,56% de Linfoma de Burkitt;

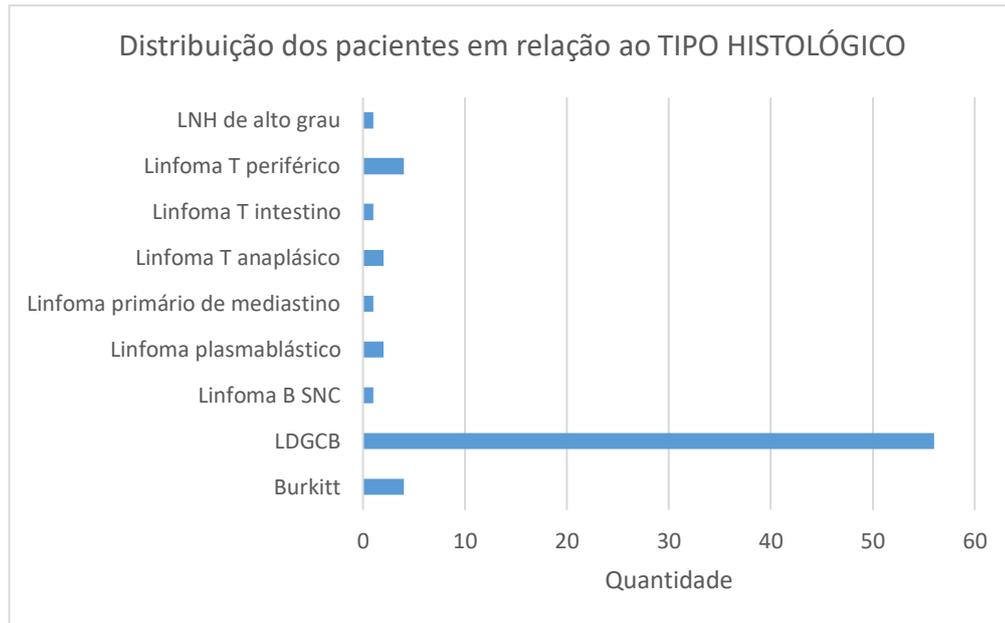


Figura 36: Distribuição de tipos histológicos de linfoma não-Hodgkin.

- Analisando os tipos histológicos entre HIV+ e HIV-, percebeu-se que houve 1 caso de linfoma não-Hodgkin de alto grau não especificado apenas em HIV-, 1 linfoma T de intestino em HIV-, todos os 2 linfomas T anaplásicos em HIV-, 1 linfoma primário de mediastino em HIV-, 1 linfoma B de sistema nervoso central em HIV+, 25% de linfoma T periférico em HIV+ e 75% em HIV-, 50% de linfoma plasmablástico em HIV+ e 50% em HIV-, 25% de linfoma de Burkitt em HIV+ e 75% em HIV-, e 10,71% de LDGCB em HIV+ e 89,29% em HIV-;

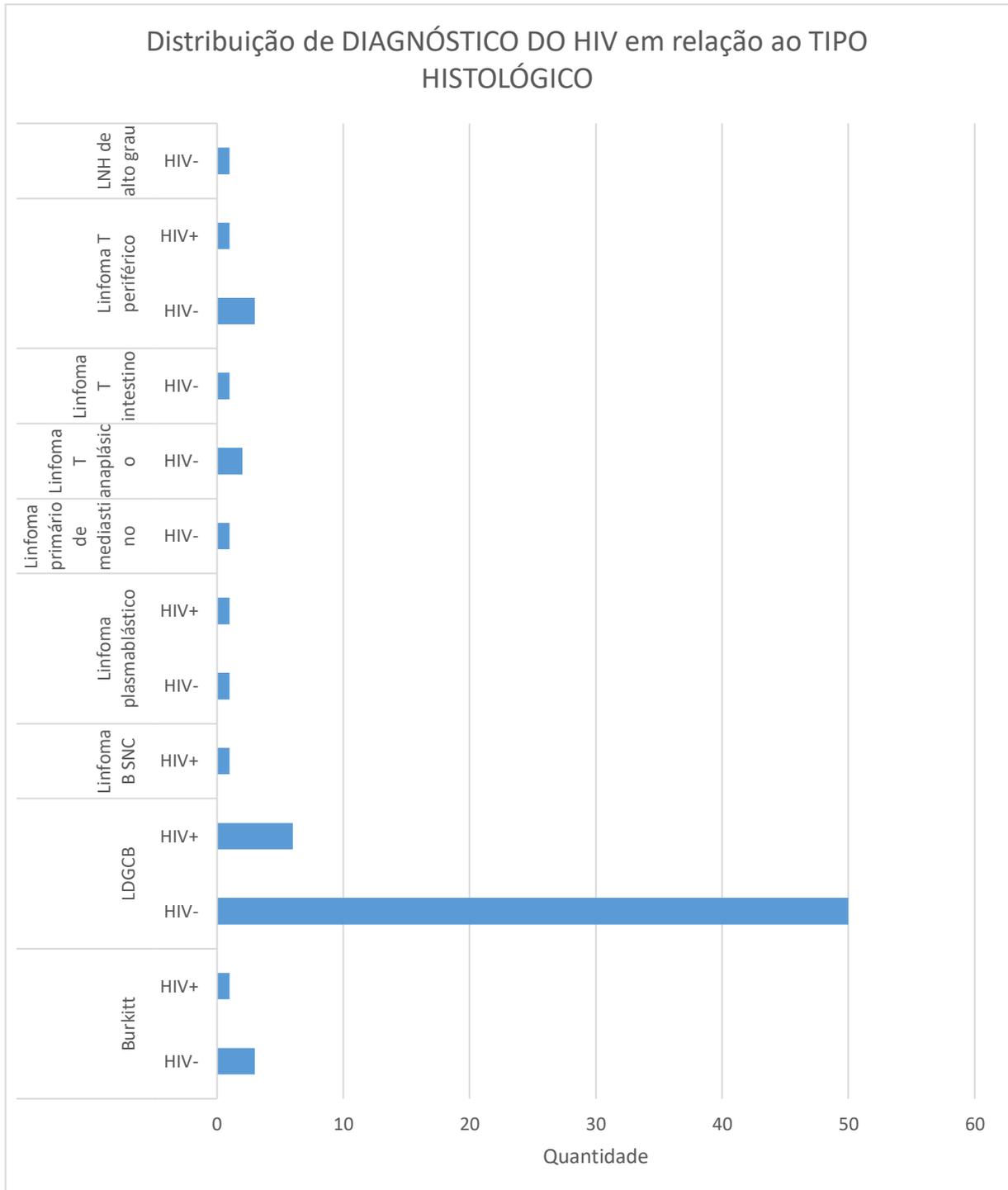


Figura 37: Distribuição de diagnóstico de HIV em relação ao tipo histológico nos linfomas não-Hodgkin.

- Dentre os HIV+ com mau controle da carga viral, 28,57% apresentaram estadiamento da doença em IIIA, 28,57% em IVA, 28,57% em IVB e 14,29% sem registro do estadiamento no prontuário e nem informações que permitam determiná-lo. Dentre os HIV+ com bom controle da carga viral, todos apresentaram doença em estadiamento IIIB. Dentre os HIV-, 20,97%

apresentaram doença em estadiamento IA, 3,23% em IAx, 1,61% em IB, 6,45% em IIA, 4,84% em IIB, 3,23% em IIBx, 11,29% em IIIA, 1,61% em IIIAx, 11,29% em IIIB, 1,61% em IIIBx, 16,13% em IVA, 14,52% em IVB e 3,23% sem registro do estadiamento no prontuário e nem informações que permitam determiná-lo;



Figura 38: Distribuição de estadiamento por *status* de controle viral do HIV nos linfomas não-Hodgkin.

- Dentre os tratamentos para cada linfoma não-Hodgkin, o único paciente sem registro de esquema quimioterápico em prontuário atingiu Remissão Completa; o único paciente que realizou apenas radioterapia atingiu Remissão Parcial; o único paciente que realizou R-DA-EPOCH atingiu Remissão Completa; o único paciente que realizou R-CODOX evoluiu a Óbito; todos os 2 pacientes que realizaram R-CHOP + radioterapia atingiram Remissão Completa; o único paciente que realizou R-CHOP + DA-EPOCH atingiu Remissão Completa; o único paciente que realizou PDN abandonou o acompanhamento; o único que realizou MATRIX evoluiu a Óbito; o único que realizou Hiper-CVAD evoluiu a óbito; o único que realizou DA-EPOCH atingiu Remissão Completa; o único que realizou Ciclofosfamida + Dexametasona + R-CHOP atingiu Remissão Parcial; todos os 2 que realizaram CHOP atingiram Remissão Parcial; o único que realizou BFM atingiu Remissão Completa; 1 paciente abandonou o tratamento antes de se iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia. Dentre os que realizaram R-CHOP, 21,43% atingiram Remissão Parcial, 59,52% atingiram Remissão Completa, 11,9% atingiram Progressão de Doença, 4,76% evoluíram a Óbito e 2,38% abandonaram após início da quimioterapia. Dentre os que foram tratados com mini-R-CHOP, 22,22% atingiram Remissão Parcial, 55,55% atingiram Remissão Completa e 22,22% evoluíram a Óbito. Dentre os que foram tratados com EPOCH, 60% atingiu Remissão Completa, 20% atingiu Progressão de Doença e 20% evoluiu a Óbito;

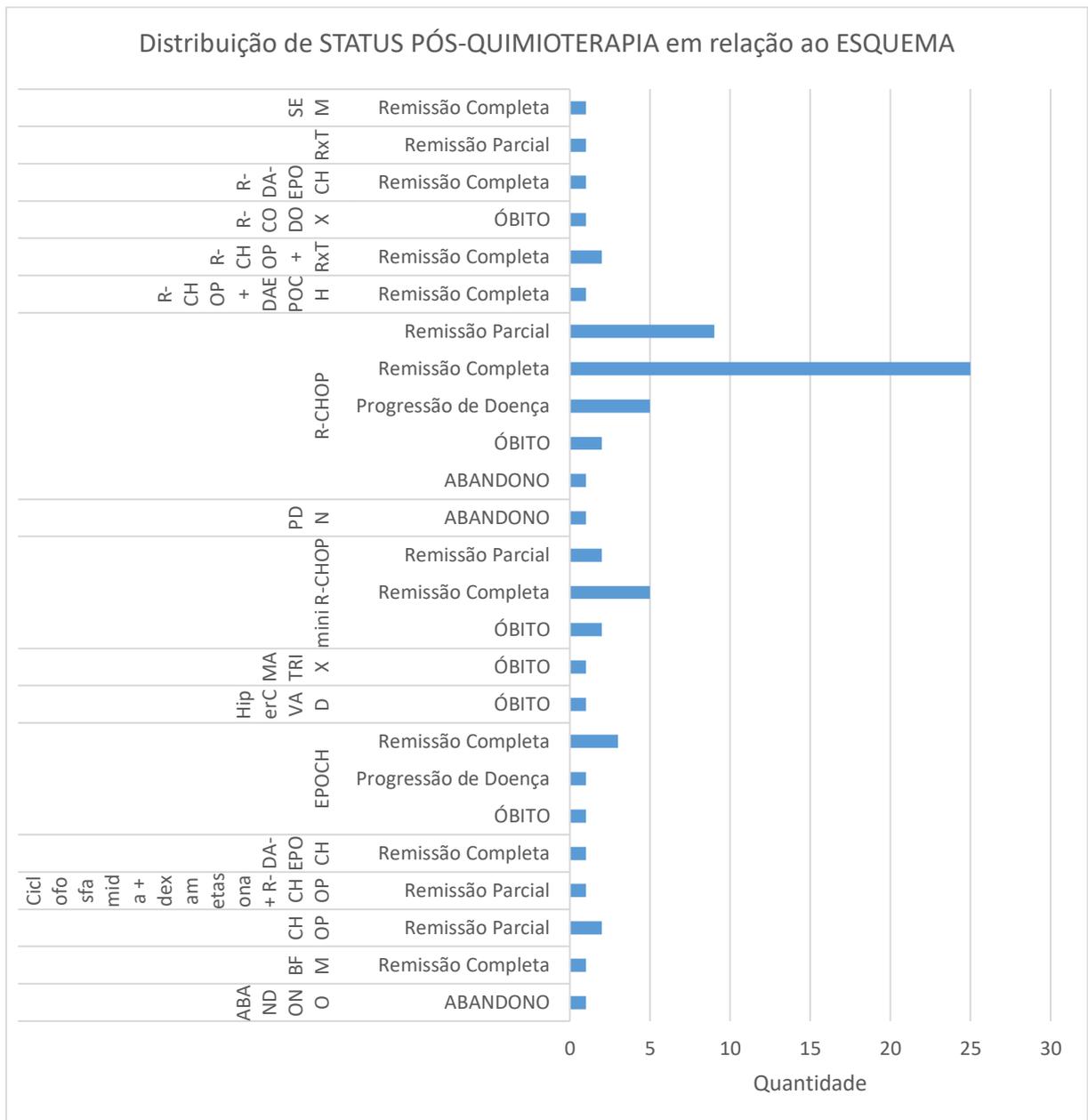


Figura 39: Distribuição de *status* pós-quimioterapia por cada esquema terapêutico nos linfomas não-Hodgkin.

- Dentre os que atingiram Remissão Parcial, 6,67% têm HIV controlado, 13,33% têm HIV mal controlado e 80% é HIV-. Dentre os que atingiram Remissão Completa, 2,5% tinha HIV controlado, 5% tinha HIV mal controlado e 92,5% era HIV-. Dentre as Progressões de Doença, 16,67% tinha HIV controlado e 83,33% era HIV-. Dentre os Óbitos, 37,5% apresentavam mal controle do HIV e 62,5% era HIV-. Houve 3 abandonos, todos ocorridos em pacientes HIV-. Isso sugere que os melhores prognósticos aconteceram preferencialmente em pacientes HIV- e naqueles com mau controle do HIV;

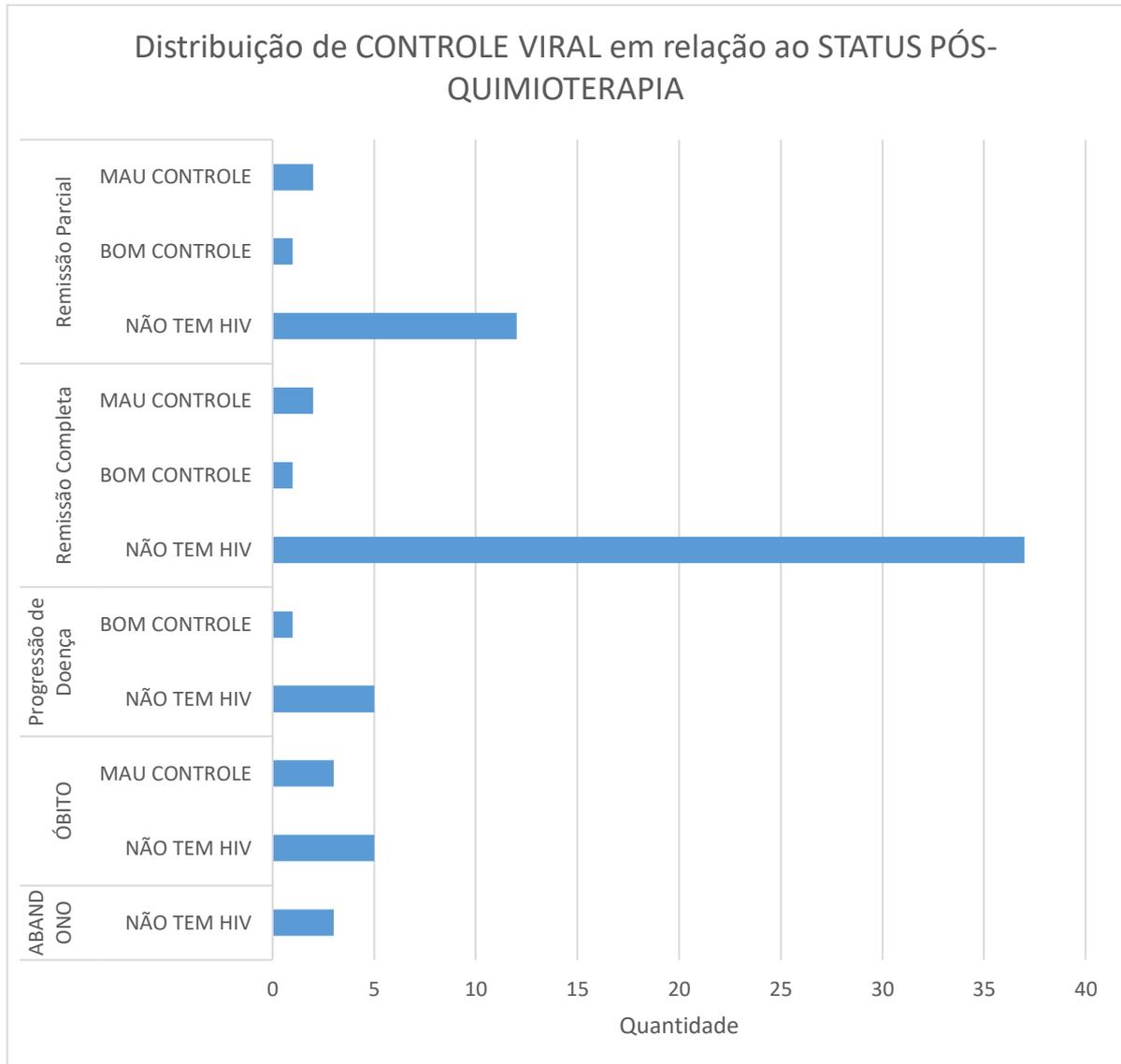


Figura 40: Distribuição de HIV com bom ou mau controle em relação ao *status* pós-quimioterapia nos pacientes com linfoma não-Hodgkin.

- Comparando os desfechos em cada cor, percebeu-se que a Remissão Completa ocorreu em 57,69% dos brancos, 53,57% dos pardos e 44,44% dos pretos. Além disso, proporcionalmente, Óbito totalizou 3,85% nos brancos e 10,71% nos pardos, enquanto que os mesmos desfechos totalizam 33,33% nos pretos;

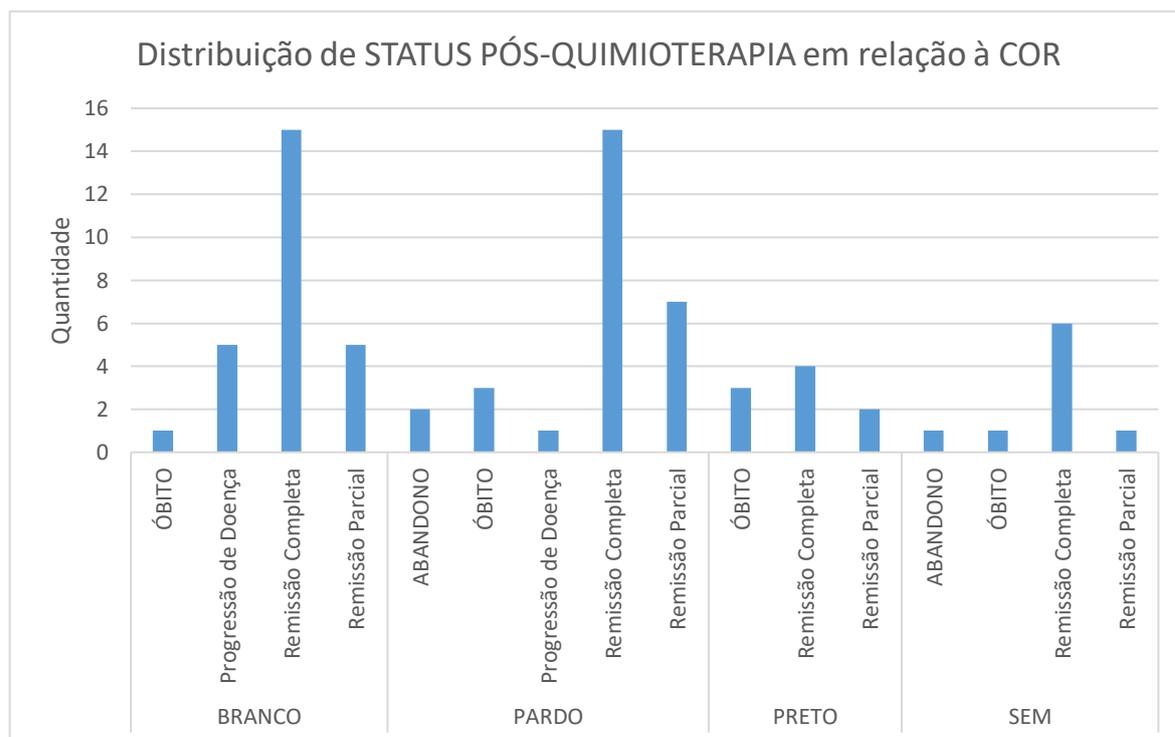


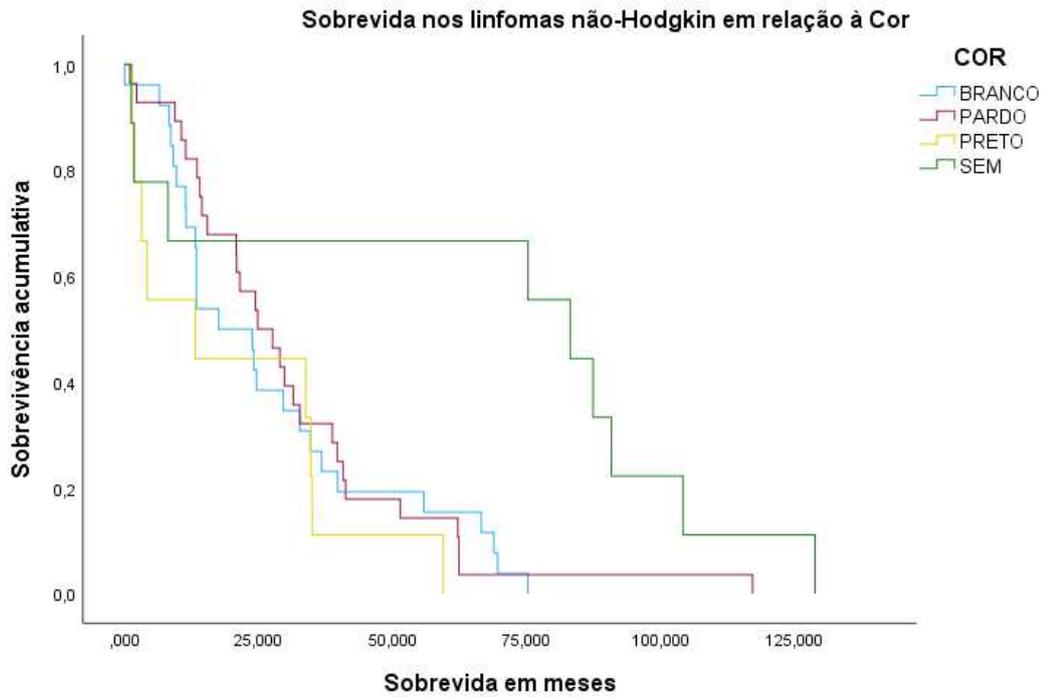
Figura 41: Distribuição de *status* pós-quimioterapia por cada cor nos linfomas não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação à cor evidencia que a cor que teve pior sobrevida nos linfomas não-Hodgkin foi a cor preta, com significância de 0,9%. Além disso, a maior sobrevida identificada não teve a cor registrada em prontuário;

COR	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
BRANCO	27,617	4,376	19,039	36,194	17,533	4,618	8,483	26,583
PARDO	31,108	4,547	22,196	40,021	24,833	4,917	15,195	34,471
PRETO	20,733	6,917	7,177	34,290	13,133	13,267	,000	39,137
SEM	64,533	16,037	33,102	95,965	83,133	11,726	60,150	106,116
Geral	32,729	3,460	25,947	39,510	24,433	4,278	16,048	32,818

a. A estimacão estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 11: Médias e medianas da sobrevida em relao à cor nos linfomas não-Hodgkin.



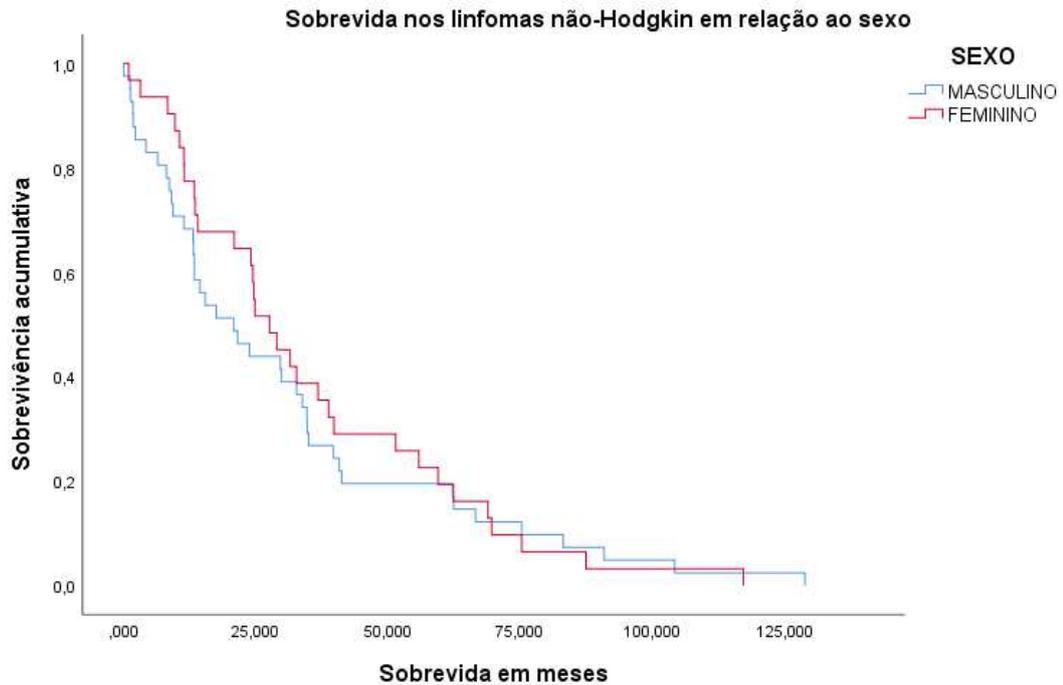
Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,466	3	,009

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de COR.

Figura 42: Curva de sobrevida em relação à cor nos linfomas não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao sexo revela maior tempos semelhantes de sobrevivência em ambos os sexos, porém, sem significância estatística;



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,193	1	,660

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de SEXO.

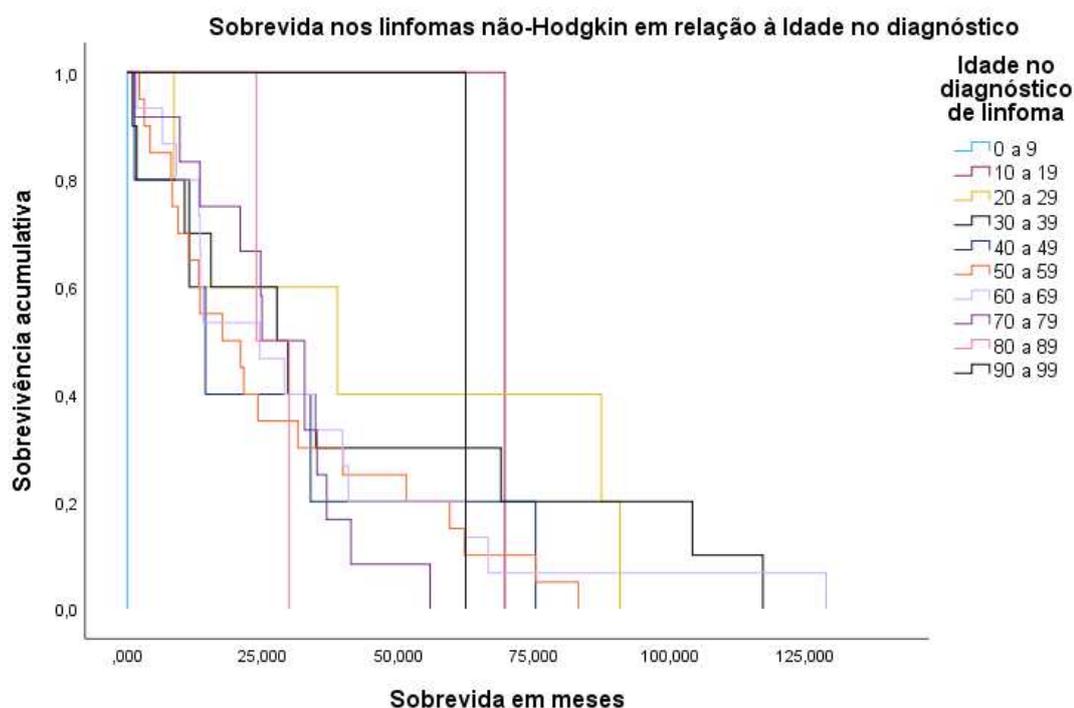
Figura 43: Curva de sobrevida em relação ao sexo nos linfomas não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação à idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin evidencia as 3 maiores sobrevidas nas faixas etárias de 10 a 19 anos, 90 a 99 anos e 20 a 29 anos, com significância menor que 0,1%;

Idade no diagnóstico de linfoma	Estimativa	Média ^a			Estimativa	Mediana		
		Erro	Intervalo de confiança de 95%			Erro	Intervalo de confiança de 95%	
		Erro	Limite inferior	Limite superior		Erro	Limite inferior	Limite superior
0 a 9	,000	,000	,000	,000	,000	.	.	.
10 a 19	69,600	,000	69,600	69,600	69,600	.	.	.
20 a 29	47,406	17,837	12,446	82,367	38,733	29,942	,000	97,419
30 a 39	41,100	13,186	15,255	66,945	27,600	11,226	5,597	49,603
40 a 49	27,240	13,110	1,545	52,935	14,400	3,250	8,030	20,770
50 a 59	28,005	5,628	16,974	39,036	17,533	8,422	1,026	34,040
60 a 69	33,182	8,490	16,542	49,822	24,433	9,940	4,950	43,916
70 a 79	27,397	4,311	18,947	35,847	24,833	4,677	15,667	33,999
80 a 89	26,816	3,016	20,904	32,729	23,800	.	.	.
90 a 99	62,400	,000	62,400	62,400	62,400	.	.	.
Geral	32,729	3,460	25,947	39,510	24,433	4,278	16,048	32,818

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 12: Médias e medianas da sobrevida em relação à idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	75,566	9	<,001

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Idade no diagnóstico de linfoma.

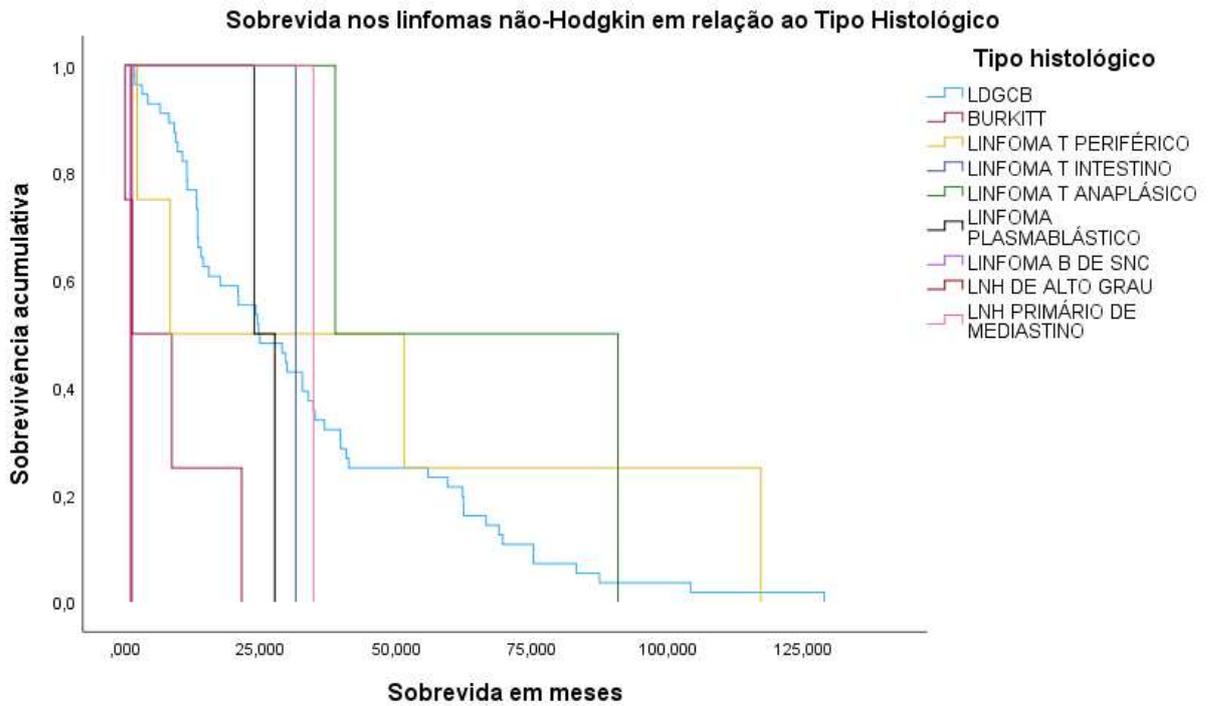
Figura 44: Curva de sobrevivência em relação à idade no diagnóstico de linfoma não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao tipo histológico revelou as 3 maiores sobrevidas nos tipos Linfoma T anaplásico, Linfoma T periférico e LNH primário de mediastino, respectivamente, com significância menor que 0,1%;

Tipo histológico	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Erro	Limite inferior	Limite superior	
LDGCB	33,865	3,772	26,472	41,258	24,600	5,446	13,926	35,274
BURKITT	7,867	4,936	,000	17,541	1,300	4,317	,000	9,760
LINFOMA T PERIFÉRICO	44,800	26,501	,000	96,741	8,333	24,600	,000	56,549
LINFOMA T INTESTINO	31,467	,000	31,467	31,467	31,467	.	.	.
LINFOMA T ANAPLÁSICO	64,783	26,050	13,725	115,841	38,733	.	.	.
LINFOMA PLASMABLÁSTICO	25,700	1,900	21,976	29,424	23,800	.	.	.
LINFOMA B DE SNC	,967	,000	,967	,967	,967	.	.	.
LNH DE ALTO GRAU	1,233	,000	1,233	1,233	1,233	.	.	.
LNH PRIMÁRIO DE MEDIASTINO	34,733	,000	34,733	34,733	34,733	.	.	.
Geral	32,729	3,460	25,947	39,510	24,433	4,278	16,048	32,818

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 13: Médias e medianas da sobrevida em relação ao tipo histológico nos linfomas não-Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	71,205	8	<,001

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Tipo histológico.

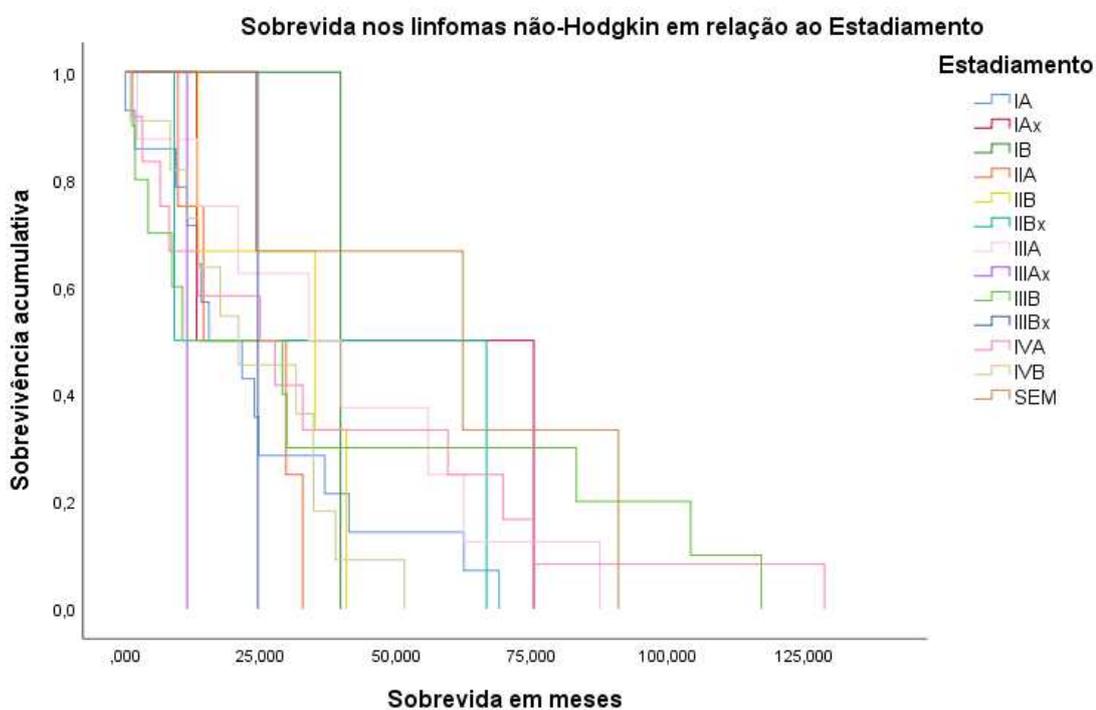
Figura 45: Curva de sobrevida em relação ao tipo histológico de linfoma não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida em relação ao estadiamento revelou que o maior tempo de sobrevida ocorreu no estadiamento sem registro no prontuário, se distribuindo de maneira equilibrada em cada estadiamento, porém, sem significância estatística (p-valor 0,749);

Estadiamento	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro	Intervalo de confiança de 95%		Erro	Intervalo de confiança de 95%		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Estimativa	Erro	Limite inferior	Limite superior
IA	24,617	5,586	13,667	35,566	15,433	7,016	1,682	29,184
IAx	44,200	31,067	,000	105,091	13,133	.	.	.
IB	39,667	,000	39,667	39,667	39,667	.	.	.
IIA	21,608	5,636	10,561	32,655	14,400	9,967	,000	33,934
IIB	29,700	8,337	13,361	46,040	34,967	17,636	,400	69,534
IIBx	37,817	28,750	,000	94,167	9,067	.	.	.
IIIA	39,433	9,954	19,923	58,943	33,800	13,388	7,559	60,041
IIIAx	11,400	,000	11,400	11,400	11,400	.	.	.
IIIB	38,987	14,237	11,081	66,892	10,567	16,075	,000	42,075
IIIBx	24,433	,000	24,433	24,433	24,433	.	.	.
IVA	37,553	11,169	15,662	59,444	24,833	12,326	,674	48,992
IVB	23,973	4,622	14,913	33,032	20,900	9,872	1,550	40,250
SEM	59,033	19,339	21,130	96,937	62,200	31,135	1,174	123,226
Geral	32,729	3,460	25,947	39,510	24,433	4,278	16,048	32,818

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 14: Médias e medianas da sobrevida em relação ao estadiamento nos linfomas não-Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,447	12	,749

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Estadiamento.

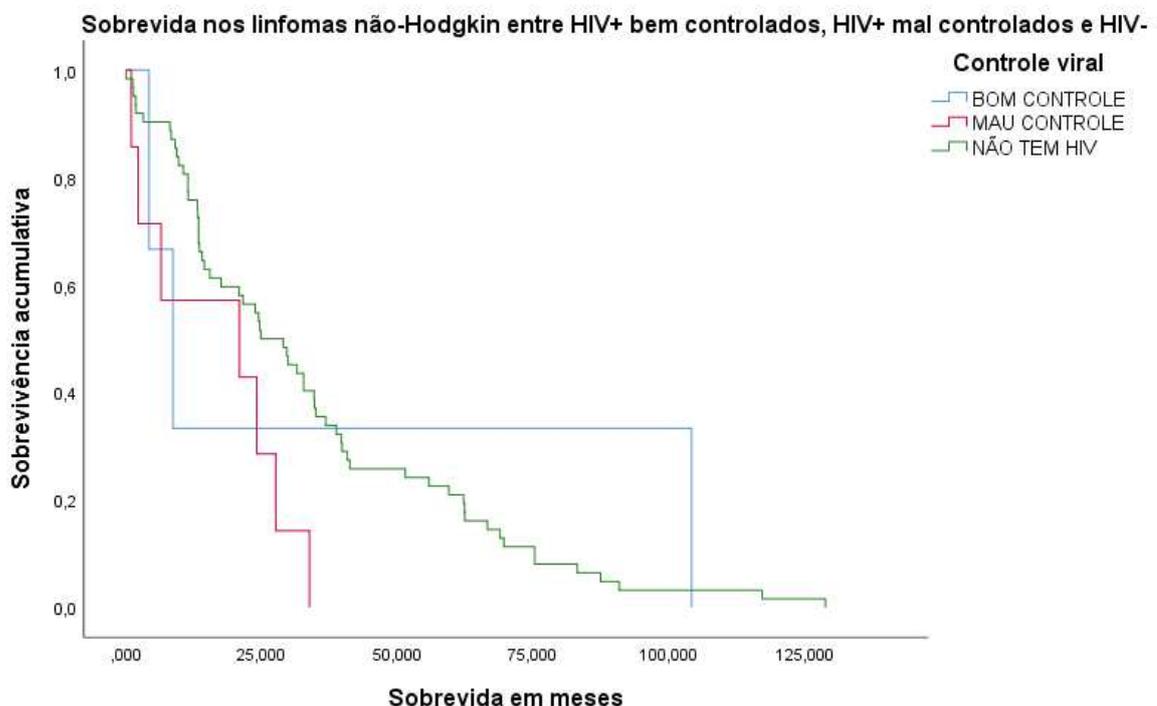
Figura 46: Curva de sobrevida em relação ao estadiamento de linfoma não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida dos linfomas não-Hodgkin em relação aos pacientes HIV+ e HIV- revelou a maior sobrevida nos HIV+ bem controlados, e em seguida nos HIV-, porém, sem significância estatística;

Controle viral	Estimativa	Média ^a			Mediana		
		Erro	Limite inferior	Limite superior	Erro	Limite inferior	Limite superior
BOM CONTROLE	39,022	32,614	,000	102,945	8,633	3,593	15,674
MAU CONTROLE	16,576	4,987	6,802	26,351	20,900	18,897	57,939
NÃO TEM HIV	34,248	3,697	27,003	41,493	24,833	4,889	34,415
Geral	32,729	3,460	25,947	39,510	24,433	4,278	32,818

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 15: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral de HIV nos linfomas não-Hodgkin.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,646	2	,098

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Controle viral.

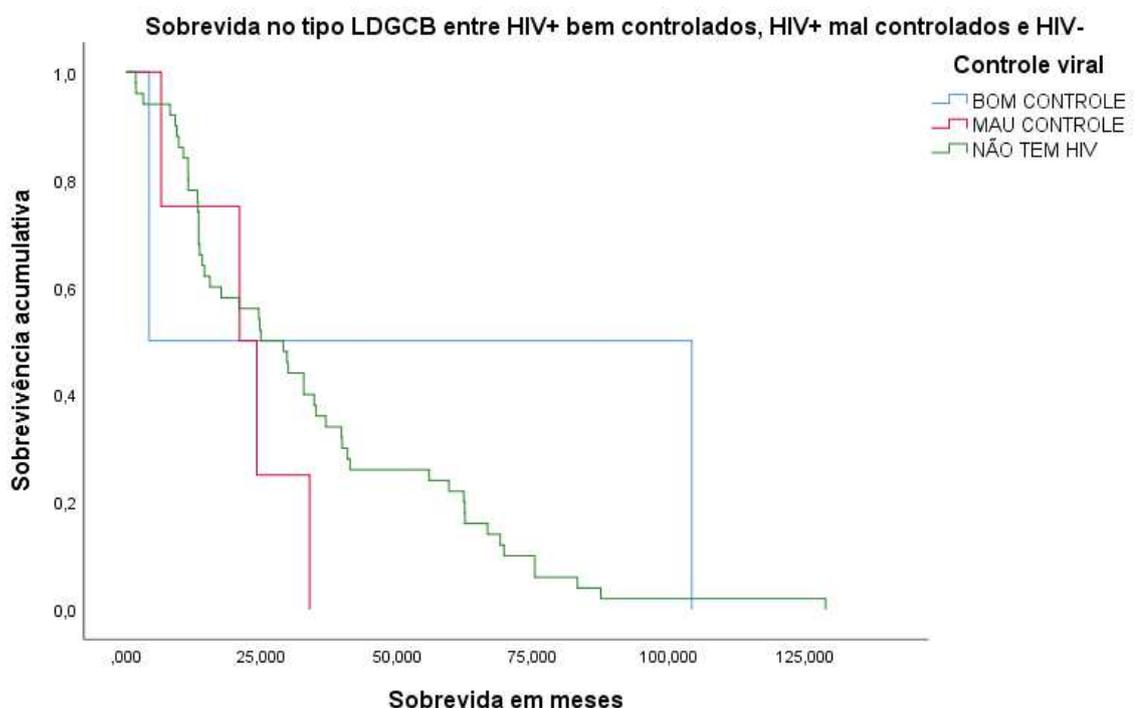
Figura 47: Curva de sobrevida em relação ao controle viral do HIV no linfoma não-Hodgkin.

- A curva de sobrevida do LDGCB em relação aos pacientes HIV+ e HIV- revelou maior sobrevida nos HIV- mesmo quando comparados aos HIV bem controlados, porém, sem significância estatística;

Controle viral	Estimativa	Média ^a			Estimativa	Mediana		
		Erro	Intervalo de confiança de 95%			Erro	Intervalo de confiança de 95%	
		Erro	Limite inferior	Limite superior		Erro	Limite inferior	Limite superior
BOM CONTROLE	54,216	49,984	,000	152,184	4,233	.	.	.
MAU CONTROLE	21,309	5,657	10,220	32,397	20,900	8,800	3,652	38,148
NÃO TEM HIV	34,055	3,885	26,441	41,670	24,833	5,303	14,439	35,227
Geral	33,865	3,772	26,472	41,258	24,600	5,446	13,926	35,274

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 16: Médias e medianas da sobrevida em relação ao controle viral do HIV nos LDGCB.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,329	2	,312

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Controle viral.

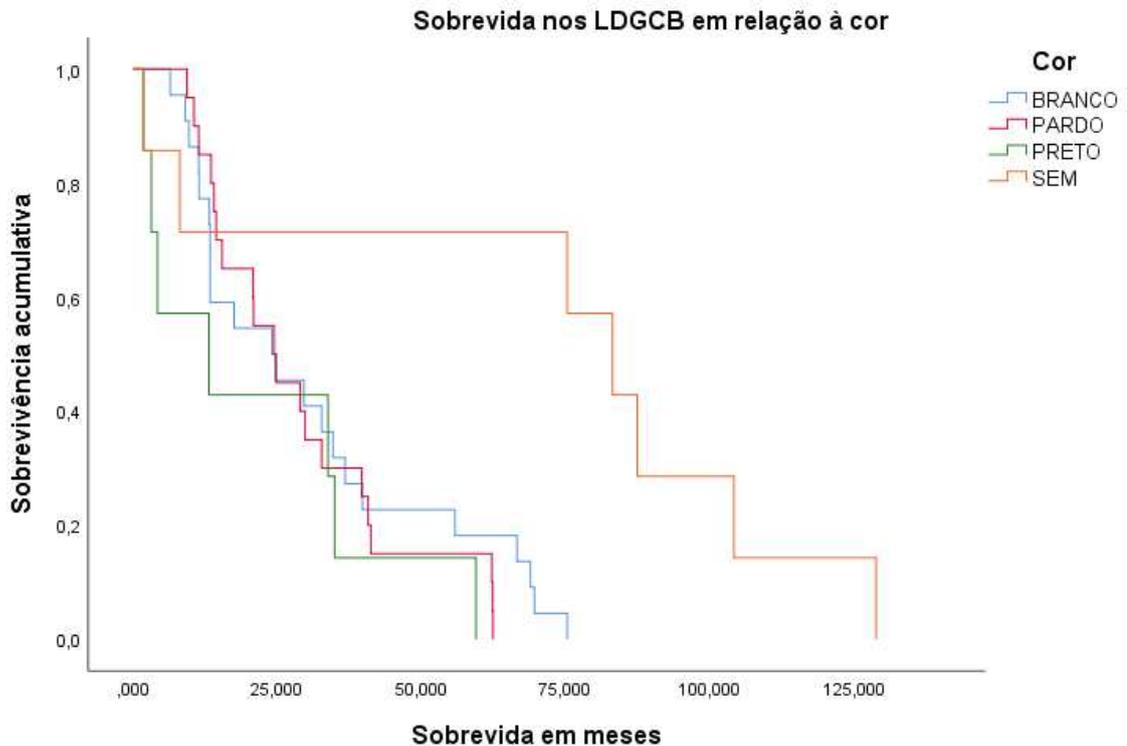
Figura 48: Curva de sobrevida do LDGCB em relação ao controle viral do HIV.

- A curva de sobrevida do LDGCB em relação à cor do paciente revelou que o maior tempo de sobrevida ocorreu em casos sem registro de cor no prontuário, além de revelar menor tempo médio de sobrevida na população preta, com significância de 0,4%;

Cor	Estimativa	Média ^a			Mediana			
		Erro Erro	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Erro	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
BRANCO	30,785	4,817	21,344	40,226	24,067	9,537	5,375	42,759
PARDO	28,993	3,911	21,327	36,659	24,433	4,397	15,814	33,052
PRETO	21,510	8,261	5,317	37,702	13,133	11,653	,000	35,973
SEM	69,819	18,009	34,521	105,117	83,133	10,299	62,947	103,319
Geral	33,865	3,772	26,472	41,258	24,600	5,446	13,926	35,274

a. A estimacão estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Tabela 17: Médias e medianas da sobrevida em relação à cor nos LDGCB.



Comparações globais

	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,506	3	,004

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Cor.

Figura 49: Curva de sobrevida em relação à cor nos linfomas não-Hodgkin tipo LDGCB.

- As curvas de sobrevida dos outros tipos histológicos comparando sobrevida de HIV+ e HIV- foram dificultadas devido à pequena amostragem desses outros tipos se apresentando em pacientes HIV+ e HIV- simultaneamente e, por consequência, devido ao alto p-valor;
- A tabela a seguir sintetiza os principais achados de distribuição das variáveis e os valores de média e mediana da sobrevida em relação a cada variável.

Figura 50: Tabela com as variáveis analisadas no estudo.

		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA COMPARANDO ENTRE INFECTADOS E NÃO INFECTADOS PELO HIV							
		HIV-				HIV+			
		Absoluto	Percentual	Sobrevida em meses (média)	Sobrevida em meses (mediana)	Absoluto	Percentual	Sobrevida em meses (média)	Sobrevida em meses (mediana)
Linfoma de Hodgkin	Sexo	24 mulheres 21 homens	53,33% mulheres 46,67% homens	Mulheres: 64,185 Homens: 46,435	Mulheres: 48,933 Homens: 37,200	2 mulheres 6 homens	25% mulheres 75% homens	Mulheres: 40,067 Homens: 11,955	Mulheres: 17,033 Homens: 8,633
	Cor	15 brancos 19 pardos 8 pretos 3 SEM	33,33% brancos 42,22% pardos 17,78% pretos 6,67% SEM	Branco: 49,500 Pardo: 56,486 Preto: 41,750 SEM: 121,944	Branco: 30,633 Pardo: 44,633 Preto: 39,433 SEM: 136,133	1 brancos 3 pardos 3 pretos 1 SEM	12,5% brancos 37,5% pardos 37,5% pretos 12,5% SEM	Branco: 24,600 Pardo: 25,244 Preto: 12,566 SEM: 13,833	Branco: 24,600 Pardo: 8,633 Preto: 17,033 SEM: 13,833
	Tipo histológico	2 predomínio linfocitário (PL) 34 esclerose nodular (EN) 8 celularidade mista (CM) 1 SEM	4,44% predomínio linfocitário (PL) 75,56% esclerose nodular (EN) 17,78% celularidade mista (CM) 2,22% SEM	PL 43,084 EN 54,833 CM 52,092 SEM 148,333	PL 40,200 EN 39,433 CM 28,600 SEM 148,333	3 esclerose nodular (EN) 1 depleção linfocitária (DL) 4 celularidade mista (CM)	37,5% esclerose nodular (EN) 12,5% depleção linfocitária (DL) 50% celularidade mista (CM)	EM 10,666 CM 25,083 DL 19,533	EM 13,833 CM 8,633 DL 19,533
	Estadiamento	1 IA 1 IAx 7 IIA 7 IIB 3 IIBx 7 IIIA 9 IIIB 1 IVA 8 IVB 1 SEM	2,22% IA 2,22% IAx 15,56% IIA 15,56% IIB 6,67% IIBx 15,56% IIIA 20% IIIB 2,22% IVA 17,78% IVB 2,22% SEM	IA 18,467 IAx 164,567 IIA 43,567 IIB 46,148 IIBx 95,178 IIIA 63,319 IIIB 44,881 IVA 21,667 IVB 50,150 SEM 148,333	IA 18,467 IAx 164,567 IIA 40,200 IIB 33,700 IIBx 128,200 IIIA 45,967 IIIB 30,633 IVA 21,667 IVB 36,267 SEM 148,333	1 IB 1 IIA 1 IIB 1 IIIA 1 IIIBx 3 IVB	12,5% IB 12,5% IIA 12,5% IIB 12,5% IIIA 12,5% IIIBx 37,5% IVB	IB 63,100 IIA 17,033 IIB 13,833 IIIA 8,633 IIIBx 4,000 IVB 15,089	IB 63,100 IIA 17,033 IIB 13,833 IIIA 8,633 IIIBx 4,000 IVB 19,533
	Desfecho	33 remissão completa 6 remissão parcial 5 progressão de doença 1 óbito	73,33% remissões completas 13,33% remissões parciais 11,11% progressões de doença 2,22% óbito			2 remissões completas 2 remissões parciais 1 progressão de doença 2 abandonos 1 óbito	25% remissões completas 25% remissões parciais 12,5% progressão de doença 25% abandonos 12,5% óbito		
Linfoma não-Hodgkin	Sexo	27 mulheres 35 homens	43,55% mulheres 56,45% homens	Mulheres: 37,974 Homens: 31,373	Mulheres: 31,467 Homens: 21,533	4 mulheres 6 homens	40% mulheres 60% homens	Mulheres: 18,384 Homens: 26,594	Mulheres: 20,900 Homens: 6,467
	Cor	23 brancos 24 pardos 7 pretos 8 SEM	37,10% brancos 38,71% pardos 11,29% pretos 12,90% SEM	Branco: 29,516 Pardo: 34,139 Preto: 21,224 SEM: 59,575	Branco: 23,800 Pardo: 28,967 Preto: 13,133 SEM: 75,267	3 brancos 4 pardos 2 pretos 1 SEM	30% brancos 40% pardos 20% pretos 10% SEM	Branco: 13,056 Pardo: 12,925 Preto: 19,016 SEM: 104,200	Branco: 8,633 Pardo: 2,233 Preto: 4,233 SEM: 104,200
	Tipo histológico	1 LNH de alto grau 3 PTCL 1 linfoma T de intestino 2 linfomas T anaplásicos 1 linfoma primário de mediastino 1 PBL 50 LDGCB 3 linfomas de Burkitt	1,61% LNH de alto grau 4,84% PTCL 1,61% linfoma T de intestino 3,23% linfomas T anaplásicos 1,61% linfoma primário de mediastino 1,61% PBL 80,65% LDGCB 4,84% linfomas de Burkitt	1,233 58,989 31,467 64,783 34,733 23,800 34,055 7,611	1,233 51,433 31,467 38,733 34,733 23,800 24,833 1,300	1 PTCL 1 PBL 1 linfoma B de SNC 6 LDGCB 1 linfoma de Burkitt	10% PTCL 10% PBL 10% linfoma B de SNC 60% LDGCB 10% linfoma de Burkitt	2,233 27,600 0,967 32,278 8,633	2,233 27,600 0,967 20,900 8,633
	Estadiamento	13 IA 2 IAx 1 IB 4 IIA 3 IIB 2 IIBx 7 IIIA 1 IIIAx 7 IIIB 1 IIIBx 10 IVA 9 IVB 2 SEM	20,97% IA 3,23% IAx 1,61% IB 6,45% IIA 4,84% IIB 3,23% IIBx 11,29% IIIA 1,61% IIIAx 11,29% IIIB 1,61% IIIBx 16,13% IVA 14,52% IVB 3,23% SEM	IA 24,617 IAx 44,200 IB 39,667 IIA 21,608 IIB 29,700 IIBx 37,817 IIIA 46,572 IIIAx 11,400 IIIB 38,971 IIIBx 24,433 IVA 41,657 IVB 26,870 SEM 76,517	IA 15,433 IAx 13,133 IB 39,667 IIA 14,400 IIB 34,967 IIBx 9,067 IIIA 39,767 IIIAx 11,400 IIIB 28,967 IIIBx 24,433 IVA 24,833 IVB 31,467 SEM 62,200	2 IIIA 3 IIIB 2 IVA 2 IVB 1 SEM	20% IIIA 30% IIIB 20% IVA 20% IVB 10% SEM	IIIA 18,016 IIIB 39,022 IVA 17,034 IVB 10,934 SEM 24,067	IIIA 2,233 IIIB 8,633 IVA 6,467 IVB 0,967 SEM 24,067
Desfecho	37 remissões completas 12 remissões parciais 5 progressões de doença 3 abandonos 5 óbitos	59,68% remissões completas 19,35% remissões parciais 8,06% progressões de doença 4,84% abandonos 8,06% óbitos			3 remissões completas 3 remissões parciais 1 progressão de doença 3 óbitos	30% remissões completas 30% remissões parciais 10% progressão de doença 30% óbitos			

5 DISCUSSÃO

Analisando a variável cor, observou-se que tanto nos linfomas de Hodgkin quanto nos não-Hodgkin a maioria expressiva dos pacientes era composta de pessoas brancas e pardas. Os pretos, proporcionalmente, estiveram mais presentes no grupo HIV+ tanto nos linfomas de Hodgkin quanto nos não-Hodgkin. Entretanto, os desfechos “Óbito” e “Abandono” estiveram proporcionalmente mais presentes na cor preta, o que sugere pior prognóstico quando a doença se instala nesse grupo. Além disso, a sobrevida em relação à cor nos linfomas de Hodgkin não apresentou significância estatística e os linfomas não-Hodgkin de maneira geral e o tipo LDGCB apresentaram menor tempo médio de sobrevida nos pacientes de cor preta, o que sugere pior prognóstico do linfoma quando se instala nessa população. Olszewski *et al.* (2016) revelaram em seu estudo que os participantes pretos também estiveram proporcionalmente mais presentes no grupo HIV+. A distribuição étnica se deu com 48,8% de brancos não-hispânicos, 13,7% de brancos hispânicos, 33,2% de pretos, 1,7% de amarelos/outros e 2,6% sem registro de cor nos HIV+, contra 83,2% de brancos não-hispânicos, 5,3% de brancos hispânicos, 7% de pretos, 2,6% de amarelos/outros e 1,8% sem registro de cor nos HIV-, todos apresentando p-valor <0,00001. Avaliando o tratamento apenas de linfomas não-Hodgkin (6591 casos), o mesmo estudo revelou que os participantes pretos HIV+ com LDGCB ou linfoma de Burkitt apresentaram *odds ratio* 1,41 (1,18 – 1,68) de não receberem quimioterapia em relação aos brancos não-hispânicos (p-valor 0,0018). Os outros grupos étnicos do estudo em questão apresentaram *odds ratio* englobando o valor 1, o que impossibilita a análise de fator de risco ou fator de proteção. Isto significa que a literatura confirmou o achado de menor sobrevida média dentro da população preta HIV+ com LDGCB ou linfoma de Burkitt. Em relação a linfomas de Hodgkin e outros tipos histológicos de linfoma não-Hodgkin, a literatura pesquisada não evidenciou correlação étnica ou de cor.

A variável sexo revelou leve destaque para o sexo masculino tanto nos linfomas de Hodgkin quanto nos não-Hodgkin. Entretanto, o sexo feminino foi o predominante nos pacientes brancos com linfoma de Hodgkin e pardos com não-Hodgkin. Analisando a sobrevida, a variável sexo não se apresentou como fator modificador com relevância estatística (p-valor > 0,05 em linfomas de Hodgkin e nos

não-Hodgkin). Olszewski *et al.* (2016) revelaram em seu estudo que os homens eram 76,5% e mulheres eram 23,5% nos HIV+ e, nos HIV-, houve uma distribuição mais igualitária, com 52,5% de mulheres e 47,5% de homens, todos apresentando p-valor $<0,00001$. Em relação ao tratamento, envolvendo apenas linfomas não-Hodgkin, a *odds ratio* de os homens não receberem quimioterapia em relação às mulheres apresenta intervalo de confiança englobando o valor 1 e p-valor de 0,77, o que impossibilita a análise de fator de risco ou fator de proteção. Isto significa que a literatura corrobora nossos achados de sexo como uma variável sem impacto na sobrevida média e na curva de sobrevida.

A variável idade no diagnóstico do linfoma apresentou discrepância entre linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. Nos primeiros, a idade média no diagnóstico da doença girou em torno da média de 37,77 anos (especialmente na faixa de 18 a 33 anos), com mediana e moda de 32 anos. Nos segundos, a idade média no diagnóstico girou em torno da média de 54,85 anos (especialmente na faixa de 45 a 60 anos), com mediana de 57 anos e moda de 38 anos. Além disso, a variável idade no diagnóstico do linfoma se apresentou como fator de impacto na sobrevida média e na curva de sobrevida tanto nos linfomas de Hodgkin quanto nos não-Hodgkin, trazendo maior sobrevida conforme a mais jovem faixa etária. Olszewski *et al.* (2016) revelaram em seu estudo que as faixas etárias entre grupos HIV+ e HIV- se distribuíram da seguinte forma: nos HIV+, 25,2% possuíam de 18 a 39 anos, 57,2% de 40 a 59 anos, 11,9% de 60 a 74 anos e 5,7% acima de 75 anos, enquanto que nos HIV-, 6,1% possuíam de 18 a 39 anos, 26,5% de 40 a 59 anos, 35,9% de 60 a 74 anos e 31,5% acima de 75 anos, todos apresentando p-valor $<0,00001$. Além disso, ao se avaliar o tratamento apenas de linfomas não-Hodgkin (6591 casos), o mesmo estudo revelou que as faixas etárias de 40 a 59 anos, 60 a 74 anos e acima de 75 anos apresentaram *odds ratio*, respectivamente, de 1,43 (1,20 – 1,71), 1,63 (1,24 – 2,14) e 2,57 (1,58 – 3,26) de não receber quimioterapia em relação à faixa etária de 18 a 39 anos (p-valor $< 0,00001$). Isto significa que a literatura corrobora o nosso achado de maior sobrevida de linfomas não-Hodgkin nas mais jovens faixas etárias no momento do diagnóstico do linfoma.

A distribuição dos tipos histológicos de linfoma de Hodgkin revelou que, no geral, houve maior predominância de Esclerose Nodular. Entretanto, dentro do grupo HIV+, houve maior predomínio de Celularidade Mista. Navarro *et al.* (2006), em seu

estudo, revelaram que os tipos histológicos de linfoma de Hodgkin mais frequentes na população HIV+ são Depleção Linfocitária e Celularidade Mista. Isto significa que nosso estudo corroborou os relatos literários de tipo histológico de linfoma de Hodgkin dentro da população HIV+.

A distribuição dos tipos histológicos de linfoma não-Hodgkin neste estudo revelou maior prevalência de LDGCB, linfoma de Burkitt e linfoma T periférico, além de apresentar o LDGCB como o que apresentou maior tempo de sobrevida. Dentro do grupo HIV+, houve destaque de prevalência apenas para LDGCB, com distribuição mais igualitária dos outros tipos histológicos. Low *et al.* (2016) e Lilly *et al.* (2019), em seus estudos, corroboram a maior prevalência do tipo histológico LDGCB na população HIV+, adicionando que este também é o tipo histológico de linfoma não-Hodgkin mais prevalente na população geral. A literatura pesquisada não correlacionou o tipo histológico LDGCB com taxas de sobrevida.

A avaliação do estadiamento revelou que, nos linfomas de Hodgkin, houve grande destaque para os estágios IIA, IIB, IIIA, IIIB e IVB nos HIV-, enquanto que o maior destaque nos HIV+ foi IVB. Por sua vez, nos linfomas não-Hodgkin, os HIV- apresentaram maior prevalência de estadiamentos em IA, IVA, IVB, IIIA e IIIB, os HIV+ mal controlados apresentaram prevalência apenas de estágios III e IV e os bem controlados apresentaram prevalência apenas de IIIB. Além disso, nos linfomas de Hodgkin, os estadiamentos mais iniciais, como I e II, comportaram-se como fator de maior sobrevida com significância estatística, enquanto que, nos linfomas não-Hodgkin, o tempo de sobrevida não apresentou destaque em nenhum estadiamento específico, além de não apresentar significância estatística. Olszewski *et al.* (2016) revelaram em seu estudo envolvendo apenas linfomas não-Hodgkin que, dentro dos HIV+, 21,6% apresentaram estadiamento I, 11,6% estadiamento II, 15,4% estadiamento III, 48,2% estadiamento IV e 3,2% sem registro de estadiamento. Por sua vez, nos HIV-, a distribuição foi semelhante à dos HIV+, com 27,6% apresentando estadiamento I, 15,5% estadiamento II, 16,7% estadiamento III, 36,6% estadiamento IV e 3,7% sem registro de estadiamento. Avaliando o tratamento, o estudo em questão revelou que, em comparação com o estadiamento I, os estadiamentos II, III e IV apresentaram *odds ratio*, respectivamente, de 0,50 (0,39 – 0,65), 0,38 (0,30 – 0,50) e 0,69 (0,57 – 0,84) de não receberem quimioterapia (p-valor < 0,00001), o que sugere melhor tratamento nos estadiamentos mais avançados. Correlação literária

semelhante não foi encontrada considerando os estadiamentos de linfoma de Hodgkin. Isto significa que os estudos, em conjunto, sugerem maior prevalência de estadiamentos mais avançados nos HIV+, mesmo bem controlados, melhor sobrevida nos linfomas de Hodgkin que se apresentam em estadiamento mais inicial e melhor sobrevida nos linfomas não-Hodgkin quando estes se apresentam em estadiamento mais avançado, sem possibilidade de se correlacionarem entre si.

A curva geral de sobrevida não apresentou discrepância entre linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin. Especialmente nos linfomas não-Hodgkin, a linha da sobrevida em meses tendeu a contrariar a linha da idade em anos, de modo que idades mais jovens apresentaram maior sobrevida e idades mais avançadas apresentaram menor sobrevida, em média. Entretanto, a sobrevida média foi maior nos linfomas de Hodgkin, com valor de 50 anos, com mediana de 36 anos e moda de 12 anos, enquanto nos não-Hodgkin, a média foi de 32 anos, com mediana de 24 anos e moda de 13 anos. Ademais, a curva de sobrevida Kaplan-Meier evidenciou as maiores sobrevidas nas faixas etárias mais jovens em ambos os grupos de linfomas. Quando se adiciona o fator HIV na análise, os linfomas de Hodgkin, em especial o tipo histológico Esclerose Nodular, apresentaram maior tempo e melhor curva de sobrevida no grupo HIV- com significância estatística, mesmo comparado ao grupo HIV+ bem controlado. Dentro dos linfomas não-Hodgkin, a curva de Kaplan-Meier sugere semelhantemente melhor sobrevida no grupo HIV-, porém, sem significância estatística. Em seu estudo, Vishnu e Aboulafia (2012) relataram que, após o advento da TARV e da melhora significativa do controle viral do HIV, a sobrevida dos pacientes HIV+ em TARV regular está se aproximando da dos HIV- com o mesmo tipo de linfoma, o que também é defendido por Carbone *et al.* (2014), Barta *et al.* (2015) e Lilly e Fedoriw (2019). Em contrapartida, Low e Song (2016), em seu estudo, afirmaram que uma das diferenças primordiais dos linfomas de Hodgkin-HIV é o pior prognóstico nos HIV+. Além disso, Carbone *et al.* (2022) defenderam que, apesar da sobrevida geral ter sido notavelmente melhorada com a evolução da TARV, estudos de grande base populacional revelam maior risco de morte em pacientes HIV+ em qualquer tipo de linfoma, quando comparados à população geral, o que também foi corroborado por Nascimento (2016). Isto revela que nossos achados de melhor curva de sobrevida na população HIV- condizem com os relatos literários.

Dentre as limitações deste estudo, pode-se citar o pequeno tamanho amostral do grupo HIV+, que soma apenas 19 pacientes frente ao grupo HIV-, que soma 106 pacientes. Dessa forma, qualquer resultado de estatística analítica poderá estar falseado devido a essa desproporção amostral. Além disso, a falta do registro de algumas variáveis no prontuário, como cor do paciente, tipo histológico do linfoma, seu estadiamento, data de diagnóstico e carga viral do HIV também dificultaram análise e discussão dessas variáveis.

6 CONCLUSÃO

Após a realização deste trabalho, pôde-se concluir que:

- Os pacientes mais acometidos pelos linfomas foram pardos, porém, as taxas de menor sobrevida se concentraram nos pacientes pretos;
- O sexo não se comportou como fator de impacto na sobrevida;
- As maiores sobrevidas de linfomas não-Hodgkin ocorreram nos pacientes que foram diagnosticados com o linfoma em idades mais jovens;
- O tipo histológico de linfoma de Hodgkin mais prevalente no geral foi Esclerose Nodular, e nos HIV+ foi Celularidade Mista, enquanto que o tipo de linfoma não-Hodgkin mais prevalente tanto no geral quanto nos HIV+ foi LDGCB, sendo este o tipo histológico que apresentou melhor sobrevida;
- Os linfomas de Hodgkin tenderam a ter melhor sobrevida nos estadiamentos mais iniciais;
- A implementação e o aprimoramento da TARV permitiram melhoria da sobrevida de pacientes HIV+ com linfomas. Ainda assim, o fato de ter o vírus da imunodeficiência humana, mesmo com carga viral bem controlada, pode reduzir a sobrevida de pacientes com linfoma de Hodgkin.

7 REFERÊNCIAS

1. WANG, Jianhong; LIANG, Rong; HAO, Caixia; LIU, Xiangxiang; ZHANG, Na; DUAN, Xiaohui; DONG, Hongjuan; DONG, Baoxia; GU, Hongtao; GAO, Guangxun; ZHANG, Tao; BAI, Qingxian; CHEN, Xiequn. Survival outcomes of primary cutaneous T-cell lymphoma in HIV-infected patients: a national population-based study. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 4, p. 762-767, 2018.
2. KATSURA, Yukitaka. OTA, Ikuyo; YOSHIDA, Chikashi; OHTANI, Haruo; KOMENO, Takuya. HIV-associated Peripheral T-cell Lymphoma with a Cytotoxic Phenotype. **Internal Medicine**, v. 53, n. 18, p. 2127-2131, 2014.
3. CARBONE, Antonino; VACCHER, Emanuela; GLOGHINI, Annunziata; PANTANOWITZ, Liron; ABAYOMI, Akin; PAOLI, Paolo de; FRANCESCHI, Silvia. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 11, n. 4, p. 223-238, 2014.
4. BARTA, Stefan K.; XUE, Xiaonan; WANG, Dan; LEE, Jeannette Y.; KAPLAN, Lawrence D.; RIBERA, Josep-Maria; ORIOL, Albert; SPINA, Michele; TIRELLI, Umberto; BOUE, François; WILSON, Wyndham H.; WYEN, Christoph; DUNLEAVY, Kieron; NOY, Ariela; SPARANO, Joseph A. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era. **Haematologica**, v. 99, n. 11, p. 1731, 2014.
5. GIBSON, Todd M.; MORTON, Lindsay M.; SHIELS, Meredith S.; CLARKE, Christina A.; ENGELS, Eric A. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. **Aids**, v. 28, n. 15, p. 2313-2318, 2014.
6. KOWALKOWSKI, Marc A. MIMS, Martha P.; AMIRAM, E. Susan; LULLA, Premal; CHIAO, Elizabeth Y. Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma. **PLoS One – Public Library of Science**, v. 8, n. 10, p. e77409, 2013.
7. NOY, Ariela. HIV lymphoma and Burkitts lymphoma. **The Cancer Journal**, v. 26, n. 3, p. 260-268, 2020.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV/AIDS**. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>>.
9. UNAIDS. **90-90-90: bom progresso, mas, o mundo está longe de atingir as metas de 2020**. Disponível em <<https://unaids.org.br/2020/09/90-90-90-bom-progresso-mas-o-mundo-esta-longe-de-atingir-as-metas-de-2020/>>.
10. **Boletim Epidemiológico – HIV e Aids 2023**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>>.
11. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.
12. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.
13. LOW, Lawrence K.; SONG, Joo Y. B-cell lymphoproliferative disorders associated with primary and acquired immunodeficiency. **Surgical Pathology Clinics**, v. 9, n. 1, p. 55-77, 2016.

14. CESARMAN, Ethel. Pathology of lymphoma in HIV. **Current Opinion in Oncology**, v. 25, n. 5, p. 487-494, 2013.
15. LILLY, Amy J.; FEDORIW, Yuri. Human immunodeficiency virus-associated lymphoproliferative disorders. **Surgical Pathology Clinics**, v. 12, n. 3, p. 771-782, 2019.
16. CASTILLO, Jorge J.; BIBAS, Michele; MIRANDA, Roberto N. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 125, n. 15, p. 2323-2330, 2015.
17. CASTILLO, Jorge J.; WINER, Eric S.; STACHURSKI, Dariusz; PEREZ, Kimberly; JABBOUR, Melhem; MILANI, Cannon; COLVIN, Gerald; BUTERA, James N. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 51, n. 11, p. 2047-2053, 2010.
18. GILARDIN, Laurent; COPIE-BERGMAN, Christiane; GALICIER, Lionel; MEIGNIN, Véronique; BRIÈRE, Josette; TIMSIT, Julie F.; BOUCHAUD, Olivier; GAULARD, Philippe; OKSENHENDLER, Eric; GÉRARD, Laurence. Peripheral T-cell lymphoma in HIV-infected patients: a study of 17 cases in the combination antiretroviral therapy era. **British Journal of Haematology**, v. 161, n. 6, p. 843-851, 2013.
19. NAVARRO, Willis H.; KAPLAN, Lawrence D. AIDS-related lymphoproliferative disease. **Blood – The American Society of Haematology**, v. 107, n. 1, p. 13-20, 2006.
20. NASCIMENTO, Janaíra da Silva. **Linfomas relacionados ao HIV em adultos atendidos na rede pública de Recife-PE**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
21. GRATZINGER, Dita; JONG, Daphne de; JAFFE, Elaine S.; CHADBURN, Amy; CHAN, John K. C.; PATH, F. R. C.; GOODLAD, John R.; SAID, Jonathan; NATKUNAM, Yasodha. T-and NK-cell lymphomas and systemic lymphoproliferative disorders and the immunodeficiency setting: 2015 SH/EAHP workshop report—part 4. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 147, n. 2, p. 188-203, 2017.
22. GONG, Jun; DELIOUKINA, Maria L.; HENDIFAR, Andrew E. A Rare Case of Primary Gastric HIV-Associated Peripheral T-Cell Lymphoma: Relapsed Disease Treated With Pemetrexed. **World Journal of Oncology**, v. 4, n. 4-5, p. 217, 2013.
23. GLOGHINI, Annunziata; DOLCETTI, Riccardo; CARBONE, Antonino. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2013. p. 457-467.
24. LEVINE, Alexandra M. AIDS-lymphoma (ARL): one more step along the way. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 122, n. 19, p. 3244-3246, 2013.
25. VISHNU, Prakash; ABOULAFIA, David M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. **Advances in Hematology**, v. 2012, 2012.
26. BARTA, Stefan K.; SAMUEL, M. S.; XUE, X.; WANG, D.; LEE, J. Y.; MOUNIER, N.; RIBERA, J. M.; SPINA, M.; TIRELLI, U.; WEISS, R.; GALICIER, L.; BOUE, F.; LITTLE, R. F.; DUNLEAVY, K.; WILSON, W. H.; WYEN, C.; REMICK, S. C.; KAPLAN, L. D.; RATNER, L.; NOY, A.; SPARANO, J. A. Changes in the influence of lymphoma-and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 5, p. 958-966, 2015.
27. CARBONE, Antonino; VACCHER, Emanuela; GLOGHINI, Annunziata. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 139, n. 7, p. 995-1012, 2022.
28. GROGG, K. L.; MILLER, R. F.; DOGAN, Ahmet. HIV infection and lymphoma. **Journal of Clinical Pathology**, v. 60, n. 12, p. 1365-1372, 2007.

29. CASTELLI, Roberto; SCHIAVON, Riccardo; PRETI, Carlo; FERRARIS, Laurenzia. HIV-related lymphoproliferative diseases in the era of combination antiretroviral therapy. **Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)**, v. 20, n. 3, p. 175-180, 2020.
30. OLSZEWSKI, Adam J.; FALLAH, Jaleh; CASTILLO, Jorge J. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas in the antiretroviral therapy era: analysis of the National Cancer Data Base. **Cancer**, v. 122, n. 17, p. 2689-2697, 2016.
31. CHADBURN, Amy. Immunodeficiency-associated lymphoid proliferations (ALPS, HIV, and KSHV/HHV8). In: **Seminars in Diagnostic Pathology**. WB Saunders, 2013. p. 113-129.
32. GLUZMAN, D. F.; ZAVELEVICH, M. P.; PHILCHENKOV, A. A.; KOVAL, S. V.; BEZHENAR, T. O. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders and lymphoid neoplasms in post-COVID-19 pandemic era. **Experimental Oncology**, v. 43, n. 1, p. 87-91, 2021.
33. NATKUNAM, Yasodha; GRATZINGER, Dita; CHADBURN, Amy; GOODLAD, John R.; CHAN, John K. C.; SAID, Jonathan; JAFFE, Elaine S.; JONG, Daphne de. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal?. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 132, n. 18, p. 1871-1878, 2018.
34. CHADBURN, Amy; ABDUL-NABI, Anmaar; TERUYA, Brian Scott; LO, Amy A. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 137, n. 3, p. 360-370, 2013.
35. CASTILLO, Jorge; PEREZ, K.; MILANI, C.; DEZUBE, B. J.; PANTANOWITZ, L. Peripheral T-cell lymphomas in HIV-infected individuals: a comprehensive review. **Journal of HIV therapy**, v. 14, n. 2, p. 34-41, 2009.
36. WANG, Chaoyu; LIU, Jun; LIU, Yao. Progress in the treatment of HIV-associated lymphoma when combined with the antiretroviral therapies. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 798008, 2022.
37. ARZOO, Karo K.; BU, Xiangdong; ESPINA, Byron M.; SENEVIRATNE, Lasika; NATHWANI, Bharat; LEVINE, Alexandra M. T-cell lymphoma in HIV-infected patients. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 36, n. 5, p. 1020-1027, 2004.
38. HÜBEL, Kai. The changing landscape of lymphoma associated with HIV infection. **Current Oncology Reports**, v. 22, p. 1-9, 2020.

