



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação das condutas terapêuticas na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) no Estado da Bahia (Brasil)

Ítala Gomes e Santos

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Santos, Ítala Gomes e
S237 Avaliação das condutas terapêuticas na leucemia / linfoma de células T do adulto (ATL) no Estado da Bahia (Brasil) / Ítala Gomes e Santos. Salvador: IG e Santos, 2015.

viii, 50 fls.

Professor orientador: Achiléa .Candida Lisboa Bittencourt.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Leucemia – linfoma de células T do adulto. 2. Conduta do tratamento medicamentoso. 3. Vírus 1 linfotrópico T humano. I. Bittencourt, Achiléa Candida Lisboa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.155.392



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação das condutas terapêuticas na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) no Estado da Bahia (Brasil)

Ítala Gomes e Santos

Professor orientador: **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**
Orientador tutor: **Pedro Dantas Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Avaliação das condutas terapêuticas na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) na Bahia, de Ítala Gomes e Santos.*

Professor orientador: **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**

Orientador tutor: Pedro Dantas Oliveira

COMISSÃO REVISORA:

- **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo José Bittencourt Studart**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

Achar
a porta que esqueceram de fechar.
O beco com saída.
A porta sem chave.
A vida.
(extraído do livro “Toda Poesia”, de **Paulo**
Leminski)

Ao meu tio, **José Amarante**,
por ser um espelho e
fundamental para a minha
chegada à Faculdade de
Medicina da Bahia; à minha
mãe, **Cristina**, por suas
orações e suporte; aos meus
avós, **Jacira e Mingo** (*in
memoriam*), por terem sido a
minha fonte de cuidado e
segurança.

EQUIPE

- Ítala Gomes e Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: itala_216@hotmail.com
- Achiléa Candida Lisboa Bittencourt, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: achilea@uol.com.br.
- Pedro Dantas Oliveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: pedrodermato@yahoo.com.br.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos

CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MUNIZ (CPqGM – Fiocruz)

- Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Conselho Nacional de Pesquisa.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Achiléa Bittencourt**, pela extrema dedicação a este trabalho, orientando-o incansavelmente. Por ser um exemplo de profissional e, acima de tudo, uma excelente professora, cujos ensinamentos levarei para a vida.
- ◆ Ao Doutor **Pedro Oliveira**, meu Tutor, pelas substantivas orientações científicas e pelas rápidas soluções propostas, quando as dificuldades se pronunciavam. Além disso, pelo cuidado e acompanhamento clínico-dermatológico aos pacientes do estudo.
- ◆ À Doutora **Glória Bonfim**, hematologista do Com-HUPES e membro do grupo de pesquisa, pelo cuidado aos pacientes aqui referidos e pelo fornecimento de informações clínicas, bem como de orientações a este trabalho.
- ◆ Aos serviços de **Oncohematologia, Dermatologia e Farmácia** do Com-HUPES, pelo acompanhamento terapêutico dos pacientes com ATL.
- ◆ Às equipes multiprofissionais e direções do **CICAN**, do **Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB)**, da **Clínica de Oncologia de Salvador (CLION)**, da **Clínica de Oncologia e Hematologia (AMO)** pelo suporte terapêutico aos pacientes e por disponibilizar os prontuários dos mesmos.
- ◆ À coordenação do **Serviço de Arquivo Médico** do Com-HUPES, por disponibilizar e/ou facilitar o acesso a prontuários valiosos a este estudo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS	2
ÍNDICE DE SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	26
VII. CONCLUSÕES	30
VIII. SUMMARY	31
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
X. ANEXOS	
•ANEXO I: Ficha de registro de dados	35
•ANEXO II: Ficha epidemiológica e clínica do primeiro atendimento	36
•ANEXO III: Termo de consentimento livre e esclarecido	37
•ANEXO IV: Ofício (parecer) do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Com-HUPES, com aprovação do estudo	39

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

FIGURA

FIGURA 1. Curva de sobrevida em relação às formas clínicas em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto.	16
FIGURA 2. Sobrevida dos pacientes crônicos, subtipos favorável e desfavorável	17
FIGURA 3. Tempo mediano de sobrevida dos pacientes da forma indolente que utilizaram, inicialmente, terapias específica e sintomática.	18
FIGURA 4. Curva de sobrevida em relação aos tratamentos iniciais, na forma clínica indolente.	20
FIGURA 5. Curva de sobrevida em relação aos tratamentos iniciais, na forma clínica crônica.	20
FIGURA 6. Curva de sobrevida em relação aos tratamentos iniciais, na forma clínica aguda.	21
FIGURA 7: Tratamento completo nos pacientes crônicos favoráveis.	24

QUADRO

QUADRO I. Classificação das formas clínicas da leucemia/linfoma de células T do Adulto.	08
QUADRO II. Grupos de tratamento para análise dos 114 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto.	12
QUADRO III. Tipos de variáveis utilizadas no estudo.	14

TABELAS

TABELA 1. Sobrevida de acordo com as formas clínicas em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto	15
TABELA 2. Condutas terapêuticas iniciais na leucemia/linfoma de células T do adulto	17
TABELA 3. Tratamento inicial vs. sobrevida em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto de acordo com a forma clínica.	19
TABELA 4. Respostas terapêuticas às terapias iniciais em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto	22
TABELA 5. Tratamento completo nos 54 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto	23

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL – Leucemia/linfoma de células T do adulto

AZT – Zidovudina

CHOP – Ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, oncovin e prednisona

CICAN – Centro estadual de oncologia

Com-HUPES – Complexo hospitalar universitário professor Edgar Santos

ELISA – *Enzyme linked immuno sorbent assay*

HAM/TSP – Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical

HTLV-1 – Vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1

IFN- α – Interferon alfa

LDH – Desidrogenase láctica

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PUVA – Psoraleno + UVA

TMS – Tempo mediano de sobrevida

TPP – Tumoral primária de pele (forma)

UVB-Nb – UVB de banda estreita

VCAP-AMP-VECP – Vincristina, ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina e prednisona – Hidroxidoxorubicina, ranimustina e prednisona - Vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona.

I. RESUMO

AVALIAÇÃO DAS CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL) NO ESTADO DA BAHIA (BRASIL).

Introdução: A leucemia/linfoma de célula T do adulto (ATL) é uma doença linfoproliferativa das células T CD4+ e constitui um tipo, geralmente, agressivo de leucemia/linfoma. Os problemas no tratamento da ATL são devidos, essencialmente, a baixa responsividade à quimioterapia e a condição, por vezes, severa de imunodisregulação presente, principalmente, nas formas aguda e linfomatosa da ATL.

Objetivos: Avaliar o impacto de diversos esquemas terapêuticos em 114 pacientes de ATL, diagnosticados no Serviço de Patologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, no período de 1988 a junho de 2013. **Métodos:** Estudo observacional de coorte duplo, em que foram incluídos pacientes com diagnóstico conclusivo de ATL, os quais foram divididos em grupos de tratamento, de acordo com as formas clínicas. As condutas terapêuticas foram relacionadas à sobrevida pelo método Kaplan-Meier e comparadas pelo método Log-Rank. **Resultados:** Oitenta pacientes foram incluídos, a maioria de forma indolente (32,5%). Nesta forma clínica, os pacientes que utilizaram de início tratamento exclusivamente sintomático apresentaram maior tempo mediano de sobrevida (TMS). Na análise do tratamento global, os crônicos favoráveis que utilizaram apenas antivirais tiveram TMS maior, ao passo que nos crônicos desfavoráveis e nos agudos, o uso exclusivo de quimioterapia revelou um TMS mais elevado. As formas linfomatosa e TPP não mostraram diferenças significativas na comparação dos resultados terapêuticos. **Discussão:** As condutas terapêuticas na ATL variam na dependência da forma clínica, por isso é fundamental a sua classificação adequada. Neste trabalho, a melhor conduta para os pacientes de forma indolente foi a de observação, associada ou não a fototerapia. Na forma crônica favorável, o uso de antivirais mostrou melhor resultado que a quimioterapia. Nas formas crônica desfavorável, aguda e linfomatosa, a quimioterapia mostrou melhor resultado. Foi difícil avaliar o efeito dos antivirais, porque o uso foi bastante irregular, devido aos seus efeitos colaterais e a questões que permeiam a saúde pública. **Conclusão:** Na forma indolente, a melhor conduta foi a observação, principalmente quando associada à fototerapia. Por diferentes motivos, foi difícil avaliar a verdadeira ação dos antivirais neste trabalho. É necessária a criação de um protocolo de tratamento para ser utilizado no Brasil.

Palavras chaves: 1. Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto; 2. Conduta do Tratamento Medicamentoso; 3. Vírus 1 Linfotrópico T Humano.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar o impacto de diversos esquemas terapêuticos em 114 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), diagnosticados no período de 1988 a junho de 2013 e em acompanhamento clínico até dezembro de 2014.

SECUNDÁRIOS

- a) Caracterização clínica dos pacientes com ATL;
- b) Descrever as diferentes modalidades terapêuticas utilizadas para esses pacientes;
- c) Avaliar a sobrevida global dos pacientes e compará-la entre as cinco formas clínicas, bem como entre os diferentes grupos de tratamento;
- d) Avaliar a resposta das diversas formas de ATL aos esquemas terapêuticos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (human T-cell lymphotropic vírus type 1 - HTLV-1) foi identificado em 1980, isolado de células derivadas de pacientes com linfoma cutâneo.¹ O HTLV-1 é endêmico, principalmente, no sudoeste do Japão, nas ilhas do Caribe, na África Central e na América do Sul. Estima-se que há no mundo cerca de 20 milhões de portadores.²

Em Salvador, estudo de soroprevalência na população em geral mostrou taxa de infecção de 1,7%, sendo mais elevada em mulheres (2%) que em homens (1,2%).³ O vírus transmite-se por via vertical, principalmente pela amamentação; através de relação sexual, com transmissão mais expressiva do homem para a mulher, via parenteral, por transfusão sanguínea ou pelo uso compartilhado de pífuro-cortantes contaminados.⁴

Muito embora a maioria dos portadores do HTLV-1 não desenvolva doenças associadas a este vírus, muitos deles podem apresentar sérias manifestações, algumas das quais muito graves como a ATL, a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (*HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis* - HAM/TSP) e a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1.¹

ATL é doença linfoproliferativa das células T CD4+.⁵ Ocorre em torno de 3-5% dos portadores do HTLV-1 e manifesta-se, em geral, após longo período de latência, no Japão, por volta de 60 anos, enquanto no Brasil uma década mais cedo.^{5,6} Contudo, na literatura são descritos 25 casos de ATL ocorrendo na infância e adolescência, sendo 12 destes provenientes do Brasil.⁷ Esta doença incide, quase que exclusivamente, em indivíduos infectados verticalmente.¹

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 tem como base a sorologia positiva para o HTLV-1, sendo o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) o método sorológico mais usado, o qual deve ser confirmado por *Western blot*, que permite diferenciar a infecção do HTLV-1 do HTLV-2. Para diferenciação entre os tipos do HTLV pode-se usar também a reação em cadeia da polimerase (PCR).⁸

O diagnóstico da ATL baseia-se na confirmação da infecção pelo HTLV-1, comprovação histológica ou citológica de malignidade de células T periféricas e, quando possível, na demonstração de integração pró-viral de HTLV-1 nos linfócitos malignos. A falta deste último estudo não invalida o diagnóstico de ATL, uma vez que é muito difícil,

em zonas endêmicas, haver pacientes com leucemia/linfoma soropositivos que não sejam ATL.⁹

O diagnóstico diferencial clínico-patológico da ATL deve ser feito com outras malignidades de células T maduras, principalmente com a variante cerebriforme da leucemia prolinfocítica T, micose fungóide, doença de Sézary, linfoma T periférico não especificado, linfoma anaplásico de grandes células, linfoma T angioimunoblástico e, raramente, doença de Hodgkin.^{6,10} A presença de células “em flor” em filmes de sangue periférico permite a confirmação diagnóstica de ATL, uma vez que este achado é patognomônico da doença.¹¹ A pesquisa de integração viral é muito importante em casos de difícil diagnóstico, visto que quando o padrão apresentado é monoclonal, não ficam dúvidas quanto ao diagnóstico da ATL. Esta pesquisa é feita em células mononucleares de sangue periférico ou em tecido tumoral, pelos métodos de PCR invertido, PCR invertido e longo ou por *Western blot*.¹²

A ATL foi classificada, em 1991, por Shimoyama, no Japão, incluindo as seguintes formas clínicas: aguda, crônica, linfomatosa e indolente (*smoldering*).¹³ Em 2007, houve a sugestão de incluir nessa classificação a forma tumoral primária de pele (TTP), uma vez que este tipo clínico não se encaixa em nenhum dos outros, sendo, até então, incluída na forma indolente. A principal diferença, do ponto de vista dermatológico, entre essas duas formas é que na TPP as lesões infiltram a pele profundamente, sob forma de nódulos e/ou tumores. Por outro lado, em análise univariada, a forma TTP apresentou pior prognóstico que a indolente.⁶ (Quadro I)

A forma crônica subdivide-se em favorável e desfavorável, a depender dos níveis séricos de ureia, desidrogenase láctica (LDH) e de albumina. Na forma indolente, devem ser considerados os subtipos leucêmico e não leucêmico, na dependência do percentual de células atípicas no sangue periférico.⁹ Como casos de ATL primários da pele são considerados os da forma indolente não leucêmica, ou seja, com menos de 5% de células atípicas no sangue periférico e sem envolvimento pulmonar, e a tumoral primária da pele.⁸

O tipo crônico caracteriza-se por linfocitose, ausência de hipercalemia e nível de LDH até 2,5 vezes o valor normal. Há envolvimento frequente da pele, como em todas as outras formas clínicas.¹⁴ Nesta forma não deve haver envolvimento de sistema nervoso central, osso, trato gastrointestinal e derrames cavitários, aspectos que aparecem apenas nas formas aguda e linfomatosa.⁶ A forma linfomatosa caracteriza-se por ausência de linfocitose, menos de 1% de células atípicas em sangue periférico e por linfadenopatias,

podendo ter envolvimento de qualquer outro órgão. O tipo agudo caracteriza-se por presença de linfócitos anormais e geralmente linfocitose, podendo envolver qualquer órgão.¹⁵

Quadro I. Classificação das formas clínicas da leucemia/linfoma de células T do adulto.^{6,13}

Formas	Linfocitose	Linfócitos anormais (%)	Células em “flor”	Níveis de LDH (x N)	Hiper-calcemia	Envolvimento
Indolente leucêmica	Ausente	≥ 5	Ausente	$\leq 1,5$	Ausente	Com ou sem lesão de pele/pulmões
Indolente não leucêmica	Ausente	< 5	Ausente	$\leq 1,5$	Ausente	Pele e/ou pulmões
TPP	Ausente	< 5	Ausente	$\leq 1,5$	Ausente	Pele
Crônica	Presente	Presente	Ocasional	≤ 2	Ausente	Qualquer órgão exceto osso, SNC, TGI
Linfomatosa	Ausente	≤ 1	Ausente	Variável	Pode ocorrer	Linfonodos e qualquer órgão
Aguda	Geralmente presente	≥ 5	Pode ocorrer	$> 1,5$	Pode ocorrer	Qualquer órgão

N: valor normal; TPP: tumoral primária de pele; LDH: desidrogenase láctica; SNC: sistema nervoso central; TGI: trato gastrointestinal.

Os pacientes com ATL são imunocomprometidos e podem desenvolver uma variedade de infecções oportunistas.¹⁵ A ATL nas formas aguda, linfomatosa e TTP é, geralmente, muito letal, o que se deve, com frequência, a complicações decorrentes do envolvimento dos órgãos pelo linfoma, a infecções oportunistas e a hiper-calcemia. Em 70 casos observados na Bahia, o tempo mediano de sobrevida (TMS) foi de 12 meses, com apenas 13% dos pacientes ainda vivos na última avaliação.⁶ No entanto, as formas indolente e crônica apresentam sobrevida mais prolongada. Todas as formas descritas podem evoluir para a forma aguda, de pior prognóstico.^{6,13,14}

Outros fatores associados a pior prognóstico incluem trombocitopenia, eosinofilia, envolvimento da medula óssea, alto nível sérico de interleucina-5, expressão de receptor para o grupo de citocinas C-C, proteína relacionada com resistência pulmonar, mutação de p53 e deleção de p16.⁹ Na Bahia, 19% dos casos de ATL com manifestações cutâneas apresentam HAM/TSP, associação elevada em relação ao que se refere na

literatura,¹⁴ no entanto, no Chile, também observou-se elevada associação, correspondendo a 30,8% dos casos analisados.¹⁶

Os problemas no tratamento da ATL são devidos, essencialmente, a resistência à quimioterapia e a condição, por vezes, severa de imunodisregulação, presentes, principalmente, nas formas aguda e linfomatosa. A conduta terapêutica varia nas diferentes formas clínicas. Estudo de meta-análise comparando o emprego da zidovudina (AZT) associada à interferon- α (IFN- α) com o da quimioterapia, nas formas aguda, crônica, linfomatosa e indolente mostrou boa resposta dos antivirais em 17 casos das formas indolente e crônica, com 100% de sobrevida em 5 anos. No entanto, com o uso inicial de quimioterapia, em seis pacientes destas formas, a sobrevida foi de 42% em 5 anos, com diferença estatisticamente significativa. O uso inicial de antivirais na forma aguda também resultou em melhor resposta em relação ao de quimioterapia. Quando os pacientes dessa forma apresentaram resposta completa ao uso inicial de antivirais tiveram sobrevida de 82% em 5 anos. No entanto, não houve boa resposta na forma linfomatosa.¹⁷

Segundo esse estudo, foram inferiores os resultados obtidos em pacientes tratados com quimioterapia previamente ao uso dessa associação, devendo a combinação IFN- α /AZT ser o tratamento inicial das formas crônica e aguda. A quimioterapia deveria ser usada na ausência de resposta a esse tratamento.¹⁷ É importante considerar que o tratamento antiviral mantém o paciente estável, mas não cura e, assim, a medicação tem que ser administrada indefinidamente. Por isso, para a forma indolente, a qual tem evolução mais longa e melhor prognóstico, tem-se adotado a conduta *watchful waiting* (espera com observação), deixando-se para tratar o paciente se houver progressão para outra forma de ATL.⁹

No Japão, com o protocolo LSG 15, que utiliza vincristina, ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina e prednisona (VCAP); hidroxidoxorubicina, ranimustina e prednisona (AMP); e vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona (VECP); têm sido obtidos melhores resultados que com o uso da associação ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, oncovin e prednisona (CHOP), duas vezes por semana, tanto na forma aguda, de diagnóstico recente, como na linfomatosa e na crônica desfavorável; no entanto, este tratamento causa acentuada toxicidade.¹⁸ O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas pode ser um tratamento promissor, mas tem suas complicações. Em um estudo retrospectivo no Japão, avaliou-se a sobrevida de 386 pacientes com ATL submetidos a este tratamento e a sobrevida em três anos foi de 33%.¹⁹

Outros protocolos de tratamento estão sendo testados, principalmente no Japão, onde se concentra o maior número de casos. Têm sido usados anticorpos monoclonais e trióxido de arsênio.¹⁵

IV. METODOLOGIA

Desenho: estudo observacional de coorte duplo, em parte prospectivo e em parte retrospectivo (ao longo dos anos, o grupo de pesquisa “Linfomas/leucemias e lesões pré-linfomatosas associadas a vírus na Bahia e linfomas cutâneos em geral” fez evolução mensal dos pacientes, construindo um banco de dados com informações clínicas, anatomo-patológicas e de evolução).

População: foram coletados os dados de tratamento e de evolução de 114 pacientes com diagnóstico de ATL diagnosticados e tratados no serviço de Oncohematologia/TMO e de Dermatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (Com-HUPES); de outros serviços públicos de referência do Estado da Bahia, tais como Centro Estadual de Oncologia (CICAN) e Hospital Aristides Maltez e de pacientes acompanhados em clínicas de oncohematologia e hospitais da rede privada (AMO, CLION, NOB, Hospital Portugês, Hospital Aliança, Hospital Espanhol, dentre outros). Os diagnósticos histopatológicos foram revisados no serviço de Anatomia Patológica do Com-HUPES, no período de 1988 até junho de 2013. Os dados clínicos e hematológicos dos pacientes foram acompanhados até dezembro de 2014. A maioria dos pacientes foi procedente do Com-HUPES e dependiam exclusivamente da assistência do Serviço Único de Saúde (SUS). Dezoito tinham plano de saúde e vieram de clínicas e hospitais privados da cidade de Salvador-Bahia, para revisão anatomopatológica e inclusão no grupo de estudo. Os pacientes foram diagnosticados segundo critérios pré-estabelecidos^{9,13} e 29 tiveram estudo sobre integração viral do HTLV-1 (técnica de *Southern blot* ou PCR invertida)^{6,8,13} a qual foi monoclonal em todos esses casos, incluindo os pacientes de mais longa evolução.

Critérios de inclusão: pacientes HTLV-1 positivos (infecção confirmada por *Western blot* e/ou PCR) e HIV negativos, com diagnóstico conclusivo de ATL.

Critério de exclusão: pacientes sem prontuários, com tratamento inferior a um mês ou que não fizeram tratamento.

Técnica de amostragem: amostragem por conveniência.

Variáveis: idade, sexo, formas clínicas, evolução para outras formas, sobrevida (definida como o tempo entre o diagnóstico e o óbito, ou até a última revisão), causa de morte, associação com a HAM/TSP ou outras doenças; terapêutica empregada, conduta terapêutica inicial (primeira conduta realizada, desde que mantida por no mínimo 30 dias;

em 5 grupos - Quadro II), tempo de doença (definido como o tempo entre o início dos sintomas ao diagnóstico), resposta terapêutica (após 30 dias de tratamento e classificada em remissão completa, remissão parcial, doença progressiva e doença estável⁹) e tratamento global, agrupado em: 1. apenas quimioterapia; 2 apenas antivirais; e 3. antivirais/quimioterapia (simultâneos ou intercalados).

Na forma indolente, as condutas terapêuticas foram também agrupadas em: 1. conduta exclusiva de observação com ou sem tratamento sintomático; 2. tratamento específico para a doença (tratamento antiviral com AZT/IFN- α e esquemas quimioterápicos, associados ou não a drogas antivirais). Todos da forma indolente foram não leucêmicos, ou seja tinham menos de 5% de células atípicas em sangue periférico. Para análise do tratamento global, foram excluídos os cinco pacientes que evoluíram para outras formas. Nesta forma, nas lesões de pele, usou-se fototerapia com UVB de banda estreita (UVB-Nb) ou PUVA, aplicada 2 a 3 vezes por semana, com o aumento progressivo do tempo/dose, sendo escolhido o esquema de acordo com o grau de infiltração e disseminação das lesões.

Os pacientes da forma crônica foram subdivididos em prognóstico favorável e desfavorável, de acordo com critérios estabelecidos previamente.⁹ Assim, foram considerados pacientes desfavoráveis aqueles com: baixo nível sérico de albumina, ou concentrações plasmáticas elevadas de LDH ou ureia.

Quadro II: Esquemas de tratamento para análise dos 114 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto

Grupos	Tratamentos Empregados
1. Tratamento quimioterápico	<ul style="list-style-type: none"> • CHOP: ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina e prednisona. • CHOEP: ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona. • Outros esquemas quimioterápicos.
2. Tratamento antiviral	AZT e/ou IFN- α
3. Tratamento exclusivamente sintomático para as lesões de pele*	<ul style="list-style-type: none"> • Observação • Corticóide local ou sistêmico • Fototerapia (UVA e UVB-Nb) • Radioterapia (direcionada às lesões de pele mais volumosas, por curto período de tempo)
4. Quimioterapia associado a tratamento antiviral	CHOP, CHOEP ou outros esquemas quimioterápicos associados a AZT e/ou IFN- α
5. Monoquimioterapia	Etoposídeo

AZT: zidovudina; IFN- α : interferon-alfa; *Apenas para a forma indolente.

A quimioterapia foi feita ambulatorialmente ou durante internamentos, nos respectivos serviços de oncohematologia de onde os pacientes procederam. A quimioterapia foi feita com o esquema “CHOP ou CHOP *like*”, especialmente protocolo CHOEP, com doses ajustadas a depender das condições clínicas dos pacientes. As medicações AZT e IFN- α foram fornecidas pelo SUS aos pacientes para administração domiciliar. O AZT fornecido pelo Ministério da Saúde é produzido pelo “Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/FIOCRUZ)”. O IFN- α dispensado foi o não peguilado nos dois tipos de apresentação, 2a ou 2b, e os fabricantes variaram no decorrer dos anos, a depender do qual vencia a licitação. Atualmente, o IFN- α 2a é fabricado por Sheyang Sunshine Pharmaceutical Lo, Ltd (China); e o IFN- α 2b é produzido pelo “Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos”, da Fundação Oswaldo Cruz. Os dois tipos de IFN- α são pós liofílicos injetáveis, de uso intramuscular/subcutâneo, que vêm em ampolas com dose de 3.000.000 UI para ser usado 3 a 5 vezes por semana. A maior parte dos pacientes utilizou o IFN- α 2b, porém houve um período em que somente o IFN- α 2a foi fornecido pela farmácia do Com-HUPES.

Obtenção dos dados: os dados retrospectivos foram obtidos a partir do banco de dados existente e por revisão dos prontuários e, os prospectivos, pelo acompanhamento periódico, presencial ou por contato telefônico e pelo pedido de informação aos hematologistas e dermatologistas que acompanharam esses pacientes. Foram preenchidas fichas com registro dos dados obtidos (ANEXO I), utilizando-se também uma ficha epidemiológica e clínica do primeiro atendimento do paciente (ANEXO II). Para a variável resposta ao tratamento, foram utilizados resultados dos exames clínicos e laboratoriais, assim como dos exames de imagem (ultrassonografia ou tomografia de abdome, radiografia ou tomografia de tórax).

Métodos estatísticos: com os dados obtidos foram confeccionadas tabelas no Microsoft Excel. Em seguida, o banco de dados foi importado para o SPSS v20.0, para a realização das análises estatísticas. Foi realizada a análise descritiva dos dados clínico-epidemiológicos dos pacientes, tais como média de idade ao diagnóstico, frequência relacionada a gênero e associação com HAM/TSP ou outras doenças. O TMS foi calculado pelo método de Kaplan-Meier e, para comparação das diferenças entre os diversos grupos, o método de Log-Rank. Para fins estatísticos, foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos: o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP) do Com-HUPES, com parecer/resolução número 11091913.7.0000.0049 e parecer/resolução aditiva (ANEXO IV). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para entrarem na pesquisa, conforme a resolução CONEP n° 196 de 1996 (ANEXO III).

QUADRO III. Tipos de variáveis utilizadas no estudo

Variável	Tipo	Dados
Forma Clínica	Qualitativa nominal	Aguda/crônica/TPP/linfomatosa/indolente
Tipo de tratamento	Qualitativa nominal	AZT/IFN- α /QT/
Resposta ao tratamento	Qualitativa categórica	Remissão total/remissão parcial/doença estável/doença em progressão
Sobrevida	Quantitativa contínua	Meses entre o diagnóstico e óbito/última consulta
Óbito	Qualitativa binominal	Sim/não

TPP: tumoral primária de pele; AZT: zidovudina; IFN- α : interferon- α ; QT: quimioterapia.

V. RESULTADOS

Dos 114 pacientes observados, 80 (70,2%) obedeceram aos critérios de inclusão. Dos 34 pacientes excluídos, não foi possível obter o prontuário de 16; três fizeram tratamento por menos de um mês e 15, das formas linfomatosa e aguda, não fizeram tratamento devido a curta sobrevida.

Dentre os 80 pacientes selecionados, 51 eram procedentes de Salvador-Bahia, 27 de cidades do interior do Estado e dois de outros Estados brasileiros. Os pacientes tiveram, em média, 25 meses de duração da doença. A média de idade ao diagnóstico foi de 49,1 anos (13-84 anos). Cinquenta e quatro por cento eram do sexo feminino. Houve predominância de pacientes afrodescendentes (90%). Associação de ATL com HAM/TSP ocorreu em 14 pacientes (17,5%), nove da forma indolente, quatro da crônica e apenas um da aguda.

Em relação à evolução para outras formas clínicas, na indolente, quatro evoluíram para a forma crônica e um para TPP. Enquanto 15 (62,2%) pacientes da crônica progrediram para a aguda. Apenas um paciente da forma linfomatosa evoluiu para a aguda. A letalidade foi de 76,3%, com 19 pacientes vivos ao final do estudo. A causa de morte devido à doença ocorreu em 74,6% dos pacientes, devido à infecção em 8,5% e devido à outras causas em 16,9%. Devido à doença faleceram três (11,5%) pacientes da forma indolente, 14 (60,9%) da crônica, 14 (93,3%) da aguda, nove (81,8%) da linfomatosa e cinco (100%) da TPP.

O TMS da população total foi de 20 meses, tendo as formas aguda e linfomatosa menor sobrevida. Na tabela 1, pode-se ver a sobrevida das diferentes formas e, na figura 1, a representação gráfica.

Tabela 1. Sobrevida de acordo com as formas clínicas em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto

Formas clínicas	Nº de pacientes	%	TMS (meses)	Sobrevida em 2 anos (%)	Sobrevida em 5 anos (%)
Indolente	26	32,5	109	84,3	54,9
Crônica	23	28,7	30	56,5	26,2
Linfomatosa	11	13,7	7	9,1	9,1
TPP	5	6,2	20	20	0
Aguda	15	18,7	6	0	0
Total	80	100	20	45,8	26,6

TMS: tempo mediano de sobrevida; TPP: tumoral primária de pele

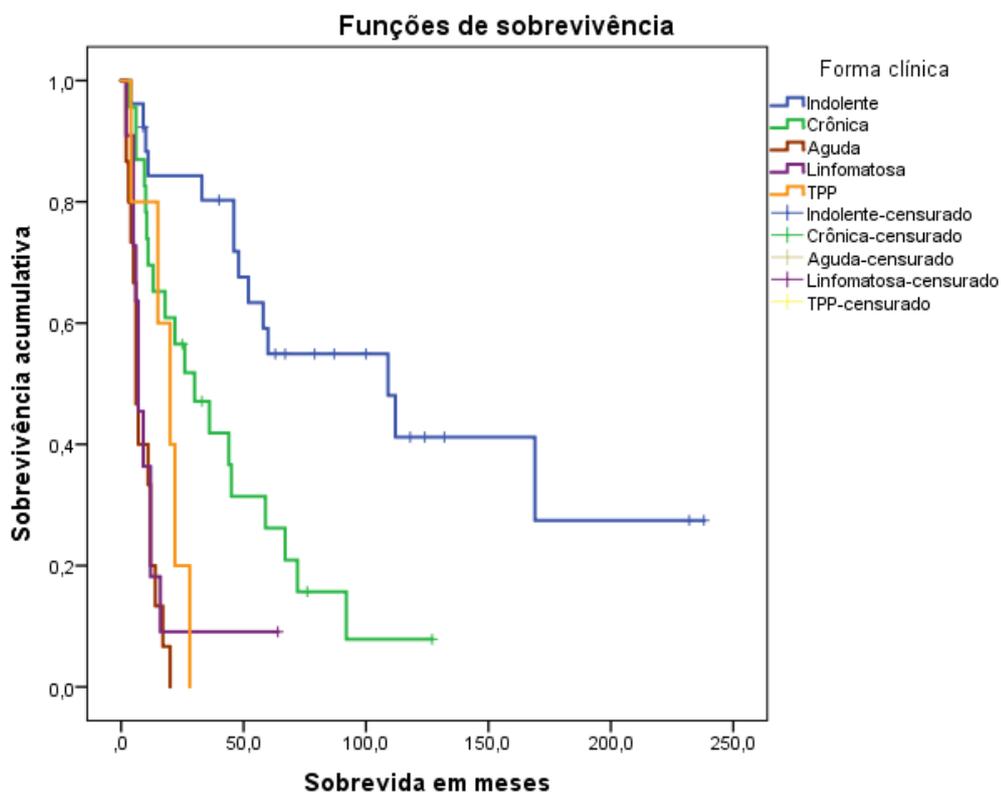


Figura 1. Sobrevida em relação às formas clínicas em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto

A forma indolente teve sobrevida muito maior que a crônica ($p=0,002$), a linfomatosa ($p=0,0001$), a aguda ($p=0,0001$) e a TPP ($p=0,0001$). O TMS da crônica foi superior ao das formas linfomatosa e aguda, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,008$ e $p=0,0001$, respectivamente). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o TMS da forma crônica e da TPP ($p=0,09$). A diferença entre o TMS da forma linfomatosa em relação ao da aguda também não teve significância estatística ($p=0,595$). Na TPP, o TMS foi estatisticamente significativo apenas quando comparado com o da forma indolente. Considerando a subclassificação do tipo crônico, o subtipo favorável teve um TMS superior ao dos pacientes crônicos desfavoráveis (44 meses vs 10,5 meses) ($p=0,0001$) (Figura 2).

Quanto à terapia inicial, 30 pacientes usaram quimioterapia; 25 antivirais (13 dos quais de forma irregular), associados ou não a tratamento sintomático; 19 exclusivamente tratamento sintomático; quatro quimioterapia simultaneamente com antivirais e dois monoquimioterapia com etoposídeo (Tabela 2). O tratamento sintomático foi utilizado em 73,1% dos pacientes da forma indolente. Na forma crônica, o tratamento antiviral foi o mais utilizado (56,5%), enquanto nas outras formas a quimioterapia foi mais frequentemente usada.

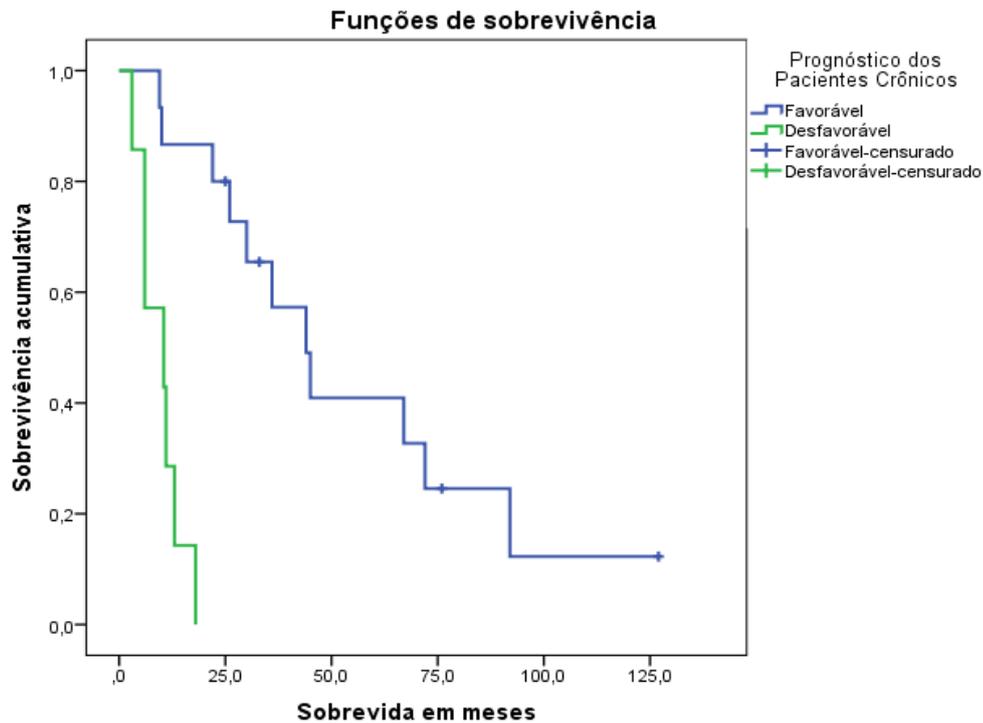


Figura 2: Sobrevida dos pacientes crônicos, subtipos favorável e desfavorável

Tabela 2: Condutas terapêuticas iniciais na leucemia/linfoma da células T do adulto

Conduta empregada		Nº de pacientes
Tratamento sintomático indolente	exclusivamente na forma Observação	8
	Fototerapia	11
	Total	19
Esquema quimioterápico	CHOP-Bleo	3
	CHOP	17
	COP	5
	MADIT/CHOP	2
	VCAP-AMP#	1
	VACOPB	1
	Promace	1
	Total	30
Antivirais	AZT/IFN- α	23
	AZT	1
	IFN- α	1
	Total	25
Uso simultâneo de quimioterapia e antivirais	CHOP/AZT	1
	COP/AZT/IFN- α	1
	IFN- α /AZT/VCAP-AMP-VECP	1
	Total	3
Monoquimioterapia com etoposídeo e/ou antivirais	Etoposídeo	2
	IFN- α /AZT/Etoposídeo	1
	Total	3

AZT: zidovudina; IFN- α : interferon- α ; #Esquema japonês modificado;

Na forma indolente, comparando o grupo de 19 pacientes que utilizou inicialmente tratamento exclusivamente sintomático com o de sete pacientes que teve tratamento específico para a doença, o primeiro apresentou sobrevida muito maior (169 meses vs 52 meses), no entanto não houve diferença estatisticamente significante ($p=0,147$) (Figura 3) (Tabela 3).

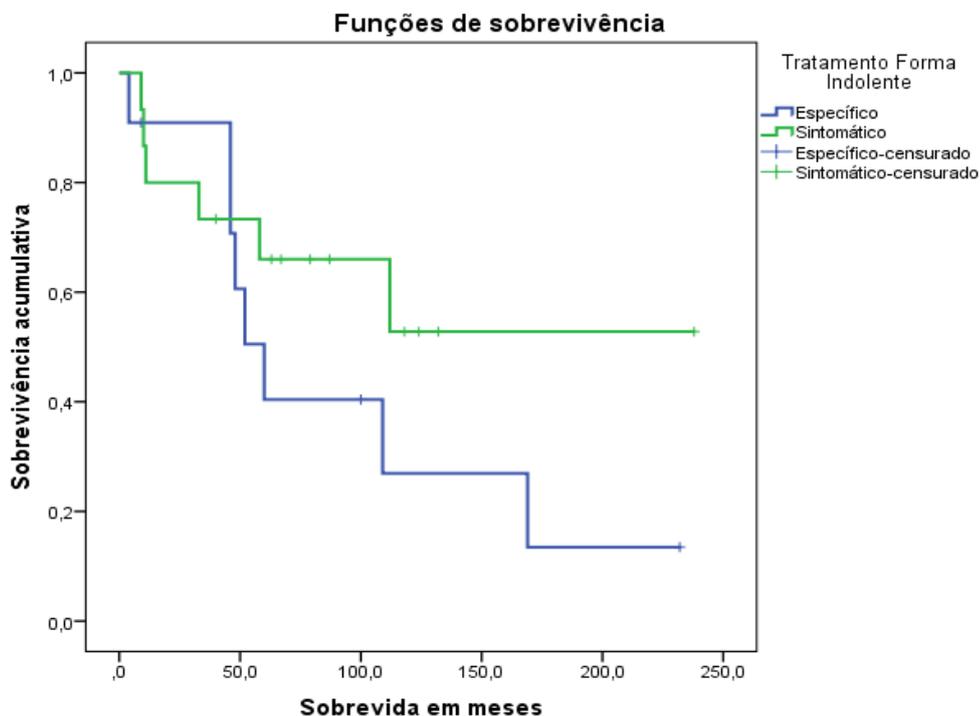


Figura 3: Tempo mediano de sobrevida dos pacientes da forma indolente que utilizaram, inicialmente, terapias específica e sintomática.

Um dos pacientes de forma indolente, que evoluiu para a forma crônica, usou AZT/IFN- α após a progressão, com ótimo resultado e negou-se a continuar a medicação porque teve remissão completa há 57 meses. Esse paciente, que tem integração viral monoclonal, encontra-se vivo, com 100 meses de sobrevida, em ótimo estado geral, mesmo tendo tido tuberculose pulmonar.

O TMS na forma crônica, com o uso inicial do tratamento antiviral, foi maior que com o uso inicial da quimioterapia ou com a associação quimioterapia/antivirais, mas não houve significância estatística quando comparados. No entanto, a sobrevida em dois anos e cinco anos com o uso exclusivo de antivirais ou de quimioterapia foi semelhante.

Na forma aguda, o TMS dos pacientes que usaram, inicialmente, quimioterapia foi superior ao daqueles que usaram quimioterapia simultaneamente com AZT/IFN- α , com diferença estatisticamente significante (11 meses vs 2 meses) ($p=0,005$). Não houve

diferença estatisticamente significativa entre a comparação dos TMS dos pacientes que usaram apenas antivirais com aqueles que utilizaram exclusivamente quimioterapia (p=0,120).

Tabela 3: Tratamento inicial vs. sobrevida em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto de acordo com a forma clínica

Formas Clínicas	Conduta inicial	N° de pacientes	TMS (meses)	Sobrevida em 2 anos (%)	Sobrevida em 5 anos (%)
Indolente	Sintomático	19	169	83,6	66,0
	AZT e/ou IFN- α	4	52	100	25
	Quimioterapia*	1	4	0	0
	Etoposídeo*	2	48	100	50
	Total	26	109	84,3	54,9
Crônica	AZT e/ou IFN- α	13	44	61,5	31,6
	Quimioterapia	8	30	62,5	33,3
	QT + AZT e/ou IFN- α	2	18	0	0
	Total	23	0	56,5	26,2
Aguda	AZT e/ou IFN- α	6	6	0	0
	Quimioterapia	8	11	0	0
	QT + AZT e/ou IFN- α	1	2	0	0
	Total	15	6	0	0
Linfomatos a	Quimioterapia#	11	7	9,1	9,1
	Total	11	7	9,1	9,1
TPP	AZT e IFN- α	2	4	0	0
	Quimioterapia	2	15	0	0
	QT/AZT e IFN- α	1	28	100	0
	Total	5	20	20	0
Total geral		80	20	45,8%	26,6%

TMS: tempo mediano de sobrevida; QT: quimioterapia; AZT: zidovudina; IFN- α : interferon- α ; *Pacientes com eritrodermia; #Paciente que usou esquema japonês de quimioterapia.

Na forma linfomatosa, apenas a quimioterapia foi utilizada como primeira linha terapêutica. Na forma TPP, foram usados antivirais, quimioterapia, ou associação de ambos. No entanto, o número de pacientes foi muito pequeno para permitir a avaliação dos resultados terapêuticos.

A representação gráfica da sobrevida, para as formas indolente, crônica e aguda, em função dos tratamentos iniciais, podem ser vistos nas figuras 4, 5 e 6.

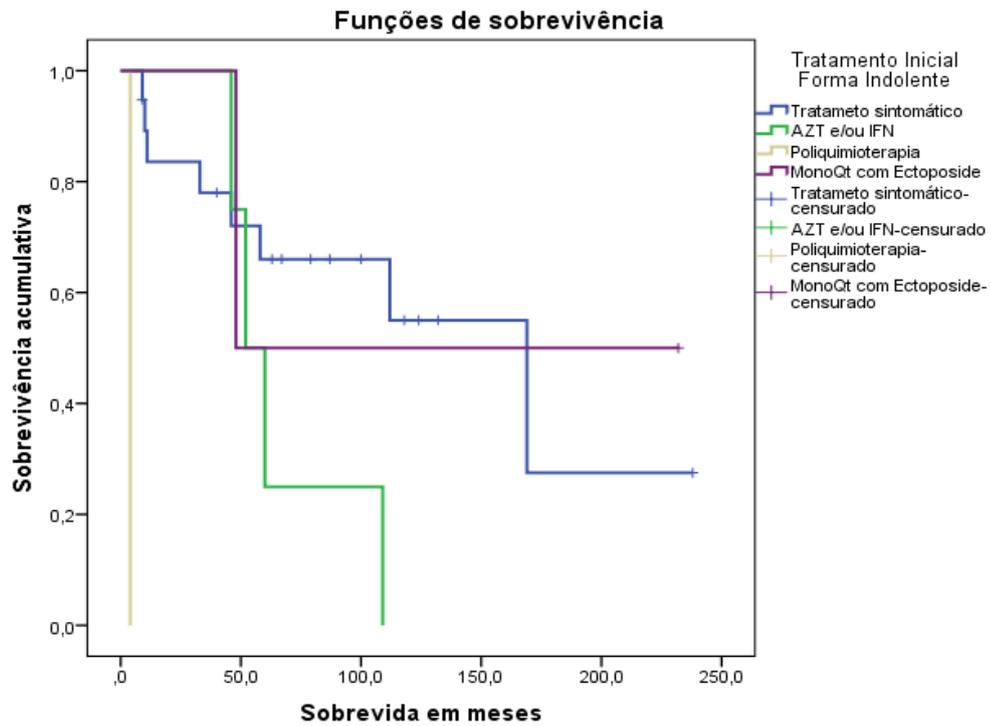


Figura 4. Sobrevida em relação às terapias iniciais, na forma clínica indolente.

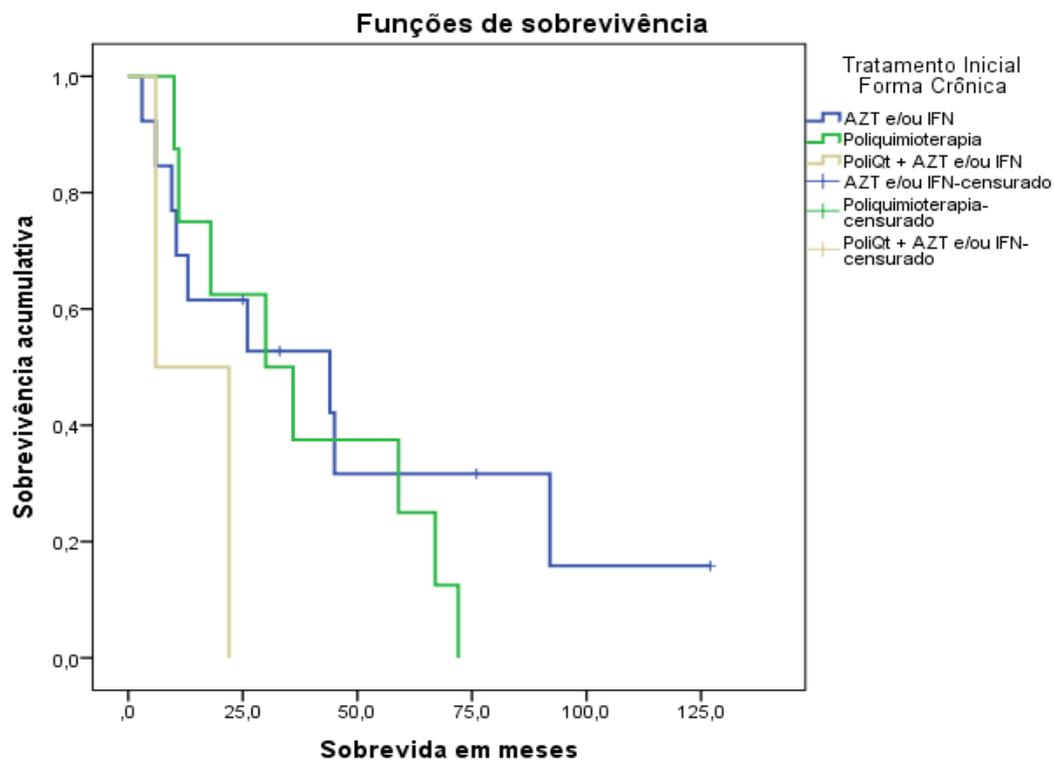


Figura 5. Sobrevida em relação às condutas iniciais, na forma clínica crônica.

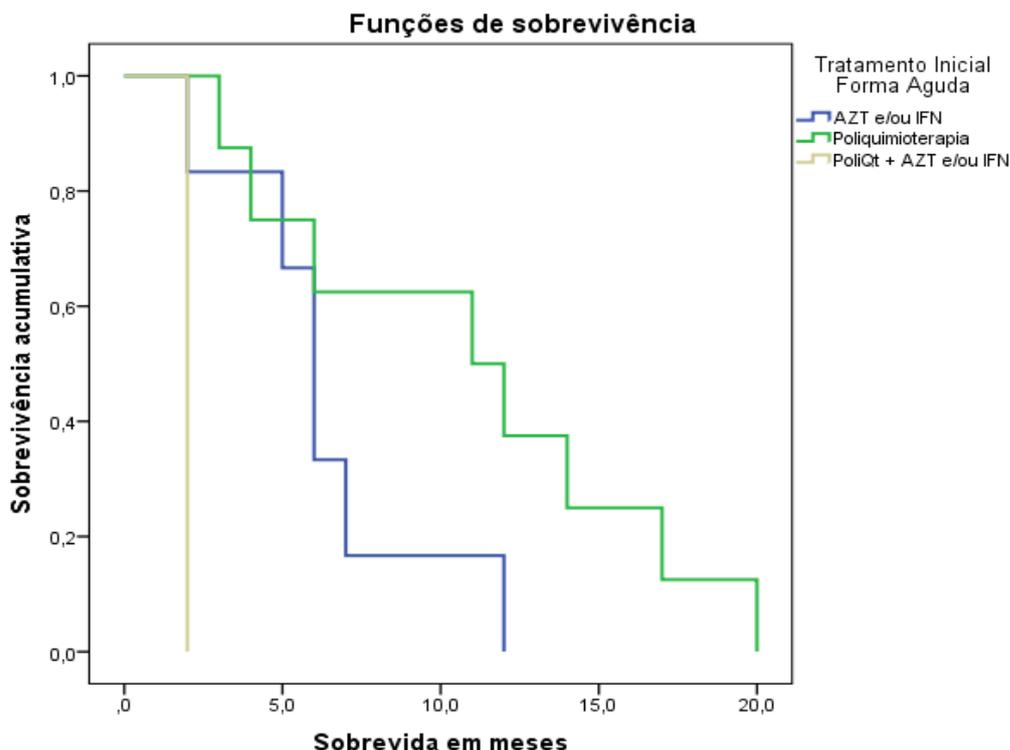


Figura 6. Sobrevida em relação às condutas iniciais, na forma clínica aguda.

A resposta da terapia inicial, avaliada com um mês, mostrou que apenas dois dos 19 pacientes da forma indolente que utilizaram tratamento sintomático apresentaram doença progressiva, sete deles tiveram remissão completa, quatro remissão parcial e seis doença estável. Na forma crônica, nove dos 13 pacientes que usaram AZT/IFN- α tiveram remissão parcial e apenas dois doença progressiva. Por outro lado, doença progressiva foi a resposta mais frequente nas formas aguda, linfomatosa e TPP (Tabela 4).

Quando analisados os tratamentos globais, na forma indolente, 14 (63,3%) pacientes utilizaram tratamento exclusivamente sintomático, com TMS de 122 meses, ao passo que oito (36,7%), apenas tratamento específico, com TMS de 52 meses. No entanto, a comparação entre os TMS desses dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,174$). Desses 14 pacientes, onze foram submetidos à fototerapia, com média de 109 sessões (mínimo de 60 e máximo de 115); sete com desaparecimento completo das lesões cutâneas e os demais com melhora ou estabilidade das lesões. Quatro pacientes tiveram resposta parcial. Destes, um evoluiu para forma crônica e outro para a forma TPP. Os outros dois, um teve posterior progressão da doença, em uso de tratamento específico, e o quarto foi um paciente idoso, cadeirante, que fez uso muito irregular da fototerapia. Dentre os pacientes que fizeram tratamento específico, o único que usou quimioterapia teve sobrevida muito inferior aos outros.

Dessa análise, foram excluídos os cinco pacientes que progrediram para outra forma clínica. Dentre estes, um fez quimioterapia seguida de antivirais e faleceu após 169 meses devido a hemorragia cerebral; com progressão da doença,²⁰ o segundo, ainda vivo, usou apenas antivirais por 32 meses, suspendendo o tratamento após esse período, com sobrevida de 100 meses, em ótimo estado, sem lesões; o terceiro, também vivo, inicialmente em observação, recusou tratamento específico e tem sobrevida de 238 meses;²¹ o quarto paciente, vivo, usou apenas fototerapia, com sobrevida de 40 meses. O paciente que progrediu para a forma TPP utilizou antivirais seguido de quimioterapia, tendo continuado a alternar esses tratamentos até o óbito, com 46 meses de sobrevida.

Tabela 4: Respostas terapêuticas às terapias iniciais, avaliada com um mês, em 80 pacientes da leucemia/linfoma de células T do adulto

Forma clínica	Esquemas terapêuticos	RC	RP	DP	DE	Total
Indolente	Sintomático	7	4	2	6	19
	AZT/IFN- α	0	2	0	2	4
	QT	0	0	1	0	1
	Etoposídeo	0	1	1	0	2
	Total	7	7	4	8	26
Crônica	AZT/IFN- α	1	9	2	1	13
	QT	1	5	2	0	8
	QT/AZT/IFN- α	0	1	1	0	2
	Total	2	15	5	1	23
Aguda	AZT/IFN- α	0	2	3	1	6
	QT	1	0	6	1	8
	QT/AZT/IFN- α	0	0	1	0	1
	Total	1	2	10	2	15
Linfomatosa	QT	0	2	8	1	11
	Total	0	2	8	1	11
TPP	AZT/IFN- α	0	0	2	0	2
	QT	0	1	1	0	2
	QT/AZT/IFN- α	0	1	0	0	1
	Total	0	2	3	0	5
Total Geral	Todos	10	28	30	12	80

RC: remissão completa; RP: Remissão parcial; DP: doença progressiva; DE: doença estável; AZT: zidovudina; IFN- α : interferon- α ; QT: quimioterapia; TPP: tumoral primária de pele.

Três pacientes de forma indolente que apresentaram eritrodermia persistente fizeram tratamento específico, um com quimioterapia e faleceu após quatro meses, devido à trombose mesentérica, e dois com monoquimioterapia, com etoposídeo. O segundo teve remissão completa, já com sobrevida de 232 meses e, o outro, faleceu devido ao agravamento do quadro cutâneo, mesmo sem evolução para outra forma, tendo usado quimioterapia nos últimos meses de vida. O paciente com remissão completa confirmada

da doença, usou inicialmente etoposídeo por três meses e, posteriormente, AZT/IFN- α ou apenas IFN- α por mais sete anos, de modo irregular.

Radioterapia foi usada em dois pacientes de forma indolente após progressão para forma crônica. Um deles, com lesões papulosas em antebraços e pavilhões auriculares, depois de 10 anos de evolução, teve transformação das lesões do antebraço em nódulos que desapareceram com radioterapia, regressão mantida mesmo após 14 anos de seguimento.²¹ O outro fez radioterapia em lesões tumorais com resposta parcial.²⁰

Quinze (65,2%) pacientes crônicos utilizaram antivirais e quimioterapia, seis apenas antivirais e dois apenas quimioterapia (Tabela 5). Dividindo os pacientes em subtipos favorável e desfavorável, o subtipo favorável, com 15 pacientes, que utilizou somente antivirais, teve um TMS superior quando comparado aos que utilizaram quimioterapia intercalada com antivirais (92 meses vs 30 meses), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,028$). O TMS do subtipo favorável que usou somente antivirais foi também superior aos que utilizaram apenas quimioterapia (92 meses vs 32 meses), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,107$) (Figura 7). Nos sete pacientes crônicos desfavoráveis, o TMS dos que utilizaram quimioterapia associada à antivirais foi superior àqueles que utilizaram somente antivirais (11 meses vs 6 meses) sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,358$).

Tabela 5: Tratamento completo nos 54 pacientes da leucemia/linfoma da células T do adulto*

Forma Clínica	Antiviral			QT			Antiviral/QT		
	Nº casos	%	TMS (meses)	Nº casos	%	TMS (meses)	Nº casos	%	TMS (meses)
Crônica Favorável	4	26,7	92	2	13,3	36	9	60	30
Crônica Desfavorável	4	57,1	6	2	28,6	11	1	14,3	6
Aguda	5	33,3	6	5	33,3	14	5	33,3	5
Linfomatosa	0	0	0	9	81,9	7	2	18,2	7
TPP	1	20	4	2	40	15	2	40	20

*A forma indolente foi excluída dessa análise; TMS: tempo mediano de sobrevida; QT: quimioterapia.

Na forma aguda, houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os TMS dos pacientes que utilizaram apenas quimioterapia, em relação àqueles que utilizaram apenas antivirais ($p=0,049$), e com os que utilizaram quimioterapia e antivirais intercalados ou simultaneamente ($p=0,027$). Houve um paciente desta forma, que foi inicialmente tratado com AZT/IFN- α , durante 10 meses, com excelente resposta,

mas que faleceu após complicações pós-transplante de medula óssea, tendo, por fim, uma sobrevida de 12 meses. Nas formas linfomatososa e TPP, a comparação dos TMS entre os pacientes que utilizaram diferentes esquemas terapêuticos não mostrou diferenças estatisticamente significantes.

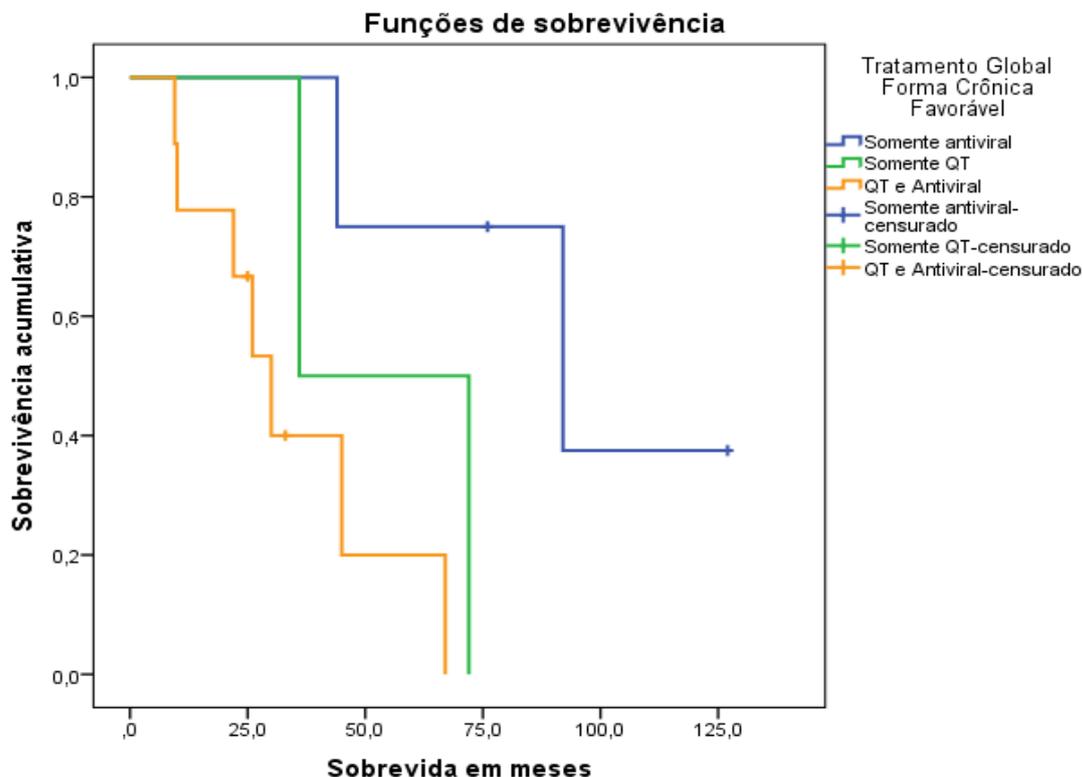


Figura 7: Tratamento completo nos pacientes crônicos favoráveis.

No grupo de pacientes que utilizou quimioterapia e antivirais, houve pacientes crônicos que começaram com antivirais e em seguida mudaram para quimioterapia, pacientes que fizeram o contrário e também pacientes que utilizaram os dois tratamentos simultaneamente. A comparação do TMS dos pacientes que primeiro usaram antivirais e depois quimioterapia, com aqueles que fizeram o contrário e, também, com aqueles que usaram essas drogas simultaneamente, não mostrou diferença estatisticamente significante ($p=0,783$ e $p=0,164$, respectivamente).

Na forma aguda, houve um grupo de pacientes que utilizou antivirais seguidos de quimioterapia, e outro que utilizou antivirais simultaneamente com quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significante na comparação dos TMS desses dois grupos ($p=0,63$).

Na forma indolente, houve mais exemplos de pacientes com longa sobrevida. Cinco pacientes desta forma estão vivos e interromperam o tratamento, quer sintomático

ou específico, porque entraram em remissão completa da doença, permanecendo apenas em conduta de observação. Um deles, usou fototerapia por 26 meses e tem sobrevida de 118 meses.¹² Outro, fez uso de fototerapia por 29 meses e apresenta-se em bom estado geral após 132 meses. A terceira paciente, fez uso de etoposídeo e, posteriormente, de AZT/IFN- α , está sem tratamento há 14 anos e com sobrevida de 232 meses. Os outros dois pacientes desta forma, mesmo tendo evoluído para a forma crônica, interromperam também todos os tratamentos. Um com sobrevida de 132 meses e o outro de 238 meses. Convém salientar que quatro desses pacientes têm integração viral monoclonal. Outro exemplo de longa sobrevida é o de um paciente de forma crônica, que usou inicialmente AZT/IFN- α e posteriormente apenas AZT, que se encontra sem nenhuma lesão de pele e sem linfocitose, com sobrevida de 127 meses.

VI. Discussão

A ATL representa um conjunto de diferentes formas clínicas, que têm evolução e indicação terapêutica diferentes. Daí a grande importância da sua classificação adequada, antes de qualquer orientação quanto às condutas terapêuticas. Condizente com a literatura, na Bahia, a ATL incidiu, predominantemente, em pacientes afrodescendentes (90%).²²

Na forma indolente, encontramos um TMS superior ao que é descrito na literatura,^{13,23,24} o que pode ser devido ao uso da classificação proposta por Bittencourt (2007), em que se separam os pacientes com lesões cutâneas profundas, nodulares e tumorais, numa forma clínica distinta, a TPP,⁶ diferentemente dos trabalhos japoneses.^{23,24} Os pacientes da forma indolente, não TPP, em sua maioria, faleceram de outras causas, ao contrário do que se observou nos outros tipos clínicos, inclusive na TPP.

Outras particularidades encontradas foram a associação consideravelmente alta entre ATL e HAM-TSP e a menor média de idade ao diagnóstico (49,1 anos), como já considerado previamente.⁶

O segundo melhor prognóstico foi o da forma crônica. Inclusive, no Japão, esta forma e a indolente (*smoldering*) são classificadas como indolentes, por alguns autores.⁹ Entretanto, é importante que a crônica seja estratificada nos subtipos favorável e desfavorável,⁹ uma vez que a sobrevida muda consideravelmente, como observado neste estudo, bem como a resposta aos tratamentos empregados. Em contraste, as formas graves, linfomatosa, aguda e TPP tiveram menor TMS, independente da conduta terapêutica empregada, com exceção de um único caso da forma linfomatosa.

Pôde-se observar que a conduta de observação, na forma indolente, foi a melhor escolha, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os TMS deste grupo e o dos pacientes tratados com terapias específicas. Isto pode ser devido ao maior número de pacientes vivos (censurados) entre aqueles que utilizaram a primeira conduta. Nossos dados estão de acordo com Sawada et al (2013), para os quais terapias específicas são geralmente desnecessárias na forma indolente,²³ sendo a conduta de observação a melhor opção. Convém considerar que 11 dos 19 pacientes em conduta de observação fizeram fototerapia, todos com resposta completa ou parcial, após uma média de 109 sessões, conduta que tem sido recomendada para os pacientes desta forma²³ e que neste trabalho mostrou ser uma conduta efetiva. Embora a conduta de observação para a forma indolente seja a mais recomendada na literatura,⁹ a associação com fototerapia nos

parece ser a melhor opção, uma vez que leva à remissão completa ou parcial das lesões, como já referenciado na literatura.²³

O tratamento específico na forma indolente, embora não recomendado na literatura,²³ foi feito em três pacientes, provavelmente indicado devido a presença de eritrodermia persistente. Em dois desses pacientes, foi feita monoquimioterapia com etoposídeo, um com evolução da doença até o óbito e o outro com remissão completa. Este último paciente usou etoposídeo por três meses e, posteriormente, AZT/IFN- α ou apenas IFN- α por mais sete anos, de modo irregular e está vivo com sobrevida de 232 meses. O tratamento com etoposídeo associado à fototerapia na forma indolente tem sido relacionado com aumento da sobrevida.²³

Nas formas crônica e aguda, em relação à conduta inicial, não houve grande diferença entre os tratamentos com antivirais ou quimioterapia. Contrastando com essa observação, Bazarbachi et al (2010) mostraram que o tratamento antiviral inicial induz alta taxa de remissão e prolonga a sobrevida.¹⁷ No entanto, apesar do tratamento antiviral não ter tido um impacto na sobrevida, observamos maior número de respostas parciais com esse tratamento e um menor número de progressão da doença nas formas crônica e aguda. Nestas formas, a pior opção foi o uso simultâneo de antivirais e quimioterapia, provavelmente devido à sobreposição de efeitos colaterais.

O único paciente desta casuística submetido a transplante de medula faleceu devido a complicações pós-transplante. Embora seja uma conduta recomendada para formas agressivas de ATL, a mortalidade é ainda elevada.^{9,25,26}

O tratamento da forma linfomatosa, a qual não responde à associação AZT e IFN- α ,⁹ foi feito com quimioterapia e o único resultado satisfatório foi o de uma paciente que usou uma modificação do esquema japonês de quimioterapia intensiva e sequenciada. Tem sobrevida de 64 meses, sendo a única paciente viva com ATL linfomatosa. Este protocolo tem dado bons resultados nesta forma.¹⁸

Quando analisados os tratamentos globais, os pacientes crônicos favoráveis tiveram uma sobrevida maior com a associação AZT/IFN- α , ao passo que a pior resposta foi obtida com o uso simultâneo de quimioterapia e antivirais. Na forma crônica desfavorável, a quimioterapia teve melhor desempenho, porém o pequeno número de casos dificultou a análise.

Na forma aguda, a quimioterapia mostrou melhor resultado, com diferença estatisticamente significativa, quando comparado à sobrevida dos pacientes que utilizaram simultaneamente antivirais e quimioterapia. Estes achados são diferentes do que se observa em trabalhos recentes¹⁷ e pode ser devido, pelo menos em parte, a irregularidade do uso dos antivirais pelos nossos pacientes.

O tratamento com antivirais em pelo menos 50% dos pacientes foi muito irregular. Convém lembrar que o tratamento com antivirais é domiciliar, auto-administrado e sujeito a má adesão terapêutica, tendo sido observado um número expressivo de interrupções do tratamento, por conta própria, ou por recomendação médica, devido à acentuados efeitos colaterais, principalmente do IFN- α . Outras vezes, o tratamento foi provisoriamente suspenso por problemas para a obtenção das drogas, por falta na farmácia hospitalar ou dificuldade de deslocamento do paciente para Salvador, para essa obtenção, uma vez que a medicação é dispensada numa quantidade limitada. O fato de muitos pacientes serem do interior do Estado, muitas vezes com condição socioeconômica precária e dependente do transporte fornecido pelas prefeituras de seus municípios, somado aos efeitos colaterais, e talvez a falta de entendimento desses pacientes quanto a esses efeitos, dificultou a adesão terapêutica. Por outro lado, há ainda a possibilidade dos produtos em mãos dos pacientes não terem tido a refrigeração necessária para a sua manutenção. Em contraste, o tratamento quimioterápico foi administrado, principalmente, durante internações e, em menor proporção, nos serviços ambulatoriais de hematologia. Nestes casos, somente houve interrupção do tratamento por orientação médica, devido à falta de resposta, mas logo em seguida, era feito um novo plano terapêutico. Sendo assim, o paciente não ficava sem tratamento e estava sempre assistido. Além desse fato, a maior parte dos pacientes que usou quimioterapia, submeteu-se ao esquema CHOP acrescido ou não de bleomicina, com redução das dosagens e, conseqüentemente, menores efeitos colaterais e maior adesão terapêutica. Em suma, foi difícil avaliar a verdadeira ação dos antivirais no tratamento dos pacientes.

Tendo em vista que o IFN- α peguilado é aplicado apenas uma vez na semana, o que reduziria o número de aplicações semanais da droga, a qual leva a um profundo mal estar, seria conveniente a execução de estudos utilizando essa droga para os pacientes com ATL, com o intuito de reduzir os efeitos colaterais, melhorar a adesão terapêutica e conseqüentemente a eficiência da droga.

Outras questões relevantes incluem que, em nosso meio, devido à dificuldade de acesso à saúde e até ao próprio desconhecimento da doença por profissionais da atenção básica, houve um grande intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da ATL, média de 25 meses. Vale ressaltar que os de forma mais grave, onde a sobrevida é muito curta, muitas vezes foram a óbito sem ter tempo de começar o tratamento, ou morreram antes de completar um mês do mesmo, o que reflete além da gravidade da doença nessas formas, o atraso no diagnóstico. Na nossa casuística, este fato ocorreu em 15 pacientes, todos das formas linfomatosa e aguda.

Lamentavelmente, o guia de manejo do Ministério da Saúde para a infecção pelo HTLV²⁷ refere como tratamento coadjuvante na ATL apenas a quimioterapia, contraditoriamente com a literatura internacional recente, e, além disso, não indica a melhor conduta nos pacientes da forma indolente.

O pequeno número de casos tornou difícil a comparação entre o tratamento das cinco formas de ATL, considerando também que foram usados vários esquemas terapêuticos, por falta de um protocolo de tratamento pré-estabelecido. Além disso, um número considerável de pacientes não atendeu aos critérios de inclusão do estudo.

É importante salientar a necessidade de acompanhamento periódico desses pacientes, uma vez que alguns deles podem evoluir para formas mais graves. No Japão, há referência de evolução da forma indolente para a aguda com certa frequência,²⁸ mas este tipo de evolução não ocorreu na nossa casuística. Entretanto, na crônica, foi observado um número elevado de pacientes (62,5%) com evolução para a forma aguda.

Neste trabalho, pôde-se observar que a ATL, nas formas indolente e crônica favorável, pode ter longa sobrevida, com desaparecimento da sintomatologia e normalização dos exames laboratoriais. Observou-se também que a suspensão dos tratamentos nesses pacientes não levou a recidiva das lesões. Esta observação foi curiosa porque a literatura mostra que o tratamento com antivirais não deve ser suspenso mesmo após desaparecimento da sintomatologia.²⁹ No entanto, estes pacientes não devem deixar de ser acompanhados.

VII. Conclusões

1. Na forma indolente, a melhor conduta foi a de observação, de preferência associada a fototerapia que leva a melhora ou a desaparecimento das lesões cutâneas.

2. Na forma crônica favorável, o tratamento com AZT/IFN- α mostrou melhor resultado que o uso da quimioterapia, ressaltando a importância de subclassificar esta forma.

3. Não foi possível avaliar adequadamente o tratamento com AZT/IFN- α devido a diversos motivos.

4. Embora a ATL seja sempre considerada como grave, há pacientes que têm longa sobrevida em boas condições clínicas.

5. Há demora no diagnóstico dos pacientes de ATL, provavelmente devido à falta de conhecimento desta doença por parte dos médicos de atenção básica à saúde.

6. É necessário criar um protocolo terapêutico brasileiro para a ATL.

VIII. SUMMARY

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC APPROACHES ON ADULT T-CELL LEUKAEMIA/LYMPHOMA (ATL) IN THE STATE OF BAHIA (BRAZIL).

Introduction: Adult T-cell Leukaemia/Lymphoma (ATL) is a T CD4+ cell lymphoproliferative disease and generally aggressive type of leukaemia/lymphoma. Difficulties in the treatment of ATL are essentially due to low responsivity to chemotherapy and the sometimes severe condition of immunodysregulation, which is mainly present in the acute and lymphomatous forms of the disease. **Objective:** To evaluate the impact of diverse treatment regimens in 114 ATL patients diagnosed at the Department of Pathology within the 'Complexo Hospitalar Edgard Santos' of the Federal University of Bahia between 1988 and 2013. **Methodology:** Double cohort observational study in which patients with a conclusive ATL diagnosis were included, and then divided into treatment groups according to the clinical forms. Therapeutic approaches were related to their survival using the Kaplan-Meier method and compared using the long-rank method. **Results:** Eighty patients were included, the majority being in the indolent form (32.5%). In this clinical form, patients who initially used only symptomatic treatment had a higher Mean Survival Time (MST). At the analysis stage of the global treatment, the favourable chronic patients who only used antivirals had a higher MST, whereas in the unfavourable chronic and acute forms patients the exclusive use of multidrug therapy revealed a higher MST. The lymphomatous and TPP forms showed no significant differences when comparing the therapeutic results. **Discussion:** The therapeutic procedures in ATL do vary depending on the clinical form, thus a proper classification is crucial. In this work, the best approach to indolent form patients was observation, associated or not with phototherapy. In the favourable chronic form, the use of antivirals showed better results than chemotherapy. In the unfavourable chronic, acute, and lymphomatous forms chemotherapy showed better results. It was difficult to assess the effect of antivirals, as their use was rather irregular, both due to permeating issues in public health and their side effects. **Conclusion:** In the indolent form, the best approach was observation, especially when combined with phototherapy. For different reasons, it was difficult to appraise the real action of antivirals in this work. It is necessary to create a treatment protocol to be used in Brazil.

Key Words: 1. Adult T Cell Leukaemia/Lymphoma; 2. Conduct of Drug Treatment; 3. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1.

IX. REFERÊNCIAS

1. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MDFP De. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(6):411–20.
2. Catalan-Soares BC, Proietti FA. HTLV-1 e 2: Aspectos epidemiológicos. In: Proietti AB et al. *Cadernos Hemominas – HTLV*. Vol. XIII. 4^o edição. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2006. p.69-85.
3. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Teixeira MDG, Galvão-Castro B. HTLV- I in the General Population of Salvador, Brazil: A city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Dec;34(5):527–31.
4. Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40:245-51.
5. Qayyum S, Choi JK. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 2014 Feb;138(2):282–6. Disponível em: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.2012-0379-RS>.
6. Bittencourt AL, Vieira MDG, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: Analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007 Nov;128(5):875–82.
7. Bittencourt AL, Vieira MG, Brites C. Manifestações infanto-juvenis associadas à infecção pelo HTLV-1. *J Pediatr*. No prelo 2014.
8. Bittencourt AL, Oliveira MDFP De. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol*. 2010;49(10):1099–110.
9. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009 Jan;27(3):453–9.
10. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007 Aug 29;60(12):1373–7.
11. Santos JB, Farré L, Batista EDS, Santos HH, Vieira MDGS, Bittencourt AL. The importance of flower cells for the early diagnosis of acute adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Acta Oncol*. 2010;49(2):265–7.
12. Farre L, de Oliveira MDFP, Primo J, Vandamme A-M, Van Weyenbergh J, Bittencourt AL. Early sequential development of infective dermatitis, human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, and adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb;46(3):440–2.
13. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the lymphoma study group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991 Nov;79(3):428-37.

14. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MDG, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol.* 2009;48(4):598–604.
15. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2011;118 Aug(7):1736–45.
16. Cabrera M, Labra S, Meneses P, et al. Leucemia Linfoma T del adulto en Chile: Estudio clínico patológico y molecular de 26 pacientes. *Rev méd Chile.* 1999 Ago;127(8).
17. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoye P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol.* 2010 Sep;28(27):4177–83.
18. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007 Dec;25(34):5458–64.
19. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study [Internet]. 2010;116(8):1369–76. Disponível em: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/8/1369.short>
20. Bittencourt AL, Barbosa HS, Requião C, Silva AC da, Vandamme AM, Van Weyenbergh J, Farré L. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma with a mixed CD4+ and CD8+ phenotype and indolent course. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2480-4482.
21. Bittencourt AL, Barbosa HS, Pimenta A, Farre L. A case of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) with a survival of more than 13 years. *Acta Oncol.* 2008;47(5):981–3.
22. Pombo De Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt AL, Chiattonne C, Borducchi D, De Carvalho SM, et al. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer.* 1999 Oct;83(3):291–8.
23. Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, Okura R, Hama-Yamamoto K, Fueki-Yoshioka H, et al. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Leuk Lymphoma.* 2013 Mar;54(3):520-527.
24. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2010 Jun;115(22):4437-4443.
25. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, Nasr R, de Thé H, El-Sabban ME, et al. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol.* 2004 Nov;5(11):664–72.
26. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, et al. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell

leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec;19(12):1731–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090597>.

27. Ministério da Saúde. Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV. Brasília. 2013.

28. Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;26(1):3–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.04.001>.

29. Marçais A, Suarez F, Sibon D, Frenzel L, Hermine O, Bazarbachi A. Therapeutic options for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2013 Aug;15(5):457–64.

ANEXO I
FICHA DE REGISTRO DE DADOS
TRATAMENTO DO PACIENTE COM ATL

DATA DA COLETA: ____ / ____ / ____

IDENTIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Nome _____ Prontuário _____

Nome do último médico (especialidade) _____

Estado atual: () Vivo – Data da última consulta/contato: __ / __ / __

() Óbito – Data: __ / __ / __

TRATAMENTO INICIAL:

Data: _____ Forma clínica: _____

Tipo: _____

Dose: _____

Tempo: _____

Resposta (duração): _____

Reações adversas: _____

TRATAMENTO SUBSEQUENTE (1º):

Data: _____ Forma clínica: _____

Associado ao anterior () / Substituiu o anterior ()

Tipo: _____

Dose: _____

Tempo: _____

Resposta (duração): _____

Reações adversas: _____

TRATAMENTO SUBSEQUENTE (2º):

Data: _____ Forma clínica: _____

Associado ao anterior () / Substituiu o anterior ()

Tipo: _____

Dose: _____

Tempo: _____

Resposta (duração): _____

Reações adversas: _____

TRATAMENTO SUBSEQUENTE (3º):

Data: _____ Forma clínica: _____

Associado ao anterior () / Substituiu o anterior ()

Tipo: _____

Dose: _____

Tempo: _____

Resposta (duração): _____

Reações adversas: _____

CRITÉRIOS DE RESPOSTA (considerar resposta por 4 semanas):

Remissão completa: Definida como desaparecimento de todas as manifestações clínicas, microscópicas e radiológicas. Regressão de todos os linfonodos ao tamanho normal (< 1,5 cm). E linfócitos totais (normais + atípicos) \leq 4.000. Até menos de 5% de linfócitos atípicos.

Remissão completa não confirmada: Redução de 75% ou mais dos tumores (pele e linfonodos). Com demais exames semelhantes a remissão completa

Remissão parcial: Redução de 50% ou mais das lesões e linfócitos totais.

Doença progressiva ou Recidiva: aumento de 50% ou mais das lesões ou linfócitos ou surgimento de novas lesões.

Doença estável: Aquele que não obedece nenhuma das demais. Não melhorou, nem piorou.

ANEXO II**FICHA EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DOS PACIENTES COM ATL**

DATA: __/__/__ Nome _____

Reg.Com-HUPES _____ Cor _____ Sexo _____ Nascido(a) em: __/__/__

Idade _____ Tels. _____ Pessoa para contato mais fácil _____

Endereço _____

Profissão _____ Enviado de outro serviço _____

Nome e tel. Médico _____

Natural de _____

Localidades onde residiu _____

Nome da mãe _____ viva _____

Foi amamentado(a) _____ Patologias da mãe relacionadas ao HTLV-1 _____

Quantos filhos _____ Transfusão de sangue (data) _____

Teve eczema intenso na infância com lesão do couro cabeludo _____

Manifestações neurológicas ou outras relacionadas _____

Linfadenopatia _____

Início da doença _____ Tempo de doença de pele _____

Descrição lesões pele: eritrodermia() manchas() pápulas() placas infiltradas() Tumores()

Localização _____

Lesões iniciais _____

Resultado do Exame clínico e do Rx, US ou TC

Linfonodos(localização) _____

Esplenomegalia _____ Hepatomegalia _____

Massa abdominal _____

Infiltração pulmonar _____

L. ósseas (com hipercalcemia) _____

Envolvimento SNC _____

EXAMES

Colhido sangue para PCR _____ Sorologia para HIV _____ LDH _____ Cálcio _____

Leucograma - contagem _____ Linfócitos atípicos _____ Flower cells _____

Baerman (quantos) _____ Mielograma _____

US ou TC abdominal _____

Biópsia de medula - sem envolvimento _____ com envolvimento _____

Tecido congelado _____ N°s das biopsias incluindo as _____

anteriores _____

FOTO _____

Diagnóstico anatomopatológico (N° e Local da Biópsia)

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO AVALIAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA E MOLECULAR DA LEUCEMIA/ LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL) E DOS ESTADOS PRE-LINFOMATOSOS

Nome: _____

End: _____

Tel.: () _____

Fui esclarecido (a) que sou portador(a) de linfoma e ou leucemia associada ao vírus HTLV-1, sobre os meios de transmissão desse vírus e sobre os procedimentos que poderão ser úteis para o meu diagnóstico, tratamento e a avaliação evolutiva de minha doença. Eu entendo que sendo portador (a) de leucemia e ou linfoma associados ao HTLV-1, consinto em participar do projeto de pesquisa acima referido e que sejam retirados 20 ml a 30 ml de meu sangue para separação de células e uma secção da biópsia de lesão de pele para fazer as seguintes verificações:

1. Análise anatomo-patológica e imunohistoquímica das lesões dos casos de ATL e dos suspeitos.
2. Se já há integração do HTLV-1 nos linfócitos do meu sangue e/ou de minha pele no sentido de verificar se o meu linfoma é associado ao HTLV-1 e identificar a localização do provirus no genoma da célula tumoral.
3. Identificação e quantificação das sub-populações linfocitárias com tropismo para a pele por citometria de fluxo.
4. Avaliação da carga proviral considerando a região *tax* do provirus nas diferentes formas de ATL, pacientes de DIH, com ou sem células atípicas e nos pacientes adultos com suspeita de ATL. .

Permito que o meu material seja guardado em banco de DNA no Laboratório LAPEX da FIOCRUZ, segundo as disposições vigentes. Estou ciente que o meu material só poderá ser utilizado, em outros estudos, após nova autorização minha e do respectivo Comitê de Ética em Pesquisa.

Fui também informado (a) que minha participação neste projeto de pesquisa é totalmente voluntária e gratuita, sem ônus de minha parte e de que a minha recusa nesta participação não implicará em nenhuma restrição ao meu atendimento médico e que mesmo assinando esse termo de consentimento poderei retirar essa permissão em qualquer momento, sem punições



ou perda do meu atendimento médico. Os riscos durante a realização da retirada de sangue e da biópsia são riscos pequenos e será prestada toda assistência médica necessária durante a realização dos mesmos ou em suas complicações não previstas.

A minha participação neste estudo ajudará os médicos a aprenderem mais sobre a minha doença, o que permitirá que eu ou outras pessoas se beneficiem no futuro dos resultados desta pesquisa.

A minha identidade continuará confidencial e caso algum resultado do estudo venha a ser publicado, não serei proprietário (a) de quaisquer informações decorrentes deste estudo e não poderei solicitar que as estas informações sejam retiradas dos dados do estudo, uma vez que elas serão absolutamente anônimas.

Tive conhecimento que em caso de dúvida ou complicação que ocorra no transcurso desse estudo, eu poderei contatar com a Dra. Achiléa Lisboa Bittencourt, na Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos (Tel. 071 3283-8016), ou com a Dra. Lourdes Farré, no Laboratório LAPEX-FIOCRUZ (Tel. 071 3176-2228). O Dr. Roberto Badaró, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, poderá ser contatado no Hospital Prof. Edgard Santos (Tel. 071 3283-8043).

No caso de você ter dificuldade para ler (sim ou não) o escrito acima, deve atestar também que o (a) Dr. (a), quando da leitura pausada desse documento, esclareceu todas suas dúvidas e para concordar em participar do estudo, você deverá colocar abaixo a impressão do seu dedo polegar.

Assinatura ou impressão digital do paciente ou representante legal. Data

Assinatura do pesquisador

Data



ANEXO IV

OFÍCIO (PARECER) DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DO COM-HUPES, COM APROVAÇÃO DO ESTUDO

Nº do Projeto junto ao CEP
C-HUPES e nº da Emenda
(versão 3) 51/2013

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínico-patológica e molecular da Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATL) e dos estados pré-linfomatosos

Pesquisador: Achiléa Candida Lisboa Bittencourt

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 11091913.7.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 910.113

Data da Relatoria: 18/04/2014

Apresentação do Projeto:

O HTLV-1 infecta cerca de 2% da população de Salvador, Bahia, e muitos casos de ATL têm sido registrados nesta cidade. Muitos pacientes infectados desenvolvem lesões difíceis de considerar como leucemia ou linfoma e sem outro rótulo diagnóstico. Além dos diagnósticos clínico, patológico e imunohistoquímico, é importante utilizar testes de biologia molecular. Pretendemos investigar marcadores fenotípicos e moleculares da ATL e estados pré-linfomatosos em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e, também, fazer: análise anatomopatológica e imuno-histoquímica das lesões dos casos de ATL e dos suspeitos; análise fenotípica dos linfócitos no sangue periférico e avaliação da clonalidade destes linfócitos em pacientes de ATL, DIH e portadores do HTLV-1 com clínica suspeita de ATL; avaliação da integração próviral e identificação do local de integração do provirus no genoma da célula tumoral em sangue periférico e lesão cutânea em pacientes de ATL e pacientes com prováveis lesões prélinfomatosas; avaliação da carga pró-viral considerando a região tax do provirus nas diferentes formas de ATL, pacientes de DIH, com ou sem células atípicas e nos pacientes adultos com suspeita de ATL; relação entre estes resultados com os dados clínicos e hematológicos. As metas a serem

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 910.113

alcançadas são: Identificar a melhor

técnica de diagnóstico molecular para cada forma clínica de ATL doença e para suas formas iniciais; Verificar possível associação entre o local de integração pro-viral no genoma da célula infectada e o prognóstico;

Determinar se há variações de carga viral nas diferentes formas de ATL e qual a sua importância na classificação clínica da doença; Contribuir no entendimento da oncogênese do HTLV-1.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Investigar marcadores fenotípicos e moleculares da ATL e estados pré-linfomatosos em indivíduos infectados pelo HTLV-12. Estudar as alterações moleculares nas vias de proliferação celular 3. Avaliar alterações genéticas e epigenéticas em pacientes com as diversas formas de ATL4.
- Avaliar o papel da genética do paciente (HLA e KIR) no desenvolvimento da ATL.

Objetivo Secundário:

1. Análise anatomo-patológica e imuno-histoquímica das lesões dos casos de ATL e dos suspeitos. 2. Análise fenotípica e funcional dos linfócitos no sangue periférico e avaliação da clonalidade destes linfócitos em pacientes de ATL e em portadores do HTLV-1 com ou sem clínica suspeita de ATL.3. Avaliação da integração proviral e identificação do local de integração do provírus no genoma da célula tumoral em sangue periférico e lesão cutânea em pacientes de ATL e em pacientes com prováveis lesões pré-linfomatosas.4. Avaliação da carga proviral considerando a região tax do provírus nas diferentes formas de ATL e nos portadores do HTLV-1.5. Realizar genotipagem do HLA e KIR (killer cell immunoglobulin like receptor) dos pacientes e portadores assintomáticos e correlacionar com achados já existentes no Japão.6. Analisar a regulação da expressão e ativação de proteínas chaves das vias de proliferação celular e de sinalização através das adesões focais na ATL.7. Avaliar as alterações genéticas e/ou epigenéticas nos genes chaves destas vias (genes TP53, p16INK4A e p15INK4B, gene do EGFR, PI3K, Ras, B-raf).8. Analisar possíveis instabilidades microssatélites (MSI) e perda de heterozigidade (LOH) nas regiões gênicas alteradas.9. Relação entre estes resultados com os dados clínicos e laboratoriais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	
Bairro: Canela	CEP: 40.110-060
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 910.113

Segundo a autora os riscos são mínimos, apenas relacionado à retira do sangue, contudo será prestada toda assistência médica necessária durante a realização dos procedimentos referidos ou em suas complicações não previstas, nos serviços onde os procedimentos forem realizados.

Benefícios:

Este estudo gera mais conhecimento sobre a doença, o que poderá, no futuro, beneficiar outros pacientes com a mesma patologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora solicita como emenda ao protocolo a inclusão da pesquisadora ITALA GOMES E SANTOS. Considerando que de acordo com o cronograma o projeto se encerra em 30/12/2015, ainda há tempo hábil para inclusão de mais um membro na equipe.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 910.113

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

SALVADOR, 11 de Dezembro de 2014

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

