



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



Monografia

Correlação dos achados clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos com a sobrevida em 114 pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL)

Agnes Carvalho Andrade

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Andrade, Agnes Carvalho
A553 Correlação dos achados clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos com a sobrevida em 114 pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL) / Agnes Carvalho Andrade. Salvador: AC, Andrade, 2014.

VI; 35 fls. : il.

Inclui anexos.

Orientadora: Profª. Drª. Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Linfoma de células T. 2. Leucemia. 3. HTLV-I. 4. Micose fungóide. I. Bittencourt, Achiléa Cândida Lisboa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.155.392



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



Monografia

Correlação dos achados clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos com a sobrevida em 114 pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL)

Agnes Carvalho Andrade

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

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, 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)
Fevereiro, 2014

Monografia: Correlação dos achados clínicos, histopatológicos, imuno-histoquímicos com a sobrevida em 114 pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL), de **Agnes Carvalho Andrade**.

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

COMISSÃO REVISORA:

- **Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt** (Presidente), Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira**, Preceptora do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, vinculado à Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Pinheiro Gordia**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) 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 VI 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 2014.

EQUIPE

- Agnes Carvalho Andrade, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Plínio Moscoso, 94, Jardim Apipema – 40155180. Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: Agnes_andra@hotmail.com
- Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Pedro Dantas Oliveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Maria de Lourdes Farré Vallve, Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz (CPqGM – Fiocruz), Laboratório de Patologia Experimental;

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. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB); e
2. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutor **Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico, me ensinando a importância de ser crítico e detalhista com o trabalho científico.
- ◆ Ao Doutorando **Pedro Dantas Oliveira**, meu Orientador tutor, pela disponibilidade e pelo grande aprendizado acadêmico e humano junto aos pacientes.
- ◆ Aos Doutores **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo** e **Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira** e ao doutorando **Alex Pinheiro Gordia**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, meus agradecimentos pela disponibilidade e contribuições a este trabalho.

SUMÁRIO**ÍNDICE**

ÍNDICE DE TABELAS	2
ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	14
VII. CONCLUSÕES	16
VIII. SUMMARY	19
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
X. ANEXOS	22
• ANEXO I. Modelo da ficha epidemiológica utilizada	
• ANEXO II. Ofício (parecer) do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, com aprovação da investigação.	
• ANEXO III. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA I.** Curva de sobrevida em relação às formas clínicas em 114 casos de leucemia/linfoma de células T do adulto. 12
- FIGURA II.** Curva de sobrevida das formas crônicas favorável e desfavorável 13

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

QUADRO I. Classificação da leucemia/linfoma de células T do adulto em diferentes formas clínicas	8
---	---

TABELAS

TABELA I. Formas clínicas e sobrevida de 114 casos da leucemia/linfoma de células T do adulto	11
TABELA II. Padrões histopatológicos de 99 casos da leucemia/linfoma de células T do adulto com biópsias	13
TABELA III. Sobrevida em relação ao padrão histopatológico em 99 casos com biópsia	13
TABELA IV. Sobrevida em relação ao tamanho das células, positividade ao CD8 e Índice proliferativo	14

I. RESUMO

Correlação dos achados clínicos, histopatológicos, imuno-histoquímicos com a sobrevida em 114 pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL). **Introdução:** A leucemia/linfoma das células T do adulto é uma neoplasia hematológica ligada ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1). Em geral acomete adultos e é mais relatada nas regiões onde a infecção por esse vírus é endêmica, como na Bahia. Esta doença é classificada em cinco formas clínicas: aguda, crônica, linfomatosa, indolente (*smoldering*) e tumoral primária de pele (TPP), a partir de dados sorológicos, histológicos e clínico-laboratoriais e, quando possível, por biologia molecular. **Objetivos:** Analisar os fatores prognósticos de um grupo de 114 casos de ATL diagnosticados em Salvador, Bahia, ao relacionar os aspectos clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos com o tempo mediano de sobrevida (TMS). **Métodos:** Os pacientes diagnosticados no Hospital Universitário Edgard Santos foram, após assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, acompanhados clinicamente. Os aspectos epidemiológicos, clínicos e imunopatológicos e imunohistoquímicos foram relacionados à sobrevida, utilizando-se para a análise a técnica de Kaplan-Meier. **Resultados:** A ATL acometeu preferencialmente os indivíduos na faixa etária de 50 anos, afrodescendentes, tendo alta letalidade (82,5%) e baixo TMS (11 meses). Envolvimento cutâneo, tipos clínicos indolente e crônico, histologia compatível com micose fungóide, células pequenas e médias no infiltrado, índice proliferativo $\leq 18\%$ e positividade ao CD8 estiveram relacionados a melhor prognóstico. **Discussão:** A média de idade da população estudada é semelhante à previamente descrita na população brasileira, porém com aparecimento mais precoce do que em outros países. A alta letalidade da doença provavelmente está relacionada a fatores imuno-patológicos e epidemiológicos. **Conclusão:** O estudo traz importantes informações ao relatar aspectos clínicos, epidemiológicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos numa população diagnosticada com leucemia/linfoma das células T do adulto na Bahia.

Palavras-chave: Leucemia/linfoma de células T; HTLV-I; Micose Fungoide

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar o impacto de diferentes variáveis na sobrevida dos pacientes de ATL na Bahia.

SECUNDÁRIOS

- a) Traçar o perfil epidemiológico de ATL na Bahia.
- b) Relacionar o desenvolvimento da ATL com outras patologias pelo HTLV-1 (DIH e HAM/TSP).
- c) Subclassificar a forma crônica em formas de prognóstico favorável e desfavorável, a fim de verificar se há alguma diferença na sobrevida.

III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) é uma neoplasia maligna T periférica associada ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1).¹ É um retrovírus, isolado pela primeira vez em 1980,² tendo sido, desde então, extensivamente estudado devido à comprovação de seu papel causador de múltiplas patologias, como a mielopatia/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), a uveíte, a dermatite infecciosa (DIH) e a ATL.³ Esta doença destaca-se das demais por sua agressividade e letalidade. O HTLV-1 é endêmico no Japão, Caribe, América do Sul e Central e na África.³ Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas no mundo são portadoras deste vírus. Destes, 2% a 5% desenvolvem ATL,³ daí a relevância da prevenção da transmissão viral e o diagnóstico precoce desta neoplasia no contexto da saúde pública. Em Salvador, a infecção ocorre em 1,7% da população,⁴ de modo que o conhecimento das doenças causadas por este vírus é torna-se necessário.

A maioria dos pacientes que desenvolve esta neoplasia foi infectada pelo vírus através de transmissão vertical, a qual ocorre mais frequentemente pela amamentação⁵. Pode ocorrer ainda infecção por via sexual ou parenteral, via transfusão sanguínea ou pelo uso compartilhado de instrumentos perfuro-cortantes contaminados.⁵ Mais de 90% dos portadores de HTLV-1 permanecem assintomáticos³, retardando a identificação do vírus e proporcionando situações de contaminação de indivíduos saudáveis. Deste modo, é de grande importância o maior conhecimento e discussão sobre o tema.

A ATL foi primeiramente classificada por Shimoyama, em 1991, nas formas aguda, crônica, linfomatosa, indolente (*smoldering*),⁶ e, mais recentemente, foi descrita também a forma tumoral primária da pele (TPP), em 2007.⁷ O diagnóstico e classificação são feitos tendo como base parâmetros sorológicos, histológicos e clínico-laboratoriais e, quando possível, por biologia molecular.^{6,7} As formas clínicas diferenciam-se pela presença ou não de linfocitose e células atípicas em sangue periférico, pelos níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH) e cálcio, e pela presença ou não de linfadenopatia, derrames cavitários e envolvimento extracutâneo (pulmões, fígado, baço,

ossos, aparelho gastrointestinal, SNC).^{6,7} Desse modo, a forma *smoldering* ou indolente é caracterizada por ausência de linfocitose, de hipercalcemia, de linfadenopatia e de derrames cavitários; presença de 5% ou mais de linfócitos atípicos em sangue periférico, desidrogenase láctica (LDH) aumentada em até 1,5 vezes o normal, podendo ter envolvimento de pele e pulmões; a forma *smoldering* não leucêmica tem menos de 5% de células atípicas no sangue periférico, mas é necessária para o seu diagnóstico a comprovação de linfoma de células T em pele ou pulmão; a forma crônica caracteriza-se pela presença de linfocitose, e de células atípicas em sangue periférico, LDH até duas vezes o valor normal, ausência de hipercalcemia e de derrames cavitários, podendo ainda apresentar envolvimento linfonodal, de fígado, baço, pele e pulmões; a forma linfomatosa apresenta-se com linfadenomegalia com comprovação histológica de células neoplásicas, sem linfocitose, com 1% ou menos de linfócitos atípicos em sangue periférico; a forma aguda é a mais agressiva, cursando com linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, ósseas, gastrintestinais, e do sistema nervoso central, manifestando-se como leucemia aguda com numerosos linfócitos atípicos no sangue, hipercalcemia e a evolução geralmente é rápida para o óbito; e, por fim, a forma TPP, que é geralmente incluída na forma *smoldering* porque apresenta as mesmas características laboratoriais, no entanto, as lesões de pele são tumorais e tem mau prognóstico.^{6,7} Essas características podem ser observadas no Quadro 1.

As formas aguda, linfomatosa e TPP são as mais graves, tendo sobrevida inferior a um ano e péssima resposta à quimioterapia tradicional ou combinada.⁶⁻⁸ Segundo trabalhos recentes, o uso da combinação AZT/IFN teve impacto muito favorável na sobrevida de todas as formas clínicas, exceto a linfomatosa; quanto a TPP não foi incluída nessa avaliação.^{8,9} As formas crônica e indolente são as de melhor prognóstico.^{6,7} No entanto, a decisão de tratamento da forma crônica pode variar de acordo com sua subclassificação em formas de prognóstico favorável e desfavorável, com impacto no tratamento e prognóstico destes pacientes.¹⁰

Embora a doença descrita seja a mesma em diferentes regiões, existem diferenças clínicas e de prognóstico importantes entre as populações estudadas. Estudos japoneses mostram, por exemplo,

idade mais tardia de aparecimento da doença que a observada na população brasileira e pior prognóstico para forma indolente em relação à realidade brasileira.^{7,11,12}

Quadro 1. Classificação da leucemia/linfoma de células T do adulto em diferentes formas clínicas.^{6,7}

TIPOS	Linfocitose	Linfócitos anormais	Células em “flor”	Níveis de LDH	Hiper-calcemia	Envolvimento
Indolente leucêmica	Ausente	$\geq 5\%$	Ausente	$\leq 1.5 \times N$	Ausente	Com ou sem lesão de pele/pulmões
Indolente não leucêmica	Ausente	$< 5\%$	Ausente	$\leq 1.5 \times N$	Ausente	Pele e/ou pulmões
TPP	Ausente	$< 5\%$	Ausente	$\leq 1.5 \times N$	Ausente	Pele
Crônica	Presente	Presente	Ocasional	$\leq 2 \times N$	Ausente	Qualquer órgão exceto osso, SNC, TGI
Linfomatosa	Ausente	$\leq 1\%$	Ausente	Variável	Pode ocorrer	Linfonodos e qualquer órgão
Aguda	Geralmente presente	$\geq 5\%$	Pode ocorrer	$> 1,5 \times N$	Pode ocorrer	Qualquer órgão

N : valor normal; TPP: Tumoral primária da pele; LDH: desidrogenase láctica; SNC: sistema nervoso central; TGI: trato gastrintestinal.

O objetivo deste estudo é avaliar um grupo de 114 casos de ATL diagnosticados em Salvador, Bahia. Serão correlacionados aspectos clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos com o tempo mediano de sobrevida (TMS). Pretende-se também comparar os resultados deste estudo com os anteriormente observados,⁷ assim como verificar se algumas comparações que não tinham sido estatisticamente significantes passaram a ser com um número maior de casos verificar se os resultados são estatisticamente significantes não pode ser o objetivo de um estudo. Por outro lado, deseja-se verificar se, na área do estudo, é importante separar a forma crônica de ATL em subtipos de prognóstico favorável e desfavorável.

IV. METODOLOGIA

1. População de referência: Serão analisados os casos de ATL diagnosticados ou encaminhados para o Hospital Universitário Professor Edgar Santos (C-HUPES) entre 1991 e

2012. Para tanto, serão reavaliados os 70 casos previamente publicados em 2007⁶ e acrescentados os pacientes diagnosticados a partir desse ano.

2. **Desenho do estudo:** estudo de sobrevivência.
3. **Critérios de inclusão e exclusão:** foram incluídos pacientes diagnosticados a partir dos critérios de classificação de ATL estabelecidos por Shimoyama⁹, em 1991 e modificados por Bittencourt, em 2007⁶ (Quadro 1). Todos os pacientes incluídos apresentaram infecção pelo HTLV-1 confirmada por ELISA e por Western blot e/ou PCR. Serão excluídos casos HIV positivos.
4. **Técnica de amostragem:** amostragem por conveniência.
5. **Variáveis de interesse:** idade, sexo, etnia, história de dermatite infecciosa na infância, associação com HAM/TSP, presença ou não de lesão de pele, duração da doença, diagnósticos clínico e anátomo-patológico, evolução para outras formas clínicas, dados histopatológicos e imunohistoquímicos (tamanho da célula, positividade ao CD8 e índice proliferativo) e tempo de sobrevivência após diagnóstico.
6. **Técnicas e equipamentos:** para obtenção dos dados clínicos, foram utilizados os dados da entrevista (ficha epidemiológica), dos exames complementares prévios; exame físico; exame dermatológico. Além disso, mensalmente, os dados de evolução clínica e novos exames serão obtidos diretamente com os pacientes (por meio de contato telefônico ou visita) ou através de contato com seus médicos clínicos. Os casos previamente diagnosticados e que estiverem sem todas as informações necessárias, tiveram seus prontuários revisados e seus dados preenchidos retrospectivamente. Para as variáveis anátomo-patológicas e imunohistoquímicas, foram utilizados: biópsia da lesão cutânea para estudo anátomo-patológico e imunohistoquímico (utilizando-se os marcadores CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD25 e OPD4 ou UCHL-1); pesquisa de alterações no hemograma e de células atípicas no sangue periférico; dosagem de marcadores de morte/função celular e eletrólitos (lactato desidrogenase, cálcio sérico, uréia, proteínas totais e frações) e exames de imagem (ultrassonografia ou tomografia de abdome, radiografia de tórax ou tomografia e tomografia

computadorizada de crânio). Os pacientes da forma crônica foram subclassificados em formas de bom ou um prognóstico, a partir dos valores iniciais de ureia, albumina e LDH.¹⁰

- 7. Análise de dados:** os dados foram organizados em planilha do programa SPSS versão 20.0. Foi realizada análise descritiva dos dados clínico-epidemiológicos dos pacientes. Foram calculadas a média e desvio padrão da idade de diagnóstico dos pacientes, bem como a frequência relacionada a gênero, etnia, idade inferior a 18 anos completos, presença de DIH na infância, diagnóstico HAM/TSP, presença de lesões cutâneas. O Tempo Mediano de Sobrevida, (TMS) foi calculado pelo método de Kaplan-Meier para as variáveis: tempo de sobrevida após diagnóstico, presença de DIH na infância, diagnóstico HAM/TSP presença ou não de lesão de pele, diagnósticos clínico e anátomo-patológico, evolução para outras formas clínicas, dados histopatológicos e imunohistoquímicos (tamanho da célula, positividade ao CD8 e índice proliferativo)..
- 8. Aspectos éticos:** o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Climério de Oliveira, com Parecer/Resolução número 24/2006 e Parecer/Resolução aditiva 192/2009 (vide anexo). Todos os pacientes assinaram o Termo Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Resolução CONEP nº 196 de 1996 (vide anexo).

V. RESULTADOS

Dos 114 casos estudados, a média de idade ao diagnóstico foi 50 anos, tendo o paciente mais jovem 13 anos e o mais velho 88 anos. Quatro pacientes (3,5%) tinham idade menor ou igual a 18 anos, ao diagnóstico. Praticamente, não houve predominância entre os sexos, havendo 48,2% de homens e 51,8% de mulheres. Coerente com a população da cidade de Salvador, houve predominância de pacientes afrodescendentes (84,9%). A letalidade, na população total foi semelhante entre pacientes com idade maior ou igual a 40 anos (12 meses) e aqueles idade inferior a 40 anos (10 meses).

Setenta e dois pacientes (63,3%) tinham envolvimento cutâneo ao diagnóstico, com comprovação histopatológica. A presença deste envolvimento associou-se a TMS mais prolongado, de 20 meses, enquanto o grupo sem envolvimento cutâneo teve TMS de 6 meses. Houve associação da ATL com a HAM/TSP em 15% dos casos.. Em 49 pacientes aos quais se questionou história de eczema grave envolvendo couro cabeludo na infância e/ou adolescência, 28% referiram doença com características de DIH.

Com relação à forma clínica, houve predominância do tipo agudo, com 29% dos casos, seguido do indolente (25%), crônico (21%), linfomatoso (19%) e TPP (6%) (Tabela 1). Todos os pacientes de tipo indolente foram do subtipo não leucêmico, sem comprometimento pulmonar e tendo sido, portanto, considerados como primários de pele.¹⁴ O TMS da população total foi de 11 meses, sendo de 3 e 9 meses nas formas clínicas de pior prognóstico, a aguda e a linfomatosa, respectivamente. A TPP teve TMS de 15 meses superior à aguda (TMS de 3 meses). Já nas formas mais favoráveis, observou-se TMS de 109 meses para a indolente, sendo que mais da metade desse grupo sobreviveu até 5 anos, após o diagnóstico da doença. A forma crônica teve TMS intermediário, de 22 meses e cerca de 27% desta forma teve sobrevida maior ou igual a cinco anos (Tabela 1). Dos 20 pacientes vivos, 13 (65%) são do tipo clínico indolente, seis (30%) do tipo crônico e um (5%) do tipo linfomatoso (Tabela 1). A representação gráfica da sobrevida dos diferentes tipos clínicos pode ser visto na Figura 1.

Tabela 1. Formas clínicas e sobrevida de 114 casos da leucemia/linfoma de células T do adulto

Formas clínicas	N e (%)	TMS (meses)	Sobrevida em 2 anos	Sobrevida em 5 anos
Indolente	28 (25%)	109	82,10%	56,6%
Crônica	24 (21%)	22	46,40%	27,3%
Favorável	15	44	71,1%	39,5%
Desfavorável	7	11	14,3%	14,3%
Linfomatosa	22 (19%)	9	18,20%	6,1%
TPP	7 (6%)	15	13,20%	0%
Aguda	33 (29%)	3	0,3%	0,3%
Global	114	11	35,4%	21,3%

TMS: Tempo mediano de sobrevida; TPP: Tumoral primária de pele

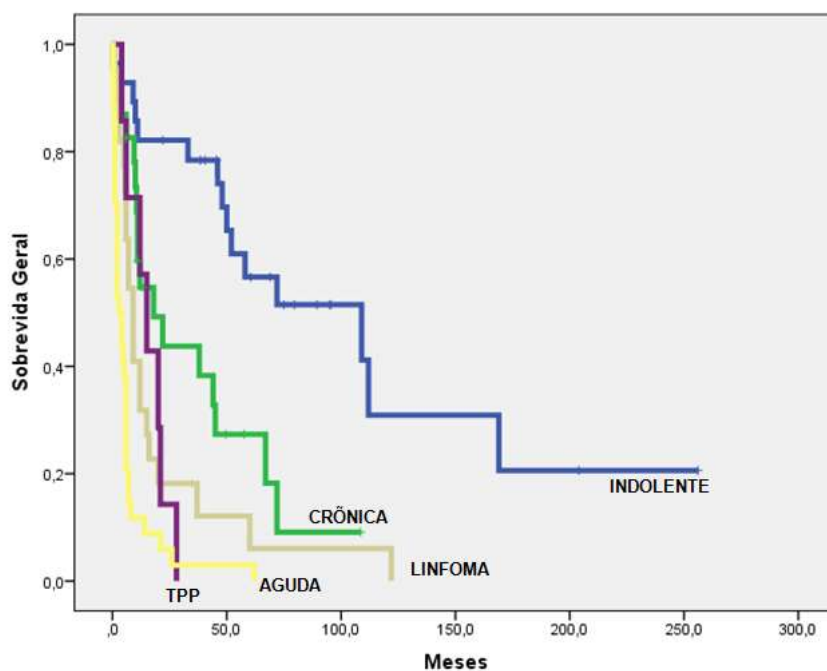


Figura 1. Sobrevida em relação às formas clínicas em 114 casos de leucemia/linfoma de células T do adulto

Quanto à evolução para outras formas, observou-se que da forma indolente dois pacientes evoluíram para TPP e um para forma crônica. Dos 24 pacientes do tipo crônico, 10 (41,7%) progrediram para a forma aguda.

Em relação à forma crônica, excetuando-se dois casos nos quais não foi possível fazer tal diferenciação, 68% mostraram prognóstico favorável, enquanto 32% foram classificados como desfavoráveis. Aqueles cujo prognóstico foi considerado como favorável viveram, em média, 33 meses a mais que o outro grupo e 71% deste grupo estavam vivos após 2 anos de acompanhamento. No grupo considerado como de prognóstico desfavorável apenas 14% estavam vivos após o mesmo período de tempo (Tabela 1, Figura 2).

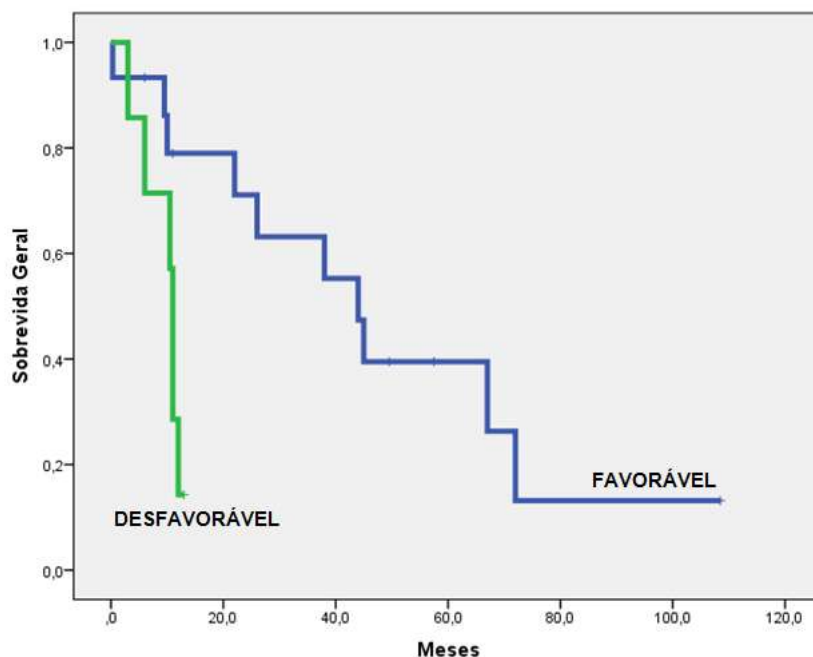


Figura 2. Sobrevidas das formas crônicas favorável e desfavorável

Houve predominância do padrão histopatológico de linfoma T periférico não especificado (LTP-ne), seguido pelo padrão de micose fungóide (MF) e linfoma anaplásico de grandes células (LAGC). Foi nítida a associação da forma clínica aguda, linfomatosa e crônica com o padrão LTP-ne, enquanto a forma indolente esteve mais associada ao padrão de MF em 68,5% dos casos (Tabela 2). A relação entre os quadros histopatológicos e a sobrevida em 2 e 5 anos podem ser observados na tabela 3 e a sobrevida em relação a índice proliferativo, tamanho de células e presença ou ausência de positividade ao marcador CD8 pode ser vista na tabela 4.

Tabela 2. Padrões histopatológicos de 99 casos da leucemia/linfoma de células T do adulto com biópsias

Formas clínicas	LTP-ne (%)	MF (%)	LAGC	Total
Indolente	8 (28,5)	19 (68,5)	1 (3)	28
Crônica	13 (65)	6 (30)	1 (5)	20
Linfomatosa	18 (82)	1 (4,5)	3 (13,5)	22
TPP	6 (8)	1 (14)	0	7
Aguda	20 (91)	1 (4,5)	1 (4,5)	22
Total	65	28	6	99

TPP: tumoral primária de pele; LTP-ne: linfoma T periférico não especificado; MF: micose fungóide; LAGC: linfoma anaplásico de grandes células.

Tabela 3. Sobrevida em relação ao padrão histopatológico em 99 casos com biópsia

Histopatologia	Nº de casos	TMS (m)	Sobrevida em 2 anos (%)	Sobrevida em 5 anos (%)
LTP-ne	65	9	24,90	17,90
MF	28	46	67,30	39,90
LAGC	6	7	33,30	16,70

LTP-ne: linfoma T periférico não especificado; MF: micose fungóide; LAGC: linfoma anaplásico de grandes células; m: meses

Tabela 4. Sobrevida em relação ao tamanho das células, positividade ao CD8 e Índice proliferativo

Variáveis	Nº de casos	TMS (m)	Sobrevida em 2 anos (%)	Sobrevida em 5 anos (%)
Céls. pequenas e médias	62	33	50,50	32,40
Cel. grandes	35	7	17,10	7,10
CD8 +	24	48	66,70	41,40
CD8 -	65	9	31,70	18,80
IP < 20%	35	50	68,20	44,30
IP ≥ 20%	47	6	18,70	6,80

Cél.: células; TMS – tempo mediano de sobrevida; IP: índice proliferativo; m: meses

VI. DISCUSSÃO

A ATL é uma neoplasia agressiva que, embora possa acometer adolescentes e adultos jovens é, sobretudo, diagnosticada no Brasil por volta dos 50 anos de idade. Como previamente discutido, este dado é coerente com estudo prévio sobre ATL em Salvador, que registrou 48,6 anos como idade média de diagnóstico.⁷ No Japão, estudos apontam para uma idade mais tardia de acometimento, de 57 anos,⁶ sendo que as formas de melhor prognóstico, crônica e indolente, têm aparecimento ainda mais tardio, 52% tendo idade superior a 60 anos ao diagnóstico.¹² Neste estudo, constatou-se que a forma indolente apresenta idade um pouco mais tardia ao diagnóstico (53 anos), enquanto que as formas linfomatosa e TPP, que apresentaram curso muito mais agressivo, apresentaram-se idade média de diagnóstico semelhante, de 52 anos.

Um aspecto já observado na Bahia e pouco referido em trabalhos referentes ao tema é a elevada associação de ATL com HAM/TSP, que ocorreu em 15% dos casos. Isto é de relevância na literatura internacional, uma vez que estas duas doenças, embora causadas pelo mesmo vírus, têm patogêneses diferentes.¹⁵ Observa-se que esta associação ocorreu mais frequentemente com a forma

indolente da doença, o que talvez explique porque não houve associação da mielopatia com menor sobrevida.

A presença de lesões cutâneas mostrou-se associada a maior TMS, conforme já relatado na Bahia.⁷ No entanto, em Kagoshima, no Japão,¹⁶ refere-se que a forma indolente com manifestações cutâneas têm prognóstico muito pior que a mesma forma sem este tipo de envolvimento.¹¹

Como fatores de pior prognóstico foram observados os tipos clínicos agudo, linfomatoso e TPP, como já havia sido demonstrado em estudo anterior.⁷ Foi também marcante a diminuição do TMS em relação ao padrão histológico de LTP-ne, células grandes, IP > 20% e não positividade ao CD8. A comparação entre os tempos de sobrevida dos principais tipos histopatológicos e dos diferentes tamanhos das células na histopatologia diferiram em relação ao prognóstico neste estudo, o que não havia sido observado anteriormente, provavelmente devido ao menor número de casos.⁷ Deste modo, mostra-se a importância do exame histopatológico e imunohistoquímico na avaliação da sobrevida dos pacientes com ATL.

Há 20 anos, Kamihira et al. (1992)¹⁷ relacionaram positividade ao marcador CD8 como evidência de pior prognóstico em ATL. No entanto, neste trabalho, observou-se maior sobrevida nos pacientes com presença de linfócitos CD8+ no infiltrado, o que difere o perfil de agressão da doença desta população em relação à japonesa.

A forma clínica de melhor prognóstico foi a indolente, com sobrevida de 109 meses, com TMS muito superior ao da forma crônica (TMS de 22 meses). Foi nítido o diferente prognóstico destes dois tipos clínicos, onde o indolente tem sido, em geral, apenas submetido à conduta expectante associada ou não à fototerapia, enquanto o crônico tem sido tratado conforme recomendava a literatura, à quimioterapia e/ou a AZT+IFN- α . No entanto, segundo trabalhos mais recentes, sempre que possível deveria ser feita de início a associação de AZT/IFN- α , com exceção das formas linfomatosas que não respondem a esta conduta terapêutica.^{8,9}

A diferença de prognóstico entre as formas indolente e crônica é diferente do observado em trabalho japonês recente,¹² com avaliação de 65 casos de forma crônica e 25 casos de forma indolente, no qual considerou-se que a forma indolente tem prognóstico idêntico ao da crônica.

Em outro estudo japonês, em Kagoshima¹⁶, avaliaram-se 124 casos de ATL, 56 sendo da forma indolente com envolvimento da pele. O TMS desta forma foi muito inferior, de apenas 16 meses, ao encontrado no presente trabalho (Tabela 1). Naquele estudo, os autores separaram entre forma indolente com infiltração superficial (TMS de 24 meses) e com infiltração profunda (14 meses). Provavelmente, os casos com infiltração profunda devem corresponder aos casos de forma TPP, descrita por Bittencourt et al. (2007),⁷ que no corrente estudo teve TMS semelhante (15 meses). No entanto, em Kagoshima,¹⁵ a sobrevida da forma indolente foi muito inferior à observada na Bahia. Por outro lado, no trabalho japonês não se encontrou, como na Bahia⁷ e no presente trabalho, diferença estatisticamente significativa entre os TMS das formas indolente e crônica.

Os pacientes do tipo clínico crônico têm prognóstico variável, como indicado no consenso de 2008.¹⁰ Neste consenso, considerou-se que pacientes do tipo clínico crônico favorável deveriam ser conduzidos de modo similar ao tipo indolente, tipo no qual os autores japoneses incluem as formas smoldering e crônica, enquanto aqueles com tipo crônico desfavorável deveriam ser tratados mais agressivamente, assim como é feito com os pacientes da forma aguda. Foi acentuada a diferença de TMS entre os dois subtipos. Embora esta subclassificação não tivesse sido feita na avaliação anterior do grupo,^{7,14} diante do referido no consenso e dos nossos achados atuais, avaliados retrospectivamente, é recomendável que sejam considerados estes subtipos na avaliação inicial dos pacientes crônicos, para decisão do manejo e expectativa de prognóstico.

Correlacionando formas clínicas com padrões histopatológicos, observou-se nítida associação destes padrões com as diferentes formas clínicas. O padrão LTP-ne foi bem mais freqüente nas formas clínicas mais agressivas, principalmente, na forma aguda em relação à MF. Por outro lado, o padrão MF foi mais associado à forma indolente. No entanto, o padrão histopatológico não é geralmente considerado nos trabalhos sobre ATL, nem na classificação dos linfomas da WHO/EORTC (*World Health Organization/European Organization of Research and Treatment of Cancer*) de 2005,¹⁸ onde apenas o diagnóstico de ATL é incluído. Este conceito pode causar problemas de diagnóstico para os patologistas que podem considerar que a ATL tenha histopatologia diferente dos demais linfomas, tais como MF, LTP-ne e mesmo LAGC.⁷

VII. CONCLUSÕES

1. Dentre os fatores estudados, aqueles relacionados com pior prognóstico foram: tipos clínicos agudo, linfomatoso e TPP; padrão histológico de LTP-ne; células grandes; IP > 20%; não positividade ao CD8.
2. Foi detectada maior sobrevida nos casos com padrão MF e com células malignas pequenas e médias, com baixo IP.
3. Nesta população, a ATL foi geralmente diagnosticada por volta dos 50 anos de idade, coerente com estudo prévio na Bahia (48,6 anos). No Japão, a idade de acometimento é mais tardia (57 anos).
4. Em uma parcela desta população, foram detectadas outras patologias relacionadas à infecção pelo HTLV-1, como a HAM/TSP e a DIH.
5. Pacientes com presença de lesões cutâneas apresentaram maior TMS.
6. As formas de melhor prognóstico (crônica e indolente) têm aparecimento ainda mais tardio.
7. Tipo clínico crônico tem gravidade variável, com acentuada diferença de TMS entre os grupos de prognóstico favorável e desfavorável, de modo que é recomendável que seja classificação seja considerada na avaliação inicial dos pacientes crônicos, para decisão do manejo e expectativa de prognóstico.
8. A ATL é uma doença com gravidade variável a depender da forma clínica, envolvimento da pele e de achados histopatológicos e imunohistoquímicos, sendo necessária uma análise abrangente na condução dos casos desta neoplasia. O estudo demonstra a importância do exame histopatológico e imunohistoquímico na avaliação da sobrevida dos pacientes com ATL.

9. SUMMARY

Title: Correlation of clinical, histopathologic and immunologic findings with survival in 114 patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). **Background:** Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) is an hematologic neoplasia related to the human T lymphotropic virus (HTLV). It generally occurs in adults and it has been described in places where the virus is endemic, such as Bahia State, in Brazil. There are five clinical types described: acute, chronic, lymphoma, smoldering and tumoral. **Objectives:** To analyse the prognostic and epidemiologic factors in a group of 114 patients diagnosed in Salvador, Bahia, and correlate these findings with clinical, histopathologic and immunologic factors and with median time of survival (MTS).. **Methodology:** This is a descriptive study, where clinical evaluation, histopathologic and immunologic findings of patients biopsies' will be correlated with patients' survival and, consequently, prognosis. **Results:** ATL occurred mainly in middle aged and Black people. There was a high mortality (82.5%) and a low MTS (11 months). Skin involvement, clinical types smoldering and chronic, histopathology of mycosis fungoidis, presence of small cells, proliferative index $\leq 18\%$ and CD8 positivity were related to better prognosis. Type chronic differentiation in favorable and unfavorable showed difference in prognosis. **Conclusion:** This study brings important insights on disease epidemiology and prognosis and correlates the clinical aspects with lesions' histopathology and immunology in a population from Bahia, Brazil.

Keywords: T cell leukemia/lymphoma; HTLV-I; Mycosis Fungoidis

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K., Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50(3):481-92.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar A, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(12):7415-9.
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24(39):6058-68.
4. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Da Glória MT, 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;34(5):527-31
5. Lairmore MD, Haines R, Anupam R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Curr Opin Virol* 2012;2(4):474-81.
6. Shimoyama M, Takasuki K, Araki K, Ichimaru M, Hanada S, Matsumoto M, et al. 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;79(3):428-37.
7. Bittencourt AL, Vieira MG, Brites C, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007;128(5):875-82.
8. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, Nasr R, De Thé H, El-Sabban M, et al. New therapeutic approaches for adult T-cell Leukaemia. *Lancet Oncol* 2004;5(11):664-72
9. Bazarbachi A; Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoeye P, Otroock 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;28(27):4177-83.
10. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington WJ, 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;27(3):453-9.
11. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999;26(12):785-90.
 12. 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;115(22):4337-43.
 13. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T et al. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 1997;57(21):4862-7.
 14. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MG, Farre 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. Bittencourt AL, Farre L. Patologia da Infecção pelo HTLV-1. In: Brasileiro Filho, G. Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 1357-68.
 16. Kamihira S, Sohda H, Atogami S, Toriya K, Yamada Y, Tsukazaki K et al. Phenotypic diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. *Leuk Res* 1992;16(5):435-41.
 17. Murata K, Yamada Y, Kamihira S, Atogami S, Tsukasaki K, Momita S et al: Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1992;69(4):966-71.
 18. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willenzie R, Jaffe ES, Dummer R et al: WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005 Nov;32(10):647-74.

11. ANEXOS

ANEXO I. Modelo da ficha epidemiológica utilizada

FICHA EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LINFOMA HTLV-1+

DATA: ____/____/____

Nome _____ Cor _____ Sexo _____ Idade _____ Reg. HUPES _____
 Endereço _____ Tel. _____
 Pessoa para contacto mais fácil _____ Profissão _____
 Enviado de outro serviço _____ Nome e tel. médico _____
 Natural de _____ Localidades onde residiu _____
 Foi amamentado(a) _____
 Mãe viva _____ Patologias da mãe relacionadas ao HTLV-1 _____

Quantos filhos _____

Vida sexual - n.º de parceiros _____

Transusão 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 TOMO

Linfonodos(localização) _____

Esplenomegalia _____ Hepatomegalia _____ Massa abdominal _____

Infiltração pulmonar _____ L. ósseas(com hipercalemia) _____

Envolvimento SNC _____

EXAMES

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

Leucograma - contagem _____ linfócitos atípicos _____ Flower cells _____

Baerman (quantos) _____

Mielograma _____


US ou tomo abdominal _____

Biópsia de medula - sem envolvimento _____ com envolvimento _____

Tecido congelado _____ N.ºs das biópsias incluindo as anteriores _____

FOTO _____

ANEXO II. Ofício (parecer) do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, com aprovação da investigação.

	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
	IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007 <small>Rua Padre Pio 290, Caixa - Antunes Alves Alagadinho 8ª andar, Curso de Pós-graduação em Bioética e Saúde. Cep: 40.060-170 - Salvador, BA. Telef: (71) 203-2743 E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br</small>

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 24/2006.

Registro CEP: 32 – 05.01.06.

Projeto de Pesquisa: "Estudo da apoptose e da clonalidade como marcadores clínicos na ATL".

Financiamento: CNPq, dotação empenhada, inclusa.

Pesquisadora Responsável: Professora, Doutora, Achiléa Candida Lisboa Bittencourt. Equipe Complementar relacionada ao término. "Currícula Vitae" anexos, especificados.

Instituição: Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, e Gonçalo Muniz/FIOCRUZ..

Área do Conhecimento: 4.01, Nivel D, Grupo III.

Objetivos: geral – estudar a regulação molecular e celular da apoptose *ex vivo* e *in vitro* na ATL e **específicos** — estudar o efeito de IFN-alfa e AZT *in vitro* e *ex vivo* na proliferação e na apoptose, espontânea e induzida, em células mononucleares de pacientes com ATL; identificar as moléculas efetoras implicadas na apoptose espontânea ou induzida, estudando as moléculas Fas/FasL, TRAIL, p53 e as caspases, em células mononucleares de pacientes com ATL; quantificar a carga proviral, antes e após tratamento com IFN-alfa+AZT; estudar a clonalidade das células leucêmicas, antes e após tratamento com IFN-alfa+AZT; estudar a possível correlação entre apoptose, carga proviral, clonalidade, evolução clínica e resposta terapêutica.

Sumário: Retificação o título inicial. Pacientes de ambos os sexos, triados e encaminhados por serviços assistências, sob regime de "amostra de conveniência", serão submetidos a extensa rotina admissional, inclusive biópsias cutâneas e/ou ósseas quando indicadas. As amostras obtidas, após específicos processamentos, destiná-se-ão à pesquisa dos objetivos colimados. A análise estatística e os resultados esperados, inclusive sobre atividades assistenciais, docentes e discentes a serem desenvolvidas, estão consoante o proposto. Cronograma, relação e especificidades laborativas atividades vigentes na parceria, descrição de infra-estrutura, publicações e **transferência de tecnologia inexistente no país**, aportes científicos e materiais e bibliografia completam o protocolo. "Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido reformulado e aceitável, anexo.

Comentários: Protocolo sob pendências por decisão plenária de 15 de fevereiro de 2006, acatando ponderações da *Consultora Ad.Hoc*", com liberação automática após as devidas resoluções. Nova ouvida da Consultora ensejou a oportunidade para a Pesquisadora Responsável, apesar do seu equívoco quanto a natureza liberatória do CNPq, oferecesse as correções finais necessárias e

Subscrito e assinado por: _____
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisa Humana
 MCO - UFBA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA		2
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA		
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA		
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007		
<small>Rua Pedro Faço 240, Castelo – Arbolimário (Baqúbilas) Near 3rd andar, Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde</small>		
<small>Cep: 40.140-270 – Salvador, BA</small>	<small>Telefone: (71) 253-2740</small>	<small>E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br</small>

suficientes para a aceitação científica e ética do estudo, inclusive reformulando e completando o Protocolo inicialmente proposto. Torna-se desnecessário ressaltar, fato que existentes explícita ou implicitamente, a competência investigacional dos proponentes face a profícua atividade investigatória dos principais membros da equipe; das condições físicas da entidade e da assistência continuada a ser prestada, após liberação do estudo, por parte dos respectivos médicos assistentes aos "sujeitos de pesquisa". Os princípios fundamentais das mesmas estão assegurados e benefícios certamente serão advindos para eles e para a ciência médica.

Aparentemente, pela presença e situação dos pesquisadores Johan Van Weyenberg e Maria de Lourdes Valle Farré, estrangeiros, ver Resolução 292 – CNS, I.Ia, esta pesquisa laboratorial e utilizando medicamentos registrados na ANVISA, "a ser realizada em Salvador" poderia ser entendida como "com participação estrangeira". O último ofício do Pesquisador Responsável, datado de 06.04.06, elude um possível equívoco que possa vir a ser elaborado neste sentido.

Estudo aprovável como grupo III. Subida à CONEP para conhecimento.

Salvador, 10 de abril de 2006.

Aprovado
 na. Ua. (assinado) em nome do(a)
 Coordenador(a) do Comitê de Ética
 em Pesquisa (CEP) MCO
 MCO – Universidade Federal da Bahia

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (ã) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas "Recomendações Adicionais" apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo)

Staff: Achiléa Candida L. Bittencourt, Carlos Roberto Brites Alves, Johan Van Weyenberg, Lourdes Farré Valle, Helenemarie Schaeer-Barbosa.



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460, Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº - Cidade - Hospital Universidade Professor Edgard Souto, 3º andar
 Cap. 40 118-140 - Salvador-Bahia - Bahia - (71) 3263-8043 - e-mail: comco@ufba.br - homepage: www.comco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 192/2009

Para análise e deliberação deste Institucional a Professora, Doutora, Achilêa Candida Lisboa Bittencourt, Pesquisadora Responsável pelo "Estudo da apoptose e da clonalidade como marcadores clínicos na ATL", aprovado em 10 de Abril de 2006 através do Parecer/Resolução N.º 24/2006 deste Colegiado, encaminhou, em 24 de Agosto de 2009, o "Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido" em uso, no qual consta a supressão de trechos ou parágrafos referentes ao tratamento com AZT ou Interferon-alfa em função do emprego que seria inadequado em determinados tipos ou estágios de patologias portadas por alguns pacientes.

Inexistindo na referida proposição conflito administrativo, processual e ético que contra-índique a conseqüente continuidade da pesquisa, fica a mesma aprovada por esta Instância.

APROVADO

Salvador, 25 de Agosto de 2009


 Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata,
 Coordenador CEP/MCO/UFBA

Observação importante: Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (ã) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas "Recomendações Adicionais" apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

28/08/09
Achilêa Bittencourt

ANEXO III. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO "Estudo da apoptose e da clonalidade como marcadores clínicos e do tropismo cutâneo dos linfócitos na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)

Nome: _____

End: _____

Tel.: () _____

Fui esclarecido (a) que sou portador(a) de linfoma e ou leucemia associada ao vírus HTLV-I, 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. Fui também informado (a) que o tratamento do meu tipo de leucemia e ou linfoma é preferencialmente feito com as medicações interferon-alfa e AZT, já comercializadas e cujo uso é aceito internacionalmente na literatura médica.

Eu entendo que sendo portador (a) de leucemia e ou linfoma associados ao HTLV-I, consinto em participar do projeto de pesquisa acima referido e que sejam retirados 20ml a 30 ml de meu sangue para separação de células e uma seção da biópsia de lesão de pele para fazer as seguintes verificações:

1. Se já há integração do HTLV-I nos linfócitos do meu sangue e/ou de minha pele no sentido de verificar se o meu linfoma é realmente associado ao HTLV-I, o que é importante para a avaliação do meu caso.
2. Sobre as proteínas que regulam a proliferação das células doentes no meu sangue e o mecanismo de morte dessas células.
3. O efeito das medicações interferon-alfa e AZT nas células do meu sangue em cultivo no laboratório antes do tratamento e, caso eu obtenha resultado satisfatório com esse tratamento, será feita avaliação também depois do tratamento.
4. Investigação de possível associação genética que predisponha a esse linfoma e de anomalias genéticas presentes nas minhas células tumorais.
5. Determinação das sub-populações linfocitárias na pele.
6. Identificação e quantificação das sub-populações linfocitárias com tropismo para a pele por citometria de fluxo.
7. Avaliação dos polimorfismos genéticos dos genes reguladores do tropismo linfocitário para a pele.

Clotilde L. de S. Santos
 Secretária Administrativa
 Comissão de Ética em Pesquisa
 Hospital de Câncer de Oliveira
 Avenida S. Antônio, 100 - 35020-000 - Oliveira

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 Dr^a. Achilêa Lisboa Bittencourt, na Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos (tel. 071-33396335), ou com a Dra. Lourdes Farré, no Laboratório LAPEX-FIOCRUZ (tel. 071-31762228). O Dr Antônio dos Santos Barata, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, poderá ser contatado no Ambulatório Magalhães Neto, 3^ªA (tel. 071-3203-2740).

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


 Generalista em Clínica Médica
 Hospital de Referência em
 Clínica Médica
 FIOCRUZ
 Rua Alexandre Gusmão, 124
 21290-010 Rio de Janeiro, RJ

Data