



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

NATHASHA SOUZA SAMPAIO

**PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO VÍRUS HTLV
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NA DÉCADA DE 2012 A 2022**

RIO DE JANEIRO

2024

NATHASHA SOUZA SAMPAIO

**PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO VÍRUS HTLV
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NA DÉCADA DE 2012 A 2022**

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

Orientador: VITOR RIBEIRO GOMES DE ALMEIDA VALVIESSÉ

Co Orientadora: MARZIA PUCCIONI SOHLER

RIO DE JANEIRO

2024

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

S192p SOUZA SAMPAIO, NATHASHA
/ NATHASHA SOUZA SAMPAIO. -- Rio de Janeiro, 2024.
35

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

1. Leucemia/linfoma de células T do adulto. 2. HTLV. 3.
Hematologia. I. RIBEIRO GOMES DE ALMEIDA VALVIESSA, VITOR,
orient. II. PUCCIONI SOHLER, MARZIA, coorient. III. Título.

NATHASHA SOUZA SAMPAIO

**PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO VÍRUS HTLV
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NA DÉCADA DE 2012 A 2022**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, de de

BANCA EXAMINADORA

Max Kopti Fakoury, Doutorado, EMC/CCBS/UNIRIO

Regina Rocco, Doutorado, EMC/UNIRIO

Ana Clara Lopes Barbosa Ferreira, Mestrado, EMC/UNIRIO

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Rosane e Laerte, pela dedicação à minha formação, sem vocês isso não seria possível. Obrigada por acreditarem na educação e acreditarem em mim. As palavras nunca serão suficientes para descrever meu agradecimento. Meu amor por vocês não tem mensuração.

À minha irmã, Kamilla, eu agradeço por todo apoio, torcida, compreensão e amor. Você é luz na minha vida. Ao meu namorado, Caio, agradeço por estar junto comigo nesta caminhada e fazê-la mais leve e com mais amor. Amo vocês!

Às minhas avós, agradeço por serem exemplos de força e fé em minha vida. Ao meu avô, que embora não mais conosco, sempre estará em meu coração e será lembrado em todos os momentos e circunstâncias.

Minha família - tias/tios, primas/primos e agregados - obrigada pelo suporte e incentivo para chegar até aqui. Em especial, minha tia Rose que sempre foi mais do que tia e dividiu comigo todos os momentos da minha formação, obrigada por ser abrigo e também, ser exemplo de liberdade.

Aos meus amigos, agradeço por toda parceria ao longo desses anos. Certamente, sou mais feliz por ter vocês e termos dividido tantos momentos juntos, seja na vida acadêmica seja fora dela. Vocês são minha família longe de casa e sou sortuda por isso. Amo vocês! Não poderia deixar de agradecer, em particular, a Isabela, que foi uma irmã que a vida me deu. Obrigada por estar comigo desde o início, ser lar quando a distância de casa era um obstáculo difícil e minha eterna dupla de faculdade.

Agradeço ao professor Vitor Valviesse que aceitou ser meu orientador. Obrigada pelos ensinamentos, não só ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, mas também como professor. A dedicação com os alunos, com a disciplina de hematologia e com os pacientes é de grande inspiração. Também, agradeço a professora Marzia, referência em HTLV, pelo auxílio fornecido na elaboração do trabalho.

Por fim, agradeço a todos os professores e profissionais com quem tive a oportunidade de aprender ao longo desses 6 anos. Obrigada, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle por ser a minha escola de formação.

RESUMO

Objetivo: O estudo realizado teve como objetivo descrever o perfil epidemiológico de pacientes com leucemia/linfoma associado ao vírus HTLV (ATLL) atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), localizado no Rio de Janeiro, no período de 2012 a 2022. **Metodologia:** Foram analisados seis prontuários de pacientes com diagnóstico de ATLL dentro desse período. **Resultados:** Os resultados revelaram que os seis pacientes eram do sexo feminino, com idade média de aproximadamente 58 anos com desvio padrão de 12,84. Dentre as comorbidades presentes, destaca-se a paraparesia espástica tropical, também uma forma de apresentação da infecção pelo vírus HTLV-1. O diagnóstico de ATLL foi estabelecido por biópsia - linfonodo, medula óssea e pele - e imunofenotipagem. Leucocitose e hipercalemia foram observadas em dois dos pacientes, com a forma aguda. Quanto à forma clínica, quatro pacientes apresentaram a forma linfomatosa da ATLL. Os sintomas variaram entre os pacientes, incluindo lesões cutâneas, linfonodomegalia e perda ponderal. Dois pacientes desenvolveram infecções oportunistas, como candidíase orofaríngea e herpes zoster. Os tratamentos utilizados seguiram protocolos estabelecidos, incluindo zidovudina com ou sem associação com interferon-alfa, fototerapia associada a metotrexato e protocolos quimioterápicos. A sobrevida global média de 13,33 meses e desvio padrão de 3,92, com a progressão da doença sendo a principal causa de óbito. **Conclusão:** Apesar da pequena amostra, os resultados deste estudo se assemelham aos relatos encontrados na literatura sobre o perfil dos pacientes com ATLL.

Palavras-chave: HTLV-1. ATLL. Neoplasia. Hematologia.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to describe the epidemiological profile of patients with leukemia/lymphoma associated with HTLV virus (ATLL) treated at the Hematology Outpatient Clinic of Gaffrée e Guinle University Hospital (HUGG), located in Rio de Janeiro, from 2012 to 2022. **Methodology:** Six medical records of patients diagnosed with ATLL within this period were analyzed. **Results:** The results revealed that all six patients were female, with an average age of approximately 58 years with standard deviation of 12.84. Among the comorbidities present, tropical spastic paraparesis, also a presentation form of HTLV-1 infection, stands out. The diagnosis of ATLL was established by biopsy - lymph node, bone marrow, and skin - and immunophenotyping. Leukocytosis and hypercalcemia were observed in two patients with the acute form. Regarding the clinical form, four patients presented the lymphomatous form of ATLL. Symptoms varied among patients, including skin lesions, lymphadenopathy, and weight loss. Two patients developed opportunistic infections, such as oropharyngeal candidiasis and herpes zoster. The treatments used followed established protocols, including zidovudine with or without interferon-alpha, phototherapy associated with methotrexate, and chemotherapy protocols. The mean overall survival was 13,33 months and standard deviation of 3,92, with disease progression being the main cause of death. **Conclusion:** Despite the small sample, the results of this study resemble reports found in the literature on the profile of patients with ATLL.

Keywords: HTLV-1. ATLL. Neoplasia. Hematology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

AMP - Doxorubicina, ranimustina e prednisona

ATLL - Leucemia/linfoma de células T do adulto

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AZT/IFN - Zidovudina/interferon

CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CCBS - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

CHOEP - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona

CHOP - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona

CNS - Conselho Nacional de Saúde

DAC - Doença arterial coronariana

DHAP - Dexametasona, citarabina e cisplatina

DM - Diabetes mellitus

ELISA - Ensaio imunoenzimático

EMC - Escola de Medicina e Cirurgia

EPOCH - Etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina

FA - Fibrilação atrial

GDP - Gencitabina, dexametasona e clisplatina

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

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

HTLV - Vírus linfotrópico de células T humano

HyperCVAD - Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona

ICE - Ifosfamida, carboplatina e etoposídeo

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LDH - Lactato desidrogenase

PCR - Reação em cadeia da polimerase

SNC - Sistema nervoso central

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TEP - Tromboembolismo venoso

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

VCAP - Vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona

VECP - Vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 VÍRUS HTLV	10
1.2 LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO HTLV-1	12
1.2.1 MANIFESTAÇÕES E FORMAS CLÍNICAS	12
1.2.2 DIAGNÓSTICO.....	14
1.2.3 TRATAMENTO	14
2. OBJETIVOS:	15
3. METODOLOGIA:	16
4. RESULTADOS:	17
5. DISCUSSÃO:	25
6. CONCLUSÃO	30
APÊNDICE A – Ficha de Pesquisa para Avaliação dos Prontuários	34

1. INTRODUÇÃO

1.1 VÍRUS HTLV

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus identificado como causador de doenças em humanos, descrito em 1980 no Japão (1). Entretanto, estudos estimam que a infecção ocorra há mais de dez mil anos (2). Em torno de 90% dos casos, os pacientes portadores da infecção são assintomáticos e o vírus HTLV-1 pode permanecer por longo período no organismo (2). Quando sintomática, a infecção pode causar neoplasias malignas de grande letalidade, como é o caso da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), a qual correspondente a aproximadamente 3-5% dos casos (3).

A mielopatia associada ao HTLV, também conhecida como paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) afeta 1-4% dos indivíduos infectados (1,3). Ela consiste em uma doença inflamatória crônica e incapacitante, geralmente se apresenta com quadro de rigidez e/ou fraqueza de membros inferiores, dor lombar, disfunção da bexiga, constipação e disfunção sexual. Após início dos sintomas, possui uma progressão lenta, com dependência da cadeira de rodas em torno de 20 anos (4,5).

Além disso, outras doenças vêm sendo associadas, como uveíte, síndrome de Sjogren, dermatite infecciosa, poliomiosite, artropatias, tireoidite, polineuropatias, alveolite linfocitária, linfoma cutâneo de células T, estrogiloidíase, escabiose, hanseníase e tuberculose (6). De tal forma, é de grande importância ter conhecimento do vírus nas mais diversas especialidades médicas.

Em relação ao vírus HTLV, existem 4 tipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. Dentre esses, o primeiro é o mais patogênico nos humanos, enquanto o segundo tem como descrição o acometimento neurológico menos comum. Ambos são prevalentes em todo o mundo, já os tipos HTLV-3 e HTLV-4 foram detectados apenas na África Central acometendo hominídeos não humanos (1)(7)

As áreas endêmicas pelo vírus HTLV-1 são África intertropical, Oriente Médio, América do Sul, Caribe, Sudoeste do Japão e isolados aglomerados na Austrália-Melanésia e Romênia. A prevalência aumenta gradualmente com a idade,

especialmente em mulheres em áreas muito endêmicas. A faixa estimada de infecção pelo HTLV-1 é de aproximadamente 5-10 milhões de pessoas (8,9).

No Brasil, um estudo publicado no ano de 2010, indicou que o vírus está presente em todos os estados, com prevalência variada, com uma estimativa de aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas (6). Já em um estudo realizado no Japão em 2020, observou-se aumento da prevalência de HTLV-1 nas populações de idade mais avançada, a partir da sexta década de vida, bem como uma incidência média de 40.000 novos casos anualmente, entre adolescentes e adultos, o que demonstrou a necessidade de medidas de controle da infecção local (10,11).

A patogênese do HTLV-1 não é completamente compreendida, mas sabe-se da importância da célula T e da partícula proviral (12). O vírus linfotrópico é um retrovírus complexo que possui tropismo pela célula TCD4, ainda que possa afetar outras células como o TCD8, linfócitos B, células dendríticas, monócitos e células endoteliais (1). Estudos sugerem que a maior interação com a célula TCD4 consiste em um resultado de preferência seletiva do receptor, mas também podem ser determinados por eventos como a permanência das células TCD4 após a infecção.

A capacidade de expansão clonal das células TCD4 permite que a partícula viral tenha capacidade de proliferação após a infecção, sendo um reservatório viral mais abundante (2). O HTLV-1 possui capacidade de ligação e fusão das células alvo, através de partículas de superfície. Posteriormente a esse processo, o RNA no citoplasma é convertido em DNA por ação da transcriptase reversa, semelhante ao que ocorre com o HIV e, com o auxílio da integrase, é inserido ao genoma da célula e sofre replicação (1). O patógeno depende do contato célula a célula para estabelecer a infecção ou transmissão celular, tendo em vista que ele possui baixa infectividade como vírus livre. O vírus HTLV-1 pode permanecer no organismo por dois mecanismos, o primeiro corresponde ao estágio agudo no qual a transmissão célula a célula é produzida; já o segundo é no estágio crônico, em que a persistência é devido à expansão clonal (2).

O vírus é transmitido por três vias: vertical – através da amamentação e durante a gestação – ainda que em menor proporção, sexual e parenteral. Algumas bibliografias sugerem que os indivíduos que adquirem HTLV-1 pelo sangue são mais

propensos a adquirirem doenças inflamatórias, enquanto aqueles que são contaminados durante a amamentação, apresentam maior risco para desenvolvimento de neoplasias associadas a células T (1,2).

1.2 LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO HTLV-1

Em relação especificamente à ATLL, o risco global para progressão a partir da infecção pelo vírus é de aproximadamente 2,1% nas mulheres e 6,6% nos homens. A faixa etária de apresentação da doença é da terceira à nona década de vida, com idade média de 58 anos (9). O Brasil é uma das maiores áreas endêmicas de infecção pelo HTLV-1, no continente americano (8,13). Entretanto, a ATLL é raramente detectada. Supõe-se que essa doença seja subestimada no país, provavelmente por ser diagnosticada como outros linfomas de células T, o que indica a importância de um conhecimento maior acerca da doença (13).

Estudos indicam que o longo período de latência favorece que as células infectadas pelo HTLV-1 adquiram alterações genéticas e epigenéticas, enquanto tentam driblar a vigilância imunológica do hospedeiro (3). No caso da ATLL, tanto as proteínas TAX e HZB, reguladoras do ciclo celular, encontram-se silenciadas permitindo que as células infectadas impeçam a resposta do hospedeiro, seja por meio de interações com o microambiente, seja por mecanismos epigenéticos (9).

1.2.1 MANIFESTAÇÕES E FORMAS CLÍNICAS

A leucemia/ linfoma de células T do adulto é uma neoplasia hematológica que pode apresentar diversas características clínicas, geralmente associada a células leucêmicas circulantes, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, envolvimento cutâneo, infecções oportunistas e hipercalcemia. Possui um prognóstico ruim e uma sobrevida curta, nas formas agressivas em torno de seis a 10 meses e nas formas latentes em torno de dois anos, quando comparado a outras doenças linfoproliferativas de células T (14).

A classificação é realizada por meio dos critérios de Shimoyama que define quatro apresentações: aguda, linfomatosa, crônica e latente (9). Em 2007, foi proposta uma nova forma de apresentação para a ATLL, que seria o tumor cutâneo primário sendo ele incluído na forma latente, mas com características distintas da ATLL, com

presença de lesões tumorais nodulares e com prognóstico pior do que a forma latente. Nos estudos mais recentes, essa forma não foi considerada (13).

A forma aguda corresponde a 60% dos casos, sendo caracterizada por linfadenopatia, visceromegalia, acometimento de sítios extranodais – como sistema nervoso central, osso, efusão pleural, ascite, trato gastrointestinal -, presença de células neoplásicas em sangue periférico (“flower cells”), hipercalcemia e aumento da lactato desidrogenase (LDH) (9).

A forma linfomatosa representa 20% dos casos e pode se assemelhar à forma aguda, em sua apresentação clínica, mas sem a presença de células neoplásicas em sangue periférico (9).

Já a forma crônica corresponde a 15% dos casos, caracterizada por linfadenopatia e invasão neoplásica em pele, fígado, baço e pulmão. Nessa forma, podem ser encontradas células neoplásicas em sangue periférico, não é comum a presença de hipercalcemia e o LDH costuma estar aumentado, mas menos do que duas vezes o valor de referência (9).

A forma latente acomete em torno de 5% dos casos, sendo a neoplasia restrita à pele e ao pulmão. As células neoplásicas podem ser encontradas em até 5% dos casos. Não se observa hipercalcemia e o LDH quando encontra-se apenas discretamente elevado. (9)

Em alguns casos, é difícil estabelecer a classificação correta, podendo ser uma forma clínica mista com associação de duas formas clínicas.

Em relação ao prognóstico, as formas aguda e linfomatosa possuem uma sobrevida mediana de menos de 1 ano e sobrevida projetada de 4 anos em apenas 5%. Já os pacientes com as formas latente e crônica possuem uma sobrevida mediana inferior a 5 anos, em torno de 40-50% dos casos e aproximadamente metade apresentam progressão para a forma aguda (9,15).

Devido à imunossupressão da própria doença, os pacientes costumam se apresentar com infecções oportunistas. Dentre essas doenças, as principais são a candidíase oral, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, infecção por *Strongyloides stercoralis* e meningite criptocócica. (15)

1.2.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado através da confirmação da infecção pelo HTLV-1, apresentação clínica e achados morfológicos/imunofenotípicos das células malignas (14). A confirmação da infecção pelo vírus pode ser realizada pelo método ELISA e comprovado por meio de testes como Western blot e/ou PCR (16). As células em pacientes com ATLL são caracterizadas por núcleos polilobulados com cromatina homogênea e condensada, núcleos pequenos ou ausentes e citoplasma agranular, assumindo a aparência de “flower cells” (14).

A citometria de fluxo é um exame de grande relevância para o diagnóstico, alguns marcadores mínimos são utilizados, como é o caso do CD3, CD4, CD7, CD8, CD25 e Ki-67 (16). As células tumorais na ATLL podem ser detectadas tanto no sangue periférico quanto por biópsia de órgãos afetados. São necessários pelo menos 5% dos linfócitos T anormais circulantes para diagnóstico em pacientes sem lesões tumorais histologicamente comprovadas (14).

No momento do diagnóstico e durante o acompanhamento, alguns fatores podem predizer mau prognóstico, como por exemplo: baixo performance status, nível elevado de LDH, no mínimo quatro lesões envolvidas, idades maiores ou iguais a 40 anos, trombocitopenia, eosinofilia, envolvimento de medula óssea, nível sérico de interleucina-5 elevado e expressão do receptor CCR4, proteína relacionada à resistência pulmonar, mutação p53 e deleção de p16 (14).

1.2.3 TRATAMENTO

Por ser uma doença de alta letalidade e ainda muito subdiagnosticada, ainda faltam elementos para se estabelecer um protocolo eficaz de tratamento. Sabe-se que idealmente todos os pacientes devem ser encaminhados para o transplante alogênico de medula óssea, mas muitos pacientes não atingem a remissão pelo tratamento quimioterápico.

As estratégias terapêuticas são baseadas nos tipos de doença, fatores prognósticos e na resposta ao medicamento adotado (14). De forma geral, as opções incluem uma conduta expectante - inicialmente naqueles pacientes com formas latentes e crônicas, com prognóstico melhor e assintomáticos, terapia de zidovudina

(AZT) associada ao interferon-alfa (IFN), poliquimioterapia e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (11).

As terapias com múltiplos agentes incluem os seguintes protocolos: CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), CHOEP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona), EPOCH com dose ajustada (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina) e HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona em ciclos ímpares e metotrexato em altas doses, citarabina e metilprednisolona em ciclos pares) ou VCAP-AMP-VECP (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona; doxorrubicina, ranimustina e prednisona; vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona), sendo a quimioterapia combinada prescrita a variar de acordo com as regiões geográficas. Além disso, vários novos agentes ou terapias combinadas estão sendo investigadas para tratamento da ATLL e indica-se a inclusão dos pacientes em ensaios clínicos (14).

Nos casos de recaída após terapias iniciais, podem ser indicadas quimioterapias de resgate, como os protocolos DHAP (dexametasona, altas doses de citarabina, cisplatina), ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo), GDP (gencitabina, dexametasona, cisplatina).

A maioria dos pacientes não é curado mesmo quando iniciado o tratamento ainda na fase inicial da doença. Idealmente, os pacientes deveriam ser encaminhados para o transplante alogênico, no qual o paciente recebe células tronco de um doador compatível. Contudo, muitos pacientes não são elegíveis a este tratamento, pois não atingem a remissão clínica com o tratamento medicamentoso. Ainda assim, nenhum tratamento demonstrou prevenir a progressão para uma forma mais agressiva, ainda que o prognóstico dos pacientes em forma latente e crônica sem terapêutica instituída tenha sido pior (11).

2. OBJETIVOS:

PRINCIPAL:

Relatar os casos de ATLL atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), durante o período de 2012 a 2022.

SECUNDÁRIO:

Caracterizar o perfil sociodemográfico, forma clínica, diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 e diagnóstico da ATLL, apresentação clínica, terapêutica empregada, resposta terapêutica e sobrevida global desses pacientes acompanhados.

3. METODOLOGIA:

Desenho de estudo:

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo, tendo como população alvo os pacientes atendidos no ambulatório de hematologia do hospital HUGG, localizado no Rio de Janeiro, no período de 2012 a 2022.

Critérios de seleção:

→ Inclusão:

1. Pacientes com diagnóstico de ATLL no período de 2012 a 2022, acompanhados no HUGG

→ Exclusão:

1. Prontuários fora do período estipulado
2. Prontuários com informações incompletas que podem comprometer o curso da pesquisa
3. Pacientes que perderam o acompanhamento no hospital

● **Instrumentos de coleta:**

Os dados foram obtidos por meio do preenchimento de uma ficha de pesquisa, com informações coletadas em prontuários físicos ou por meio do programa AGHU utilizado no hospital, em uma ou mais abordagens, caso necessário. Os pacientes foram enumerados (paciente 1, por exemplo) a fim de preservar a confidencialidade dos pacientes.

● **Planilha de pesquisa:**

A ficha foi desenvolvida seguindo os objetivos da pesquisa, incluindo dados sociodemográficos, tipo de doença, história de familiar portador de HTLV, diagnóstico da infecção pelo HTLV-1, diagnóstico de ATLL (biópsia e marcadores), leucocitose no diagnóstico, hipercalcemia, apresentação clínica, infecção oportunista e terapêutica empregada, tempo decorrido entre o diagnóstico e o óbito, além da causa da morte.

- **Cálculo da sobrevida:**

A realização do cálculo da sobrevida dos pacientes com ATLL, bem como a sobrevida global de cada forma clínica foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS IBM. Com base nas datas de diagnóstico, óbito e última avaliação dos pacientes envolvidos, foram desenvolvidos gráficos pelas curvas de Kaplan Meyer de sobrevivência e obtidos os resultados de mediana e média de sobrevida.

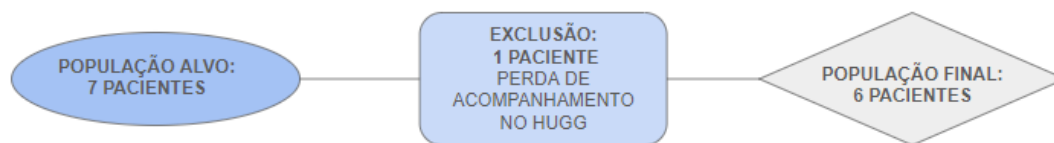
- **Considerações éticas:**

O estudo foi realizado em consonância com as resoluções N°466 de dezembro de 2012 e N°510 de 07 de abril de 2016, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Foi solicitada isenção do TCLE, segundo resolução CNS 466/2016 devido à impossibilidade de obtenção de consentimento por parte dos pacientes já falecidos.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, sendo aprovado sob o número CAAE 67534522.7.00005258, no dia 04/04/2023.

4. RESULTADOS:

Foram encontrados sete pacientes portadores de ATLL no ambulatório de hematologia do HUGG. Foi excluído do estudo um paciente, o qual foi encaminhado para acompanhamento em outra unidade hospitalar, com perda de seguimento no HUGG. Assim, foram avaliados seis prontuários no período de 2012-2022 (Quadro 1).



De acordo com o perfil sociodemográfico, os pacientes apresentavam entre 30-80 anos, com a média em torno de 58 anos e desvio padrão de 12,84. Em relação ao sexo, 100% dos pacientes eram mulheres. Dentre os pacientes, dois dos pacientes se auto declararam brancos, dois pacientes, pretos e dois pardos. O etilismo esteve presente em um dos pacientes, enquanto o tabagismo era um hábito para dois dos pacientes. Tendo em vista as formas de transmissão pelo vírus HTLV, um dos pacientes teve história familiar positiva, indicando infecção de parentes de primeiro grau (irmã e filhos).

As comorbidades variavam entre os pacientes com a seguinte apresentação: um paciente com enfisema pulmonar, um paciente com fibrilação atrial, um paciente com doença arterial coronariana isquêmica, um paciente com diabetes mellitus, um paciente com acidente vascular encefálico, um paciente com alergia medicamentosa - penicilina, um paciente com demência, dois pacientes com paraparesia espástica tropical e três pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

Em relação ao diagnóstico de infecção pelo vírus HTLV-1, apenas dois prontuários relataram a presença do teste de triagem por meio do método ELISA e do teste confirmatório por meio do Western blot. Nos demais, havia apenas o relato da confirmação da infecção. Apenas uma paciente do estudo apresentava sorologias positivas para o HTLV-1 e para o HTLV-2.

O diagnóstico da ATLL foi estabelecido por meio da biópsia com análise imunohistoquímica e imunofenotipagem. Nesse estudo, observou-se a realização de uma biópsia de medula óssea, duas biópsias de linfonodo e três biópsias de pele. Em relação aos marcadores, foram analisados: CD3, CD4, CD5, CD25, KI-67, CD30, CD7, CD8, CD10, CD15, CD25 e CD26; entre os pacientes, a positividade e a negatividade variaram.

A leucocitose e hipercalcemia são marcadores importantes na avaliação da forma clínica e diagnóstico dos pacientes. Nesse estudo, em apenas quatro prontuários (66,6%) estavam descritos esses valores. Em relação à leucocitose, os valores encontrados foram: 14.100, 26.000, 51.600 e 56.000. Já em relação à dosagem de cálcio, apenas dois pacientes apresentaram valores acima da normalidade, sendo um paciente com hipercalcemia leve e um paciente com hipercalcemia grave.

Dentre as formas de apresentação clínica da ATLL, dois dos pacientes acompanhados apresentaram a forma aguda e quatro pacientes apresentaram a forma linfomatosa pela descrição médica em prontuário.

A apresentação clínica dos pacientes deu-se de forma heterogênea, ainda que alguns apresentassem sinais e sintomas semelhantes. Foram observados entre os portadores de ATLL achados como: lesões cutâneas com padrão eritemato-descamativas e pruriginosas, linfonomegalia, perda ponderal, sintomas B - tríade composta por febre, sudorese noturna e perda ponderal -, neutropenia febril, evento isquêmico cerebral, polineuropatia, tromboembolismo pulmonar (TEP), dispnéia, dor muscular, hepatite, circulação colateral, derrame pleural, convulsão e anemia grave. Desses prontuários, observou-se que a linfonomegalia e perda ponderal estiveram presentes em cinco casos e as lesões cutâneas, em metade dos pacientes.

Em relação às infecções oportunistas, dois dos pacientes foram diagnosticados e tratados, sendo a candidíase orofaríngea e o herpes zoster os acometimentos envolvidos.

O tratamento dos pacientes seguiu protocolos estabelecidos na literatura. Apenas um paciente não realizou tratamento, pois foi a óbito antes de iniciá-lo. Os outros pacientes receberam alguns dos tratamentos preconizados, como AZT, fototerapia associada a metotrexato, protocolo CHOEP, CHOP, zidovudina + IFN-alfa, corticoterapia, GDP, DHAP, ICE e ciclofosfamida + dexametasona.

A média da sobrevida com base no cálculo estatístico foi de 13,33 meses com desvio padrão de 3,92. Também, quando comparadas as sobrevidas das formas clínicas, observou-se que a forma linfomatosa apresentou uma média em torno de

14,5 meses com desvio padrão de 5,52. Já a forma aguda, apresentou uma média de 11 meses com desvio padrão de 5,00. O pvalor encontrado foi de 0,65.

Figura 1: Curva de sobrevida global dos pacientes com ATLL.

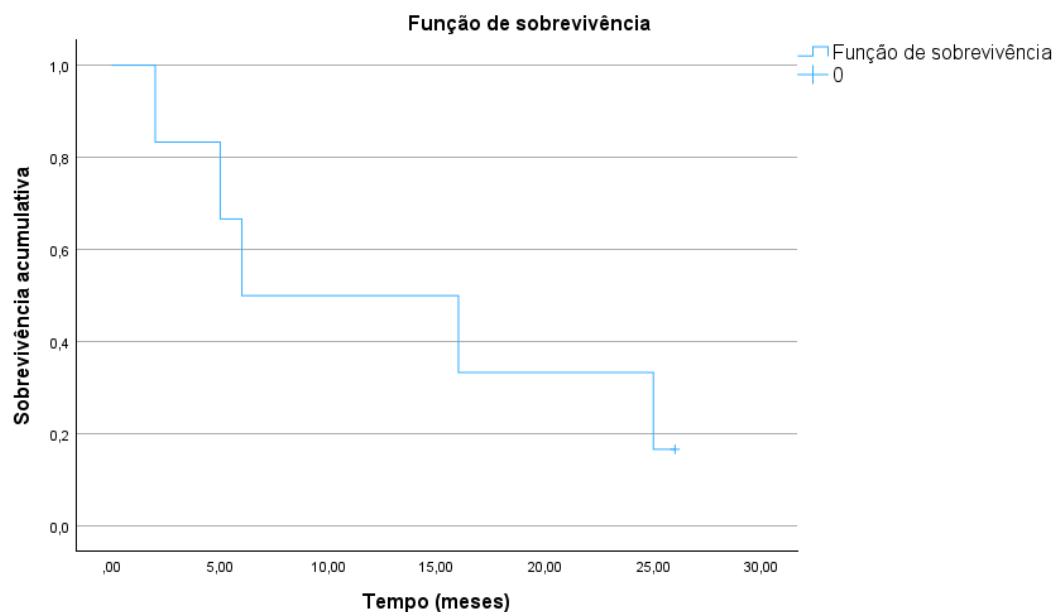
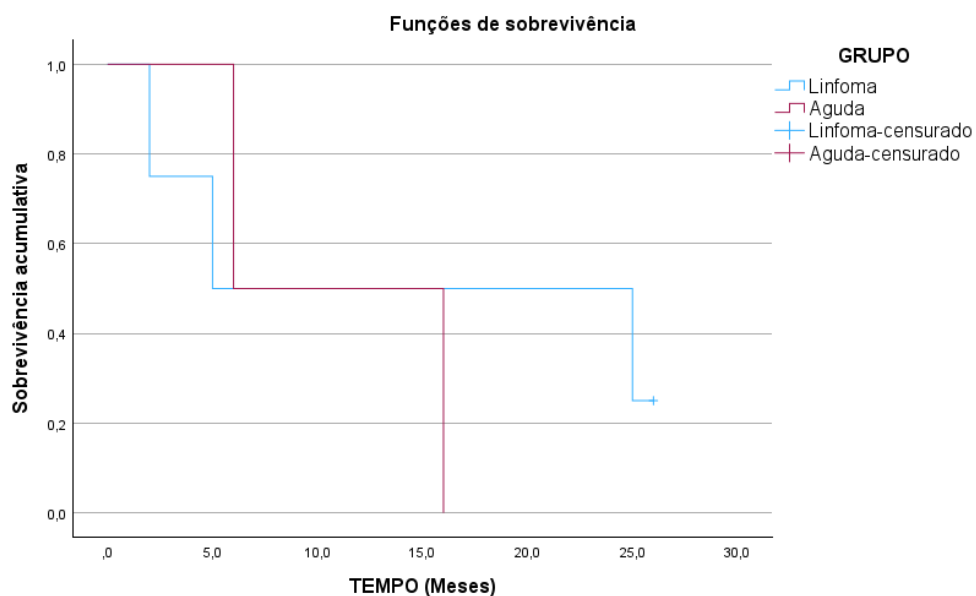


Figura 2: Curva de sobrevivência global das formas clínicas:



Quadro 1: Média e mediana da sobrevida das formas clínicas de ATLL

GRUPO	Estimativa	Erro Erro	Média ^a		Estimativa	Erro Erro	Mediana	
			Intervalo de confiança de 95%				Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Linfoma	14,500	5,528	3,664	25,336	5,000	11,500	,000	27,540
Aguda	11,000	5,000	1,200	20,800	6,000	.	.	.
Geral	13,333	3,928	5,635	21,031	6,000	6,736	,000	19,203

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

Quadro 2: Comparações globais

Comparações globais			
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,201	1	,654

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

Além disso, a causa da morte em 100% (N=5) dos óbitos ocorreu por progressão da doença e complicações do quadro clínico apresentado. Sendo assim, na declaração de óbito foram descritas causas como ATLL, TEP e hepatite fulminante.

Quadro 3: Dados obtidos no estudo

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Perfil sociodemográfico (Idade, sexo, cor e comorbidades)	- 68 anos - Feminino - Branca -Enfisema pulmonar -Tabagista/etilista	- 53 anos - Feminino - Negra -Paraparesia espástica tropical	- 55 anos - Feminino - Branca -HAS/DM/FA/ Paraparesia espástica tropical	- 32 anos - Feminino - Parda - Tabagista - Alergia a morfina	- 62 anos - Feminino - Preta -HAS/AVC isquêmico -Alergia penicilina	- 80 anos - Feminino - Parda - HAS/DAC - Demência senil
Familiar com infecção pelo vírus HTLV-1	Sem dados	Filho, filha e irmã com HTLV	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (Sim ou não)	Sim	Sim	Sim	Sim HTLV 1 e 2 +	Sim	Sim
Diagnóstico ATLL (Biópsia, marcadores)	<u>Biópsia</u> - Medula óssea: não foram observadas células linfóides T expressando fenótipo CD4/CD7/CD25. - Pele: infiltrado linfocitário -	<u>Biópsia:</u> - Linfonodo: Proliferação atípica de células redondas com moderado pleomorfismo + proliferação vascular. CD4/CD5 /KI-67 +; CD8/CD7/CD30/C	<u>Biópsia:</u> - Pele: CD3/CD8/CD30 +; CD10/ CD20 -. Compatível com linfoma não Hodgkin de células T infiltrando a pele.	<u>Biópsia:</u> - Pele: CD3/CD4/CD5/CD 8 +; CD20 -; Ki67 60%.	<u>Biópsia:</u> - Linfonodo: Linfoma não Hodgkin de células T. CD3/CD30/KI-67 +; CD15 e CD20 -.	<u>Biópsia:</u> Não realizado Imunofeno: CD2/CD3cit/CD4/CD25 +; CD3 sup/CD7/CD8/CD26 -. Doença proliferativa crônica T

	micose fungóide (perda da expressão de CD7, restrição CD8 em relação CD4)	D20 -				
Leucócitos ao diagnóstico	26.000	Não informado	Não	51.600	14.100	56.000
Hipercalcemia	Cálcio corrigido: 9,0	Não informado	Não	Cálcio: 11	Cálcio: 9,5	Cálcio: 16,6
Tipo de doença	Linfomatosa cutânea	Linfomatosa	Linfomatosa	Aguda	Linfomatosa	Aguda
Evolução clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Lesões cutâneas difusas - eritematodescarnativas - Linfonodomegalia - Perda ponderal - Evento isquêmico - Neutropenia febril 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfonodomegalia - Sintomas B 	<ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatia - Linfonodomegalia - Lesão cutânea: Máculas eritematodescarnativas - Perda ponderal - TEP 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfonodomegalia - Lesão cutânea: eritematosa e pruriginosa - Perda ponderal - Dor muscular crônica/dispneia - Hepatite por invasão leucêmica - Leucocitose com linfocitose 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfonodomegalia generalizada (cervical, mediastinal, axilar, retroperitoneal, ilíaco e pélvico) - Perda ponderal - Circulação colateral / edema - Derrame pleural - Convulsão - Anemia grave - Herpes zoster - Leucocitose com linfocitose 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal estar inespecífico - Hipercalcemia tratada com bifosfonato
Infecção Oportunista	Candidíase orofaríngea	Não	Não	Não	Herpes Zoster	Não

Terapêutica	- AZT - Fototerapia + metotrexato - Quimioterapia intratecal - CHOEP - CHOP	Não chegou a realizar tratamento	- CHOP - Zidovudina + IFN alfa Perda de seguimento	- Corticoterapia - AZT + IFN alfa	- AZT - CHOEP - GDP - DHAP - ICE - Ciclofosfamida + dexametasona	- AZT
Tempo entre diagnóstico e o óbito	5 meses	2 meses	2 anos e 1 mês	1 ano e 4 meses	Ainda viva (Diagnóstico 2021)	6 meses
Causa da morte	Não informado	ATLL	TEP	Hepatite fulminante	-	Não informado

5. DISCUSSÃO:

A ATLL é uma doença rara que ocorre predominantemente em adultos, ainda que o acometimento em crianças já tenha sido descrito. De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), do período de 1997 a 2018, que foram identificados 464 casos de ATLL no Brasil, houve um predomínio dos casos nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Pernambuco, sendo mais da metade dos casos concentrados na região Sudeste (17). Além disso, em relação ao perfil sócio-demográfico, algumas pesquisas abordam que as populações com maior risco de serem afetadas são as mais vulneráveis, como populações de baixa renda, não brancos e mulheres (18).

Ao abordar a faixa etária do início das manifestações clínicas, a literatura descreve que os pacientes localizados no Caribe, América Latina e Estados Unidos são mais jovens quando comparados à população do Japão. Os primeiros costumam ter diagnóstico em torno de 40 e 50 anos e os pacientes do Japão costumam ser diagnosticados na quinta década de vida (17).

No HUGG, por sua vez, os pacientes apresentaram-se com idades entre 30-80 anos, com média em torno de 58 anos e desvio padrão de 12,84, semelhante à média encontrada no Japão. Essa faixa etária mais acometida pode ser explicada devido ao longo período de latência viral até o desenvolvimento da ATLL, em aproximadamente 5% dos pacientes infectados (19).

Já em relação ao gênero acometido, o perfil dos pacientes da pesquisa pertence 100% ao sexo feminino, contrastando com a tendência maior dos homens progredirem para ATLL quando comparado às mulheres (9), embora a taxa de infecção pelo vírus HTLV ao longo da vida seja maior no sexo feminino (20).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos em 2016, demonstrou-se o maior acometimento da população negra quando comparada aos brancos não hispânicos ou qualquer outro grupo, ainda que houvesse diferenças nas regiões em detrimento da prevalência de acometimento pelo vírus HTLV-1 (21). A população deste estudo apresentou pacientes em igual distribuição entre os diferentes grupos étnicos, com as pacientes autodeclarando-se brancas, pretas e pardas.

A transmissão pelo vírus HTLV ocorre por meio do contato dos fluidos corporais, sendo a transmissão vertical apontada como um fator de risco para a evolução à ATLL (22). Dentre os pacientes da pesquisa, apenas uma das pacientes apresentava história familiar de infecção pelo HTLV-1 registrada em prontuário. Infelizmente, essa via de transmissão ainda é uma importante forma de manutenção silenciosa do HTLV 1 e 2 em diversas gerações (17). Sendo assim, a investigação familiar e o relato nos registros médicos é de suma relevância, na tentativa de instituir medidas de prevenção eficazes e conseqüentemente, reduzir possíveis casos de ATLL no futuro.

De acordo com o Guia Rápido do Ministério da Saúde de 2021, algumas medidas de prevenção já são indicadas no cuidado com o paciente com HTLV, especialmente no que se referem às gestantes. Dentre estas medidas, destacam-se: um pré-natal adequado com a testagem sistêmica no primeiro trimestre que consiste no primeiro passo para a prevenção da transmissão de HTLV 1/2, a fim de garantir um melhor aconselhamento das mulheres soropositivas e a substituição do leite materno por fórmula láctea infantil (17).

Em fevereiro de 2024 foi liberada a portaria N°3.148, que torna obrigatório a notificação compulsória da infecção pelo vírus HTLV, infecção na gestante, parturiente ou puérpera e da criança exposta ao risco de infecção pelo vírus (23).

Há limitação do estudo em relação ao diagnóstico da infecção pelo HTLV-1. Já que apenas dois prontuários relataram a realização de teste de triagem (ELISA) e teste confirmatório (Western blot) no momento da investigação, sendo esse critério preconizado para comprovação da infecção (16). Os outros quatro prontuários apenas informaram o diagnóstico.

Na investigação de ATLL, foi realizado biópsia como orientado nos protocolos. Em relação à imunofenotipagem, recomenda-se a inclusão de alguns marcadores, como CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25 (16). Nos casos de suspeita do subtipo linfomatoso, também são incluídos em imuno-histoquímica o CD5 e CD30 (17). Na investigação dos casos no ambulatório de Hematologia do HUGG, observou-se que nem todos os marcadores sugeridos foram utilizados e o padrão de expressão variou de acordo com os pacientes.

Segundo a classificação de Shimoyama de 1991, as formas clínicas da ATLL podem ser aguda, linfomatosa, crônica e indolente. Qualquer um dos tipos da doença pode evoluir para a forma aguda, condição denominada “em crise” (24). No presente estudo, observou-se a predominância da forma linfomatosa, descrita nos prontuários. Ainda assim, sugere-se a ocorrência de evolução de alguns casos para a forma aguda.

Os locais comprometidos na ATLL são a pele, em mais de 50% dos casos, trato gastrointestinal, pulmões, fígado e sistema nervoso central (9). As apresentações clínicas deram-se de forma heterogênea, conforme descrito em literatura. Entretanto, algumas manifestações foram comuns entre alguns indivíduos da pesquisa, como é o caso da linfonodomegalia e perda ponderal, achados comuns em outros tipos de linfomas, além de alterações cutâneas.

O aspecto histopatológico das lesões cutâneas na ATLL é muito variado, sem um padrão característico, o que pode assemelhar-se a outros tipos linfomas de células T não associados ao HTLV-1, como a micose fungóide e linfoma anaplásico de células grandes (24). Assim, aumentam os riscos de falsos diagnósticos e retardam o início do tratamento, o que pode comprometer a sobrevivência dos envolvidos.

A forma aguda é a mais agressiva, sendo marcada por leucocitose acentuada com linfocitose atípica, além de lesões de pele, sintomas constitucionais, linfadenopatia maciça que poupa mediastino e hepatoesplenomegalia. Além disso, observa-se hipercalemia e aumento de LDH. Complicações respiratórias podem estar presentes quando há infiltração dos pulmões ou acometimento por doenças oportunistas (25). Nos pacientes estudados, a leucocitose era um marcador presente, e o aumento do cálcio, variou em hipercalemia leve e hipercalemia grave (26).

Em relação à forma linfomatosa, ela é agressiva como a forma aguda, sendo mais caracterizada por uma linfadenopatia acentuada, sem leucemia. Além disso, o envolvimento cutâneo não costuma ser tão frequente, quando comparado à forma aguda (25). Existem seis padrões de alterações descritas, sendo elas: nódulo-tumoral, placas, multipapular, manchas, eritodérmicas e purpúricas que podem ser frequentemente, crônicas, indolores ou pruriginosas. Os prontuários selecionados revelam que as alterações cutâneas tinham padrão eritemato-descamativo e pruriginoso.

A associação da ATLL com a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical - uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central - é considerada rara (27). Ainda assim, em um estudo realizado na Bahia com 143 pacientes, em 2022, foi observada a associação em 13,3% dos pacientes da pesquisa (13). Dentre os casos acompanhados no HUGG, duas pacientes apresentaram essa associação relatada, representando 40% dos casos.

Em 2023, foi publicada na revista Hematologia, Transfusão e Terapia celular, uma pesquisa realizada no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, também localizado no Rio de Janeiro. Neste presente estudo, foi observado que o perfil dos pacientes portadores de ATLL se assemelhavam aos apresentados no HUGG, tanto no que tange à média de idade esperada quanto nos achados clínicos (28).

Assim como a fisiopatologia, o tratamento também não é completamente padronizado e não permite a cura definitiva na maioria dos casos. O que existem são protocolos que visam a remissão completa ou parcial dos envolvidos e posterior encaminhamento para o transplante de medula óssea alogênico (17). O Japão é um país pioneiro em pesquisas nessa área, com isso, são utilizados tratamentos quimioterápicos com drogas variadas, algumas ainda não disponíveis no Brasil ou em outros países. Em nosso cenário, a escolha é pautada na elegibilidade do paciente, estrutura do serviço, tolerância aos efeitos adversos e experiência clínica (17).

Ainda que careçam de estudos, sabe-se que a associação de AZT com INF (zidovudina/interferon) em estágios iniciais e associados a outros quimioterápicos podem proporcionar uma resposta clínica mais favorável, principalmente na forma aguda (29). Apesar de serem medicamentos de difícil acesso em outras instituições, pacientes atendidos no HUGG fizeram uso dessa associação.

Em formas agressivas da ATLL, algoritmos indicam tratamento de primeira linha com quimioterapia com múltiplos agentes. Quando obtida resposta, pode ser indicado o tratamento com transplante de medula óssea alogênico. Contudo, em casos refratários ou recaídas, indica-se a quimioterapia com muitos agentes com esquemas diferentes dos usados anteriormente, terapia com agente único, transplante alogênico - se viável, radioterapia paliativa e suporte de vida (30).

Segundo o Grupo de oncologia clínica do Japão, entre 10 a 20% dos pacientes com a forma agressiva do ATLL apresentarão acometimento do sistema nervoso central. Frente a isso, indica-se a punção lombar e/ou quimioterapia intratecal nos pacientes assintomáticos, que devem ser realizados após primeiro ciclo de quimioterapia ou terapia antiviral (AZT/IFN) após controle da doença. Quando sintomático, as opções para tratamento da doença do SNC envolvem altas doses de metotrexato associado com regimes de quimioterapia combinada ou quimioterapia intratecal no momento do diagnóstico, como já é feito em outros linfomas agressivos. Entretanto, ainda faltam estudos para uma recomendação mais específica para essa terapêutica (31).

Diante disso, entendeu-se que o manejo dos pacientes do HUGG seguiu as orientações estabelecidas e apresentou resposta semelhante à descrita na literatura, sempre adequando-se aos medicamentos disponíveis e dificuldades atreladas ao cenário vivenciado.

De acordo com o Ministério da Saúde, os pacientes com ATLL são imunossuprimidos, e com isso, mais susceptíveis a infecções por agentes oportunistas – *Pneumocystis jirovecii/carinii*, *Candida sp*, citomegalovírus, vírus herpes simplex e varicela zoster. Logo, indica-se profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, aciclovir, fluconazol e também investigação da infecção por *Strongyloides stercoralis* e, quando presente, tratamento empírico com ivermectina(17,32). Dentre os pacientes do HUGG, apenas um deles apresentou reativação de herpes zoster e um apresentou candidíase orofaríngea tratada com fluconazol.

Neste presente estudo, a sobrevida geral quando comparado com a literatura, apresentou similaridade nos dados já registrados, ainda que o cálculo estatístico tenha apresentado pvalor não significativo ($>0,05$). A sobrevida global mediana nos subtipos linfomatoso e agudo é inferior a 12 meses (33).

Em sua maioria, o registro do falecimento deu-se a partir das complicações e devido à progressão da doença. Algumas das possíveis explicações para esta ocorrência foi pela agressividade da doença, refratariedade aos tratamentos disponíveis e imunossupressão dos indivíduos acometidos (33).

6. CONCLUSÃO

A partir deste estudo, pôde-se concluir que:

- O perfil dos pacientes desta pesquisa foi majoritariamente feminino, com média de idade em torno dos 58 anos e desvio padrão de 12,84, distribuição igual entre os grupos étnicos (branco, pardo e preto) e com comorbidades, com destaque para a paraparesia espástica tropical, outra forma de acometimento pelo vírus HTLV-1 e com poucos relatos na literatura de associação com ATLL.
- O diagnóstico da ATLL foi confirmado por meio de biópsia - linfonodo, pele e medula - e imunofenotipagem.
- A forma clínica predominante na pesquisa foi a linfomatosa, seguindo a classificação de Shimoyama de 1991.
- Na apresentação clínica predominaram acometimentos cutâneo como lesões com padrão eritemato-descamativa, linfonodomegalia e perda ponderal.
- A terapêutica seguiu protocolos descritos na literatura, adequando-se a elegibilidade do paciente, tolerância aos efeitos adversos, estrutura do serviço e experiência clínica.
- Todos pacientes evoluíram com progressão da doença, independentemente da terapêutica empregada.
- A sobrevida global média é de 13,33 meses com desvio padrão de 3,92. Com pvalor de 0,65.
- Ainda que o estudo tenha uma pequena amostra, por tratar-se de uma doença rara, a sua comparação com outros relatos já descritos na literatura demonstra similaridade no perfil dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ponce-Eusebio E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. 2019. *Off J Spanish Soc Chemother*. 2019;32(6):485–96.
2. *Journal of Medical Virology* - 2022 - Zuo - HTLV- 1 persistent infection and ATLL oncogenesis.pdf.
3. Tan BJY, Sugata K, Ono M, Satou Y. HTLV-1 persistence and leukemogenesis: A game of hide-and-seeK with the host immune system. *Front Immunol*. 2022;13(October):1–12.
4. Puccioni-Sohler M, Poton AR, Cabral-Castro MJ, Yamano Y, Taylor G, Casseb J. Human T Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy: Overview of Human T Cell Lymphotropic Virus-1/2 Tests and Potential Biomarkers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022;38(12):924–32.
5. Filho ABV, Puccioni-Sohler M. Cardiovascular risk factors and brain white matter lesions in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurovirol* [Internet]. 2022;28(1):168–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01063-6>
6. Romanelli LCF, Caramelli P, Proietti AB de FC. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):340–7.
7. Rosadas C, Vicente ACP, Zanella L, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Human T-lymphotropic virus type 2 subtype b in a patient with chronic neurological disorder. *Journal of NeuroVirology*. 2014 Sep 3;20(6):636–9.
8. Rosadas C, Puccioni- Sohler M, Oliveira ACP, Casseb J, Sousa M, Taylor GP. Adult T- cell leukaemia/lymphoma in Brazil: A rare disease or rarely diagnosed? *British Journal of Haematology*. 2019 Nov 19;188(4).
9. Barrionuevo-Cornejo C, Dueñas-Hancco D. Neoplastic hematological diseases associated with HTLV-1 infection. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2020;37(2):98–103. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.06.008>
10. Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front Microbiol*. 2020;11(May):1–11.
11. Tsukasaki K, Marçais A, Nasr R, Kato K, Fukuda T, Hermine O, et al. Diagnostic Approaches and Established Treatments for Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front Microbiol*. 2020;11(June):1–12.
12. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho EM de. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(5):545–52.

13. Oliveira PD, Ribeiro GS, Anjos RO, Dias MA, Farre L, Araújo I, et al. The importance of the clinical classification of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in the prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10):1–14.
14. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A Review of New Findings in Adult T-cell Leukemia–Lymphoma: A Focus on Current and Emerging Treatment Strategies. *Adv Ther [Internet]*. 2018;35(2):135–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0658-4>
15. Mehta-Shah N, Ratner L, Horwitz SM. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 2017;13(8). Available from: <https://doi.org/10.1200/JOP>.
16. Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Atlas Hematop Morphol Immunophenotype, Cytogenet Mol Approaches, Second Ed*. 2018;701–8.
17. GUIA DE MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HTLV MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília -DF 2021 [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2021/guia-de-manejo-clinico-da-infeccao-pelo-htlv>
18. Alves VG, Soares SDL, De Souza MATV, Fachin LP, Maia I de AM, Cavalcante MMM. HTLV-1 na gestação e o risco de transmissão vertical - um desafio na saúde pública. *Brazilian J Heal Rev*. 2023;6(4):18531–48.
19. Bomfim EK dos S, Santos MM dos, Freire SM, Meyer RJ, Torres AJL. Clinical and laboratory characterization of adult T-cell leukemia/lymphoma in patients from Salvador, Bahia. *Brazilian J Oncol*. 2021;17(December):1–6.
20. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adultt-cell leukemia: A review of epidemiological evidence. *Front Microbiol*. 2012;3(SEP):1–13.
21. Adams S V., Newcomb PA, Shustov AR. Racial patterns of peripheral T-Cell lymphoma incidence and survival in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):963–71.
22. Santos FLN, Lima FW de M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. *J Bras Patol e Med Lab*. 2005;41(2):105–16.
23. Nacional I. PORTARIA GM/MS No 3.148, DE 6 DE FEVEREIRO DE 2024 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. www.in.gov.br. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.148-de-6-de-fevereiro-de-2024-542935418>
24. Bittencourt AL, Farré L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):351–9.
25. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Review of the Literature. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2018;109(5):399–407.

26. Hc RQ, CI Q. Emergências Oncológicas - Hipercalcaemia da Malignidade na Emergência. 2018;1–4.
27. Tamaki K, Mera H, Takeshita S, Fujioka S, Goto M, Matsumoto T, et al. A refractory human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patient with lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma: A case report and review of the literature. *Med (United States)*. 2021;100(40):E27450.
28. Alves C, Portugal R. Leucemia / Linfoma De Células T Do Adulto: Análise De Casos Do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45:S352–3.
29. Shafiee A, Seighali N, Taherzadeh-ghahfarokhi N, Mardi S, Shojaeian S, Shadabi S, et al. Zidovudine and Interferon Alfa based regimens for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): a systematic review and meta-analysis. *Virologia*. 2023;20(1):1–13.
30. Katsuya H, Ishitsuka K. Treatment advances and prognosis for patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(3):87–97.
31. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):677–87.
32. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):499–508.
33. Barouqa M, Gil MR, Sekhri R, Popoola M, Ding J, Wang Y. HTLV-1 infection in acute t- lymphocytic leukemia/lymphoma. *Autops Case Reports*. 2021;11:1–7

APÊNDICE A – Ficha de Pesquisa para Avaliação dos Prontuários

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Perfil sociodemográfico (Idade, sexo, cor e comorbidades)						
Familiar com infecção pelo vírus HTLV-1						
Diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (Sim ou não)						
Diagnóstico ATLL						
Leucócitos ao diagnóstico						
Hipercalcemia						
Tipo de doença						
Evolução clínica						
Infecção Oportunista						
Terapêutica						
Tempo entre diagnóstico e o óbito						

Causa da morte						
-----------------------	--	--	--	--	--	--