



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 EM GESTANTES DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS(HC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO (UFPE), NO PERÍODO DE 2022 A 2024**

Recife
2024

Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 EM GESTANTES DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS(HC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO (UFPE), NO PERÍODO DE 2022 A 2024**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Coorientadora: Dr.^a Clarice Neuenschwander Lins de Moraes

Recife
2024

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Leal, Gabriela Rodrigues de Aguiar.

Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de 2022 A 2024 / Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal. - Recife, 2024.

78f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2024.

Orientação: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.

Coorientação: Clarice Neuenschwander Lins de Moraes.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. HTLV; 2. Soroprevalência; 3. Gestantes; 4. Brasil. I. Coêlho, Maria Rosângela Cunha Duarte. II. Moraes, Clarice Neuenschwander Lins de. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 EM GESTANTES DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS(HC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO (UFPE), NO PERÍODO DE 2022 A 2024**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura - Departamento de Medicina Tropical - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Presidente da Banca

Dr. Luan Bezerra de Araújo- Faculdade Santíssima Trindade -Nazaré da Mata -PE
Examinador Externo

Dra. Elisa de Almeida Neves Azevedo – Instituto Aggeu Magalhães-Fiocruz –
PE
Examinadora Externa

Dedico este trabalho a minha família,
Deric, Bryan, Simone, Carmen, Cleber,
meus irmãos e amigos que compartilharam
desse período intenso.

Tudo pela honra e glória do Senhor

AGRADECIMENTOS

A jornada que culmina nesta dissertação de mestrado foi repleta de desafios, aprendizado e crescimento, e não seria possível sem o apoio, a inspiração e a colaboração de muitas pessoas. Este momento de conclusão é também um momento de profunda gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por me dar força, resiliência e orientação em cada etapa deste percurso. A fé foi a minha luz nos momentos de dúvida e a minha fortaleza diante das adversidades. Principalmente antes de começar o mestrado, o Senhor preparou todo o caminho para que fosse feita a vontade dele.

À minha família, especialmente ao meu marido Deric, meus pais Simone e Cleber e Flavianne que sempre acreditaram no meu potencial e me ensinaram a valorizar o conhecimento e a dedicação. Vocês foram a base sólida que me sustentou nos momentos mais difíceis, e cada conquista minha é também de vocês.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, meu mais profundo reconhecimento. Sua sabedoria, paciência e dedicação foram essenciais para que este trabalho tomasse forma. Agradeço por cada orientação, cada palavra de encorajamento e, sobretudo, por acreditar na minha capacidade de realizar este projeto.

E a minha coorientadora, Clarice Lins, por ser maravilhosa e inspiradora, além de disponibilizar seu tempo e ajuda para os testes no LAVITE.

As minhas amigas, Rhayanne e Victória, que compartilharam comigo debates intelectuais, apoio emocional e auxílio para iniciar essa jornada. Em especial a em especial a Ana Eliza, Artur e Gabriel nossa troca de ideias e apoio mútuo foram fundamentais para nessa jornada, principalmente na parte que fiquei longe, sou muito grata a vocês pelas coletas, ajuda na escrita e todo apoio e momentos que passamos, sem vocês eu nunca teria conseguido. Gabs, obrigada pelos momentos de desabafo e inspiração científica, você vai longe.

A todos do Setor de Virologia do Instituto Keizo-Asami (iLIKA/UFPE) por me auxiliarem nesse caminho.

As enfermeiras da Unidade de Assistência à Saúde da Mulher (UASM-HC/UFPE) que nos acolheram e ajudaram, principalmente a conscientizar sobre a importância da participação na pesquisa e a Dr^a Dirce por nos acolher.

A minha avó, que lutou para criar seus filhos e a mim, que nunca deixou me faltar amor e lições de vida, foi pela senhora também vó.

Ao meu filho Bryan e meu marido Deric, vocês foram meu alicerce nos momentos de tribulação e onde achei que não seria possível chegar e ultrapassar as dificuldades, obrigada por existirem e Bryan, obrigada por trazer mais um significado especial a esse trabalho para mim.

Agradeço a CAPES e ao CNPq.

Por fim, dedico esta dissertação àqueles que, direta ou indiretamente, me inspiraram a persistir. Que este trabalho seja mais do que um marco pessoal, mas também uma forma de retribuir todo o apoio e investimento que recebi, contribuindo para o avanço do conhecimento na minha área.

A todos que fizeram parte desta caminhada, meu mais sincero e profundo muito obrigada!

Com gratidão, Gabriela

RESUMO

O vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV) é um retrovírus amplamente disseminado mundialmente, associado a diversas condições clínicas graves, como leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e paraparesia espástica tropical (TSP). A transmissão vertical, é uma das principais vias de disseminação do HTLV-1, ocorre predominantemente através do aleitamento materno, em que linfócitos infectados no leite são transferidos ao bebê. Estudos apontam que a taxa de transmissão vertical pode variar entre 15% e 77%, dependendo da duração da amamentação e das condições socioeconômicas das gestantes. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência e fatores associados à infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas da UFPE. Trata-se de um estudo transversal analítico com gestantes atendidas na Unidade de Assistência à Saúde da Mulher (UASM) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) no período de 11 de novembro de 2022 a outubro de 2024.. As gestantes foram entrevistadas para coleta dos dados sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais. Foram coletados 5 mL de sangue em dois tubos, que foram transportados para o Laboratório de Virologia do Instituto Keizo-Asami (iLIKA/UFPE), essas amostras foram processadas e armazenadas para a realização dos testes sorológicos. Para a detecção do anti-HTLV-1/2 foi utilizado o ensaio imunoenzimático (ELISA) com o kit comercial da Murex(DIASORIN HTLV I+II) e a confirmação dos resultados do ELISA foi realizada pelo INNO-LIA HTLV I/II Score. A prevalência do anti-HTLV-1/2 pelo ELISA foi de 3,19% (26/815) e de 0,49% (4/815) pela confirmação pelo INNO-LIA. A faixa etária entre as positivas foi de 17 a 34 anos, todas pardas, sendo 2 moradoras da Zona da Mata e 2 da região metropolitana, primeira relação sexual aos 15 anos sendo apenas uma aos 17 anos, 3 usam preservativo, todas com parceiro fixo, 1 possuindo piercing e 2 possuindo tatuagem. Em conclusão, a prevalência de HTLV-1/2 entre gestantes no HC/UFPE, embora baixa comparada a outras regiões do Brasil é importante visto que este é o primeiro relato de prevalência do HTLV-1/2 em gestantes de Pernambuco, corroborando com a portaria nº 13, de 03/04/2024 do Ministério da Saúde, recentemente emitida que reforça a triagem do HTLV-1/2 no pré-natal de gestantes.

Palavras-chave: HTLV; Soroprevalência; Gestantes; Brasil

ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus widely distributed worldwide, associated with several severe clinical conditions, such as adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Vertical transmission, from mother to child, is one of the main routes of HTLV-1 dissemination, predominantly occurring through breastfeeding, where infected lymphocytes in the milk are transferred to the baby. Intrauterine infection is rare but possible, and direct blood contact during delivery may contribute to transmission to a lesser extent. Studies indicate that the vertical transmission rate can vary between 15% and 77%, depending on breastfeeding duration and the socioeconomic conditions of pregnant women.

The objective of this study was to estimate the prevalence and factors associated with HTLV-1/2 infection in pregnant women followed at the Hospital das Clínicas of UFPE. This is an analytical cross-sectional study involving pregnant women attended at the Women's Health Assistance Unit (UASM) of the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco (HC/UFPE), from November 11, 2022, to October 2024. The project was approved by the Research Ethics Committee under CAAE number 59054622.5.0000.5208. Pregnant women were interviewed to collect sociodemographic, socioeconomic, and behavioral data.

Blood samples (5 mL) were collected in two tubes and transported to the Virology Laboratory of the Keizo-Asami Institute (iLIKA/UFPE), where they were processed and stored for serological testing. To detect anti-HTLV-1/2, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed using the commercial Murex kit (DIASORIN HTLV I+II), and ELISA results were confirmed using the INNO-LIA HTLV I/II Score. The prevalence of anti-HTLV-1/2 by ELISA was 3.19% (26/815), and 0.49% (4/815) by confirmation with INNO-LIA. Among the positive cases, ages ranged from 17 to 34 years, all were mixed-race, with two residing in the Zona da Mata region and two in the metropolitan area. Their first sexual intercourse occurred at age 15, except for one at 17 years; three used condoms, all had steady partners, one had a piercing, and two had tattoos.

However, given the small number of positive cases, it is not possible to infer these factors as responsible for acquiring the infection.

In conclusion, the prevalence of HTLV-1/2 among pregnant women at HC/UFPE, although low compared to other regions of Brazil, is significant since this is the first report of HTLV-1/2 prevalence in pregnant women in Pernambuco. This finding aligns with Ministry of Health ordinance No. 13, dated April 3, 2024, which reinforces HTLV-1/2 screening in prenatal care for pregnant women.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do HTLV	17
Figura 2 – Distribuição geográfica dos subgrupos do HTLV.....	19
Figura 3 – Replicação do HTLV.....	20
Figura 4 – Fluxograma para testagem para o HTLV.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos de base populacional de risco para infecção pelo HTLV...30	30
Tabela 2 – Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes do Brasil.....32	32
Tabela 3 – Análise univariada dos fatores sociodemográficos, socioeconômicos e comportamental da população geral do estudo.....44	44
Tabela 4 – Análise univariada dos fatores sociodemográficos, socioeconômicos e comportamental das gestantes soropositivas do estudo.....46	46

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 HISTÓRICO DE SURGIMENTO DO HTLV.....	16
2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HTLV.....	16
2.3 REPLICAÇÃO DO HTLV.....	19
2.4 TRANSMISSÃO.....	20
2.5 PATOGÊNESE.....	22
2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	23
2.7 DIAGNÓSTICO PARA O HTLV.....	24
2.8 PREVENÇÃO/TRATAMENTO PARA O HTLV.....	26
2.9 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HTLV NO MUNDO.....	28
2.9.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HTLV NO BRASIL.....	29
2.9.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HTLV-1/2 EM GESTANTES NO MUNDO.....	30
2.9.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HTLV-1/2 EM GESTANTE NO BRASIL.....	31
3 OBJETIVOS	33
3.1 GERAL.....	34
3.2 ESPECÍFICOS.....	34
4 METODOLOGIA	34
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	35
4.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO.....	35
4.3 COLETA, PROCESSAMENTO DOS DADOS E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS.....	35
4.4 CÁLCULO DA AMOSTRA.....	36
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
4.6 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS ...37	
4.6.1 VARIÁVEIS DEPENDENTES.....	37
4.6.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	37
4.7 TESTE SOROLÓGICO (ELISA) PARA O HTLV.....	39
4.8 IMUNOENSAIO EM LINHA (INNOLIA).....	40
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5 ASPECTOS ÉTICOS	41
6 RESULTADOS (EM FORMA DE ARTIGO – APÊNDICE C)	42
7 DISCUSSÃO	46
8 CONCLUSÃO	49
9 REFERÊNCIAS	50
10 APÊNDICES	59
APÊNDICE A - FORMULÁRIO DA PESQUISA.....	59

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	62
APÊNDICE C – ARTIGO.....	66
11 ANEXOS.....	74

1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2) pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* (ICTV, 2022). Estima-se que cinco a 10 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras do HTLV-1/2. No entanto, muitas regiões do mundo ainda não foram investigadas a prevalência desse vírus, sugerindo que esse número pode ser subestimado (LIMA *et al.*, 2005).

O HTLV-1 é o agente associado a paraparesia espástica tropical (TSP), também conhecida como mielopatia associada ao HTLV-1/2 (HAM), bem como Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL), artropatia inflamatória crônica, polimiosite, dermatite infecciosa, uveíte e outras condições (MENDES, 2020).

A transmissão do HTLV-1/2 ocorre através de diversas vias, incluindo o compartilhamento de seringas, transfusão sanguínea, transplante de órgãos, relações sexuais desprotegidas e transmissão vertical, que pode ocorrer pela passagem do vírus da mãe para o filho durante a gravidez, parto, e, principalmente, durante a amamentação (WHO, 2023).

A transmissão materno-infantil é uma preocupação crescente, pois a triagem pré-natal para HTLV-1/2 ainda é limitada pois só em 2024 foi recomendada para ser solicitada nos pré-natais no sistema de saúde. A OMS e OPAS destacam a importância de ampliar essas triagens para gestantes, pois mães portadoras podem não estar cientes de seu estado sorológico, o que impede estratégias de prevenção eficazes para evitar a infecção em recém-nascidos (WHO, 2023).

Segundo o Boletim Epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde (2020), a porcentagem de gestantes infectadas no país chega a ser ainda maior do que em doadores de sangue, representando um total de 1,05% em alguns estados (ROSADAS *et al.*, 2020), isso provavelmente se deve a triagem em doadores de sangue ter sido estabelecida em 1993. Ser exposto ao HTLV através da transmissão vertical no início da vida também está associado a um maior risco de desenvolvimento de ATLL e a HAM/TSP (ROSADAS e TAYLOR, 2019).

Recentemente a portaria nº 13, de 3 de abril de 2024 do Ministério da Saúde do Brasil, aprovou a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) do

exame para detecção no pré-natal da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes, onde as áreas técnicas tiveram o prazo de 180 dias para efetivar a oferta no SUS. Com a publicação desta portaria espera-se a diminuição das prevalências estabelecidas no Brasil, diminuindo a taxa de transmissão do HTLV-1/2, que pode causar doenças tão devastadoras.

Em relação aos fatores de risco associados, a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 varia de acordo com a área geográfica e a miscigenação de grupos étnicos (LI, et. al., 2004). Foi mostrado que o aumento da idade e/ou a idade da primeira relação sexual constituem fatores de risco associados à infecção pelo vírus. Além disso, a transmissão vertical do HTLV-1/2 depende diretamente da positividade em mulheres com idade procriativa que é de 10 a 49 anos (RODRIGUES & MARTINS, 2007).

Portanto, considerando a lacuna de dados sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 e fatores sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais associados em gestantes acompanhadas durante o pré-natal na Unidade de Assistência à Saúde da Mulher (UASM) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), no período de 2022 a 2024 fomos motivados a realizar o presente estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico de surgimento do HTLV

Os retrovírus, originalmente identificados nas décadas de 1970 e 1980, representam alguns dos primeiros vírus reconhecidos pela comunidade científica. Inicialmente, foram associados ao desenvolvimento de sarcomas em galinhas, como relatado por Peyton Rous em 1910. Após esse período inicial de descoberta, os retrovírus permaneceram em grande parte em segundo plano até que sua relação com a leucemia em camundongos fosse estabelecida, o que, por sua vez, despertou o interesse dos pesquisadores (CATALAN-SOARES et al. 2001).

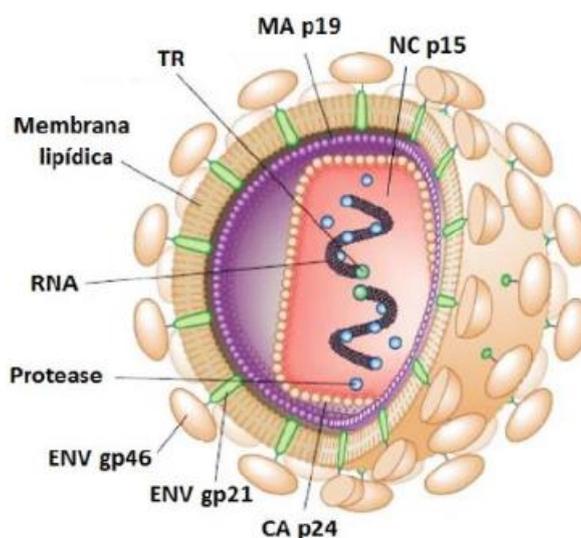
O HTLV-1/2 foi identificado como o primeiro retrovírus oncogênico humano há cerca de 30 anos e foi descrito pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos, em linfócitos T de pacientes com linfoma cutâneo (POIESZ et al., 1980).

Alguns estudos mostram que de acordo com a origem geográfica, o HTLV-1 tenha se originado na África, por transmissão interespecífica, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século 16. (GESSAIN et al., 1992; SONG, K. J. et al, 1995).

2.2 Características gerais do HTLV

Devido às suas características físico-químicas, o HTLV-1/2 foi inserido na família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* (POIESZ et al., 1980; SANTOS, 2005; GESSAIN, 2012). O HTLV-1/2 possui um diâmetro aproximado de 100 a 140 nm, com envelope e capsídeo icosaédrico (Figura 1).

Figura 1: Estrutura do HTLV



Legenda: ENV, envelope viral; TR, transcriptase reversa; MA, matriz; NC, nucleocapsídeo; CA, capsídeo; gp, glicoproteína; p, proteína.

Fonte: Caterino-de-Araujo & Gonçalves (2021).

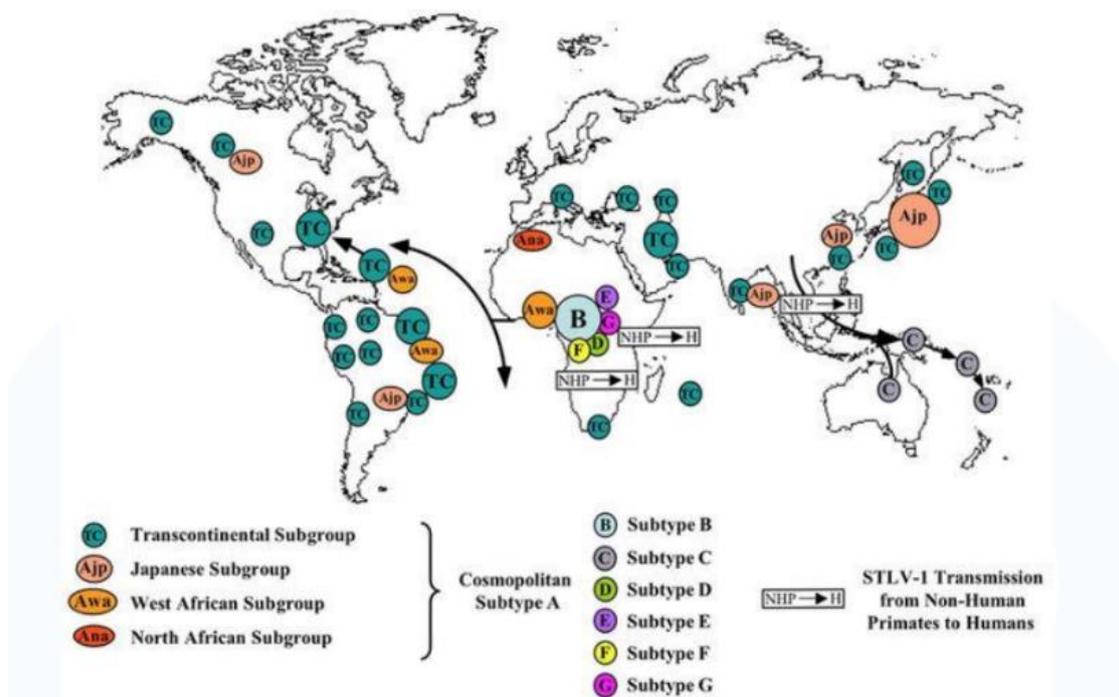
Este vírus contém duas fitas de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade positiva e abriga enzimas como a integrase, transcriptase reversa e protease em seu interior (MALDONATO, et. Al., 2024). O genoma do HTLV-1/2 é composto por 9032 nucleotídeos e inclui os genes estruturais Gag, Pol, Env, além da região Px. O genoma é cercado por duas regiões denominadas Sequências de Repetições Terminais Longas (LTR), que se subdividem em três regiões, U3, R e U5. Essas regiões compreendem 754 nucleotídeos e são responsáveis pelos sinais que controlam o início e o término da transcrição, bem como pela integração do genoma do DNA pró-viral ao DNA cromossômico. O HTLV do tipo I se distingue do tipo II principalmente no gene pX, que codifica proteínas regulatórias, embora apresentem aproximadamente 60% de homologia (SANTOS, 2005).

O HTLV-2 é encontrado principalmente em nativos americanos e está associado ao aumento de linfócitos e trombócitos, doenças neurodegenerativas e neoplasias das células T. E, embora os tipos de HTLV-1/2 sejam especialmente importantes para o interesse epidemiológico, entre 2005 e 2011 foram ainda descobertos outros dois tipos virais em áreas isoladas de florestas na República de Camarões e receberam a denominação de HTLV-3 e HTLV-4, mas nenhum dos dois foi, até o momento, isolado fora das áreas geográficas citadas e nem relacionado com manifestações clínicas

(CALATTINI et al., 2005; MAHIEUX & GESSAIN, 2011). É importante destacar que o HTLV de subtipo 3 e 4 foram relatados em alguns indivíduos na África Subsaariana, aparentemente resultado de infecção zoonótica de primatas locais (MS, 2022).

As análises filogenéticas com base no gene LTR classificam o HTLV-I em quatro subtipos principais (FIGURA 2): Ia (cosmopolita), endêmico em diversas regiões, incluindo Europa, sul da América do Norte e América do Sul, como o Brasil; Ib, predominante na África Central; Ic, endêmico na Austrália e Papua-Nova Guiné; e Id, um novo subtipo identificado entre pigmeus de Camarões e um indivíduo do Gabão. O subtipo cosmopolita (Ia) é subdividido em quatro subgrupos: A (transcontinental), B (japonês, endêmico no Japão e em áreas da América do Sul), C (Oeste da África) e D (Norte da África). Os subgrupos transcontinentais e Oeste Africano foram detectados em vários países das Américas. Em 1998, Salemi et al., com base nas sequências LTR e env, identificaram dois novos subtipos: Ie, em um pigmeu Efe-Mbuti no Congo, e If, em um indivíduo do Gabão (GESSAIN, 2012). A figura 2 mostra a distribuição dos genótipos do HTLV.

Figura 2: Distribuição geográfica dos subgrupos do HTLV



Legenda: Mapa da distribuição geográfica dos subtipos (A-G) do HTLV-1, e os principais modos de disseminação viral pelos movimentos de populações infectadas. Pequenas setas indicam a muito provável transmissão entre espécies do STLV-1 (S) de macacos para humanos (H), origem de alguns subtipos atuais do HTLV-1. Esses diferentes subtipos incluem o subtipo A cosmopolita com seus diferentes subgrupos: TC (Transcontinental, sendo o mais frequente e difundido), Awa (oeste africano), Ana (norte africano), Ajp (japonês), B ou centro-africano sendo o mais frequente nesta grande área endêmica, C ou Australo-Melanésia D, também da África Central e presente especialmente em certos grupos Pigmeus, e por último E, F, G com poucas cepas relatadas até o momento (todas na África Central).

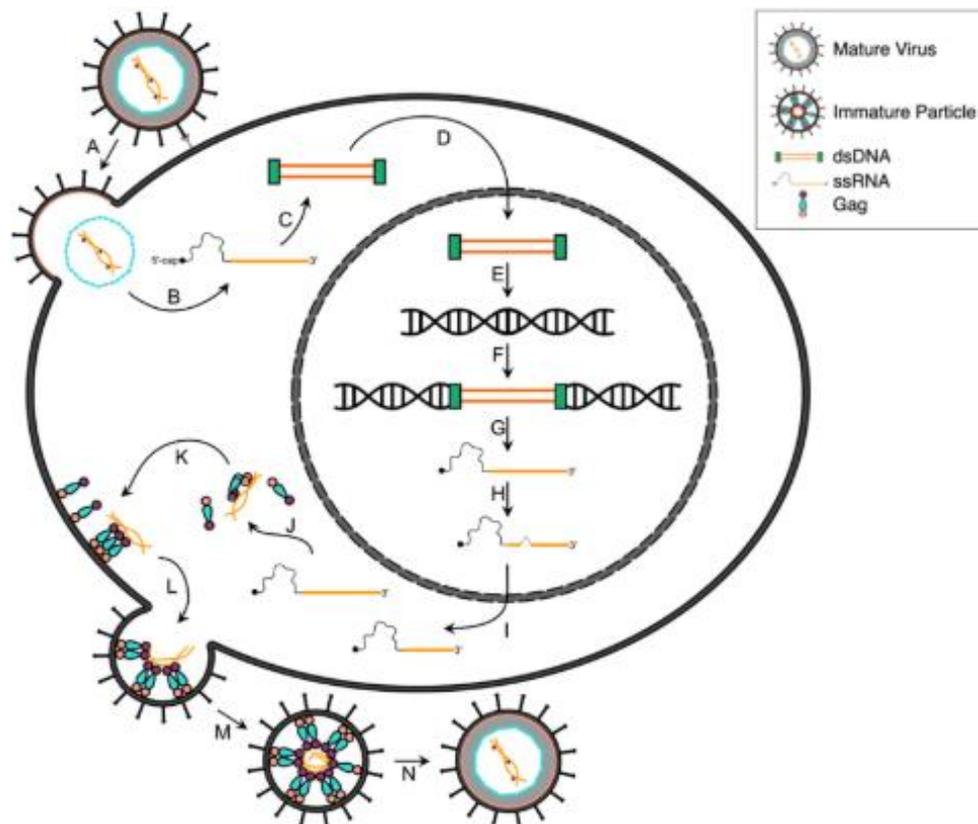
Fonte: Gessain & Cassar (2012).

2.3 Replicação do HTLV

A entrada do vírus nas células de tropismo ocorre através dos receptores de membrana celular, incluindo o GLUT1, um transportador de glicose, a neuropilina-1 (NRP-1) e os proteoglicanos de heparan sulfato (HSPG) (BANDEIRA et al., 2021), dando início ao ciclo de replicação viral (POIESZ, 1980).

Após a interação do vírus com os receptores da célula-alvo, a entrada do nucleocapsídeo pode ocorrer por meio de dois mecanismos distintos: endocitose ou fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira (CABRAL, 2010). Após a adsorção, inicia-se a síntese de DNA, mediada pela transcriptase reversa, a partir do RNA viral. Posteriormente, a RNase atua na remoção da fita molde de RNA (MONTANHEIRO, 2007). Os RNAs transcritos são transformados em moléculas de mRNA e, em seguida, são incorporados ao genoma da célula hospedeira com a assistência da integrase, ocorrendo assim a fusão do genoma viral (MONTANHEIRO, 2007). Por meio desse processo, ocorre a síntese das proteínas virais e a subsequente montagem do capsídeo viral, seguida pelo processo de brotamento dos vírions, os quais adquirem parte da membrana celular para formar seus envelopes virais (MONTANHEIRO, 2007) (FIGURA 3).

Figura 3: Replicação do HTLV



Legenda: A- Adsorção viral, onde ocorre a entrada do vírus na célula alvo; B - Desnudamento- O capsídeo viral é desmontado, liberando o genoma viral (RNA de fita simples, ssRNA) e enzimas virais (como a transcriptase reversa) no citoplasma; C - Transcrição reversa: conversão do RNA viral em DNA de fita dupla (dsDNA), utilizando o ssRNA viral como molde; D - Transporte do DNA viral para o núcleo: O dsDNA recém-sintetizado é transportado para o núcleo celular, associado a proteínas virais como a integrase; E - Integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro; F - Transcrição do DNA proviral; G - Tradução de proteínas virais; H - Montagem de partículas virais; I - Brotação; J-M - Maturação dos vírions;

Fonte: Adaptado de MARTIN, et. al., 2016.

2.4 Transmissão

A transmissão do HTLV-1/2 ocorre através de diversas vias, incluindo o compartilhamento de seringas, transfusão sanguínea, transplante de órgãos, relações sexuais desprotegidas e transmissão vertical, que abrange a passagem do vírus da mãe para o filho durante a gravidez, parto e, principalmente, durante

a amamentação. A presença de sintomas é observada em cerca de 2% a 5% dos casos de pessoas infectadas, sendo que a incidência tende a aumentar com o avançar da idade (CATALAN-SOARES, 2001).

A transmissão vertical, especialmente durante o aleitamento materno, que representa uma das vias mais eficazes de disseminação do vírus, com uma probabilidade de infecção de aproximadamente 40% (GONZÁLEZ, F., et al., 2017). Isso se deve à presença de um elevado número de células imunes no leite materno, principalmente quando o aleitamento se prolonga por mais de seis meses, isso aumenta significativamente a probabilidade de infecção.

Essas células imunes são transmitidas para o bebê, e se estiverem infectadas, ocorre a transmissão do vírus para a criança ocorre (SILVA, et. al., 2020). No Japão, observou-se que cerca de 20% das crianças nascidas de mães soropositivas para HTLV-1 adquiriram a infecção por meio do aleitamento materno (SAITO, M., et al. 2019). A transmissão intrauterina é possível, mas menos frequente, devido a placenta funcionar como uma barreira eficiente que protege o feto contra a maioria dos patógenos, incluindo vírus. O HTLV tem dificuldade em atravessar a barreira placentária para atingir o feto (LOPES, 2006). Além do canal do parto ou tecidos placentários (transmissão transplacentária) (RODRIGUES, C. M., et al., 2022). Rodrigues et al (2022) encontraram o DNA proviral do HTLV-1 nos tecidos vilosos placentários dos fetos de quase metade das gestantes portadoras do HTLV e em um pequeno número de amostras de sangue do cordão umbilical. Em um modelo de camundongos humanizados, os trofoblastos vilosos placentários expressaram receptores HTLV-1 e mostraram maior suscetibilidade à infecção por HTLV-1 (SATO, T., et al., 2016).

Tezuka, K. et. al., (2020) verificaram em mulheres grávidas uma alta expressão nos tecidos vilosos placentários, e os trofoblastos vilosos mostraram alta sensibilidade ao HTLV-1, sugerindo que a transmissão vertical do HTLV-1 pode ocorrer também através da placenta. O HTLV-1 tem maior tropismo por linfócitos T CD4+, que são mais prevalentes no microambiente placentário, especialmente nos trofoblastos e tecidos vilosos. Essa afinidade facilita a replicação do HTLV-1 e sua possível transmissão via placenta. Já o HTLV-2 tem maior tropismo por linfócitos T CD8+, que são menos expressos nos tecidos

vilosos placentários. Isso reduz a sensibilidade da placenta ao HTLV-2.

A amamentação é o principal fator de risco associado à transmissão vertical que foi evidenciado em estudos no Japão (aproximadamente 20 a 25%) (SAITO, M. et al. 2019; NISHIJIMA, 2019). Existe o risco residual de transmissão: intrauterino, via canal de parto e hemorragia (2,4% a 3,6%) (TEKUZA, 2020). Outros fatores de risco que foram demonstrados no estudo de Paiva et al. (2018) foram que quanto maior o tempo de amamentação e carga proviral materna elevada maior o risco e a agregação familiar são fatores adicionais.

Itabashi K., et al. (2023) no Japão, compararam estudos de outros países e verificaram a associação da ATLL, em pessoas que se infectaram principalmente no pós-natal. Esse trabalho demonstrou através de exames de triagem pré-natal estabelecidos no Japão desde 2010 a prevalência de até 0,66% e trouxe questionamentos em relação à transmissão pelo aleitamento materno, como a duração da amamentação ser um importante fator de risco para transmissão vertical e a alta carga proviral influenciar em mulheres grávidas portadoras.

A transmissão vertical desse vírus está diretamente associada à taxa de positividade em mulheres em idade reprodutiva (RODRIGUES & MARTINS, 2007). Essa taxa varia significativamente conforme a região geográfica e a miscigenação de diferentes grupos étnicos e de risco (YOSHIDA, M., et al. 2021; LI, et al., 2004).

2.5 Patogênese

Os fatores que desempenham um papel no desenvolvimento das patogêneses estão intimamente relacionados à interação entre o vírus e o hospedeiro, com um foco particular no sistema imunológico (MONTANHEIRO, 2007).

Segundo Matsuoka e Jeang (2011), a patogênese do HTLV-1/2 envolve diversos mecanismos imunológicos e genéticos, incluindo a expressão de ICAM-1, facilitando a entrada viral, e a ativação da via NF- κ B, que regula a transcrição viral. A resposta imune do hospedeiro é essencial para prevenir o desenvolvimento dessas doenças, sendo que diferentes polimorfismos genéticos influenciam a suscetibilidade à infecção e o risco de evolução para HAM/TSP e

ATLL (MATSUOKA, M., & JEANG, K. T., 2011).

O HTLV-1 infecta principalmente células T CD4+, causando desregulação imunológica significativa. Proteínas virais como Tax e HBZ manipulam vias de sinalização do hospedeiro, como NF- κ B, para aumentar a persistência viral e promover a oncogênese na ATLL e respostas inflamatórias na HAM/TSP. Estudos com modelos animais e celulares avançados têm esclarecido essas interações, abrindo novas possibilidades terapêuticas (BANGHAM, C. et. Al., 2021; GALLO, R. C., 2021).

Entretanto, o HTLV-2 infecta principalmente linfócitos T CD8+ e células natural killer (NK). Além dessas células, foi observada a suscetibilidade de células epiteliais e dendríticas à infecção pelo HTLV-1 in vitro (MACHADO, 2003; MONTANHEIRO, 2007).

2.6 Manifestações clínicas

A infecção pelo HTLV-1/2 progride de forma silenciosa e pode apresentar um período de latência de aproximadamente 30 anos após a exposição inicial ao vírus resultando na formação de redes de transmissão latentes em áreas geograficamente restritas e de alta endemicidade, como no Brasil (ROSADAS et al., 2021).

A infecção por HTLV-1 está associada a sintomas sistêmicos, como alveolite pulmonar, uveíte e artrite. O HTLV-1 está associado ao desenvolvimento da HAM e a ATLL, além de artropatia inflamatória crônica, polimiosite, dermatite infecciosa, outras condições clínicas (MENDES, 2020; MORAIS et al., 2017).

A ATLL é um câncer hematológico agressivo associado ao HTLV-1, caracterizado pela proliferação descontrolada de células T infectadas pelo vírus. Ela pode se manifestar em diversas formas clínicas: aguda, crônica, linfomatosa e subclínica (MENDES, 2020). A forma aguda apresenta sintomas que incluem linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas e envolvimento de pulmões, fígado e sistema nervoso central (ROSADAS, et al., 2021). E a forma crônica é mais lenta e tem um prognóstico mais favorável (MORAIS, et al., 2017). A forma crônica da infecção por HTLV-1 é comumente associada a uma infecção persistente e assintomática por muitos anos, mas pode evoluir para condições

mais graves ao longo do tempo, como a ATLL ou a TSP. Essa forma crônica é caracterizada por uma resposta imunológica contínua, na qual o sistema imunológico não consegue erradicar completamente o vírus, levando a uma infecção latente e persistente em células T CD4+.

Apesar de ser mais lenta, a progressão da forma crônica pode ser influenciada por fatores como a ativação desregulada da proteína Tax do HTLV-1, que promove a proliferação de células T infectadas e, eventualmente, pode levar à transformação maligna dessas células. Essa transformação é o que caracteriza a ATLL, que se apresenta com uma proliferação descontrolada de células T malignas. A forma crônica também pode envolver linfonodos e outros órgãos, como fígado e pulmões, com o aparecimento de massas tumorais. Essas massas podem resultar da disseminação do vírus e da transformação de células T infectadas em linfócitos anormais, formando linfomas e outros tipos de tumores em órgãos extra-linfáticos, como descrito por Mendes (2020). A forma linfomatosa envolve massas tumorais em linfonodos e órgãos extra linfáticos, como fígado e pulmões (MENDES, 2020).

A mielopatia associada ao HTLV-1, conhecida como HAM/TSP, é uma doença neuroinflamatória progressiva que ocorre em uma pequena proporção de indivíduos infectados pelo vírus (BANGHAM & RATNER, 2021; SILVA FILHO et al., 2023). Caracteriza-se pela inflamação crônica na medula espinhal, levando a sintomas como fraqueza muscular progressiva, espasticidade, distúrbios de marcha e alterações na função vesical e intestinal (BANGHAM & RATNER, 2021; SILVA FILHO et al., 2023). Essa patologia resulta da interação de mecanismos imunológicos e genéticos, onde os linfócitos T CD4+ infectados desempenham um papel crucial na inflamação e na disfunção neurológica (BANGHAM & RATNER, 2021; SILVA FILHO et al., 2023). O aumento da carga proviral do HTLV-1 é um importante fator de risco para o desenvolvimento da HAM/TSP (SILVA FILHO et al., 2023). Além disso, fatores como a ativação de vias inflamatórias (NF- κ B, por exemplo) e a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1 contribuem para a migração e perpetuação da inflamação na medula espinhal (BANGHAM & RATNER, 2021; SILVA FILHO et al., 2023).

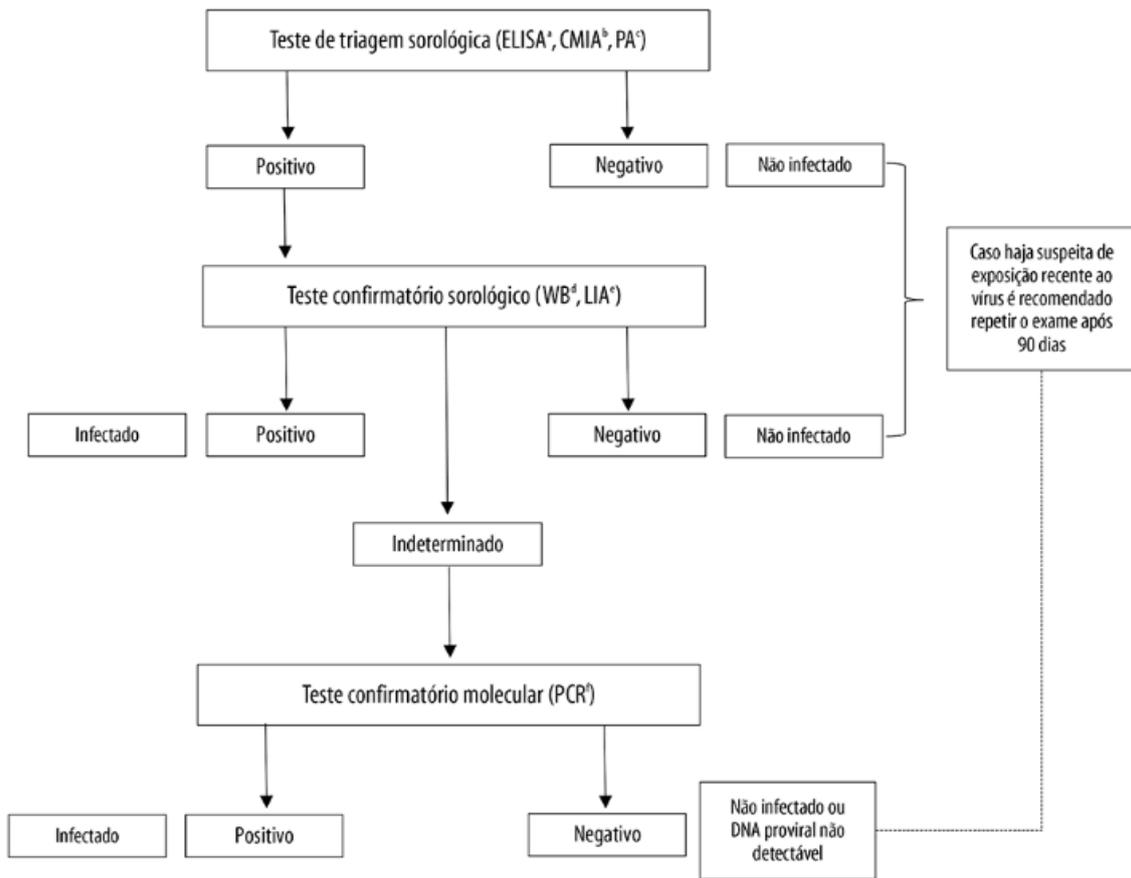
Considerando que o HTLV-2 compartilha as mesmas rotas de transmissão do HTLV-1, há evidências de que a infecção por HTLV-2 está associada a uma doença semelhante ou idêntica à HAM. Além disso, uma síndrome espinocerebelar foi associada a infecções como pneumonia, tuberculose e infecções da bexiga (JACOBSON, S., et al., 2022). Embora existam alguns relatos de caso, não há evidências consistentes de que o HTLV-2 esteja associado a ATLL.

Portanto, o diagnóstico precoce da infecção pelo HTLV-1 é crucial para o manejo adequado, visto que não há tratamento específico ou terapias como quimioterapia e imunoterapia que podem ser usadas para tratar a ATLL (BAZARBACHI, H., et al., 2023).

2.7 Diagnóstico para o HTLV

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1/2 deve ser feito mediante a testes sorológicos de triagem, seguido de testes confirmatórios (FIGURA 4) (ROSADAS, 2021).

Figura 4: Fluxograma para testagem para o HTLV



Legenda: ELISA- ensaio imunoenzimático, CMIA- quimioluminescência, PA- aglutinação de partículas, WB- Western Blott, LIA- imunoenensaio em linha, PCR- Reação em cadeia polimerase.

Fonte: Adaptado ROSADAS, 2021.

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV-1/2 fundamenta-se na detecção do anti-HTLV presente no sangue. O ensaio imuno enzimático (ELISA) emprega a interação antígeno-anticorpo para a detecção do vírus, onde a revelação ocorre por meio da ação da enzima com o substrato. A presença do anti-HTLV é medida no espectrofotômetro, geralmente em um comprimento de onda entre 510 e 620 nm.

A realização de um teste confirmatório como Western Blot (WB) ou Imunoensaio em Linha (LIA) é essencial para garantir a precisão do diagnóstico, uma vez que, os testes ELISA apresentam limitações, como a possibilidade de resultados falso-positivos (TAKAHASHI et al., 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021). O WB é uma técnica que emprega uma membrana de nitrocelulose como superfície sólida e é capaz de detectar proteínas virais, sejam elas naturais ou recombinantes.

O LIA é uma ferramenta diagnóstica moderna utilizada para a detecção de anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2. Considerado uma alternativa ao método tradicional do WB. Esse método que tem sido amplamente adotado por identificar anticorpos específicos ao HTLV com alta sensibilidade, ajudando a melhorar a precisão do diagnóstico, especialmente em casos em que os testes iniciais, como o ELISA, podem gerar resultados falso-positivos. Além disso, o LIA pode reduzir os resultados indeterminados e tem sido uma ferramenta eficiente para a triagem de grandes populações, em regiões onde o HTLV-1/2 é endêmico, devido à sua simplicidade e menor custo em comparação com o WB (TAKAHASHI et al., 2020; YANG et al., 2021).

Os testes confirmatórios são importantes em áreas endêmicas, em que a prevalência do HTLV-1/2 é alta, e o diagnóstico precoce e a diferenciação entre infecção ativa ou crônica podem impactar diretamente nas decisões terapêuticas, devido à variabilidade dos anticorpos produzidos ou à latência da infecção (TAKAHASHI et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021; MENDES, 2020).

A PCR detecta e quantifica o material genético do vírus (TAKAHASHI et al., 2020; AOYAMA et al., 2021). A técnica molecular tem se mostrado fundamental no diagnóstico, especialmente em casos em que o WB ou LIA resultam em resultados indeterminados ou inconclusivos. Além disso, em situações em que a resposta imunológica é fraca ou a infecção está em fase inicial, a PCR pode detectar a presença do vírus, fornecendo um diagnóstico precoce da infecção (MENDES, 2020; MORALES et al., 2017). Estudos recentes demonstraram uma taxa de sensibilidade de 94,6% para HTLV-1 e 78,6% para HTLV-2 contribuindo para o diagnóstico precoce e preciso, possibilitando um manejo clínico mais eficaz (TAKAHASHI et al., 2020; ROSADAS et al., 2021; ALMEIDA et al., 2022)

2.8 Prevenção e Tratamento para o HTLV

A transmissão vertical ocorre predominantemente pela amamentação, devido à presença do vírus em células do sistema imune do leite materno. Estratégias preventivas como o uso de fórmulas infantis em substituição ao

aleitamento materno têm se mostrado eficazes em reduzir significativamente o risco de infecção em bebês, especialmente em áreas endêmicas (NOSAKA et al., 2021; VERDONCK et. al., 2007).

O diagnóstico precoce em gestantes por meio de triagens sorológicas, seguido de intervenções como o aconselhamento para evitar a amamentação e medidas de segurança no parto, também tem contribuído para a diminuição da transmissão vertical. Além disso, a triagem para o HTLV-1/2 em populações de risco, como gestantes em regiões endêmicas, é considerada uma estratégia custo-efetiva para reduzir novos casos (OLIVEIRA et. al., 2022).

Em relação às políticas de saúde pública, países como o Japão implementaram programas de triagem neonatal e aconselhamento, o que resultou em uma redução significativa na prevalência de infecções em crianças ao longo das décadas. Esses programas destacam a importância de ações coordenadas para prevenir a transmissão vertical e horizontal do HTLV-1/2 (GESSAIN & CASSAR, 2020).

A educação e a conscientização sobre as rotas de transmissão do HTLV, combinadas com acesso a testes diagnósticos e apoio às mães, são cruciais para mitigar os impactos de longo prazo da infecção. A integração dessas medidas aos sistemas de saúde em regiões endêmicas pode melhorar consideravelmente os resultados de saúde pública relacionados ao HTLV-1/2.

A infecção pelo HTLV não possui, até o momento, terapia antiretroviral específica. O tratamento é limitado ao suporte para doenças associadas, como a ATLL e a HAM/TSP. Recentemente, estratégias terapêuticas têm focado em corticosteroides para controle dos sintomas, mas a necessidade de tratamentos mais eficazes é evidente (SILVA FILHO et al., 2023). Alguns estudos investigam o potencial de terapias imunomoduladoras e novas abordagens para inibir a transmigração de células infectadas para o tecido neural, com resultados promissores, incluindo a utilização de fármacos como o pentosan polysulfate sodium (PPS), que demonstrou melhorar a função motora em estudos preliminares com pacientes (BANGHAM & RATNER, 2021; SILVA FILHO et al., 2023). A ausência de uma terapia antiretroviral torna a prevenção uma estratégia essencial para evitar a disseminação do HTLV.

2.9 Aspectos epidemiológicos do HTLV no mundo

A primeira região a ser identificada como endêmica para o HTLV-1 foi o Japão, com taxas de prevalência que variam de 0 a 37%, sendo as áreas localizadas no sudoeste do país como Okinawa, Kyushu e Shikoku, as que apresentam maiores índices (GESSAIN & CASSAR, 2012). Os primeiros dados sobre a infecção pelo HTLV-1 provêm do Japão com o maior número de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados ao vírus (GOTO K, 1997). Foi observado que as áreas mais endêmicas para esse vírus abrangem o sudoeste do Japão, regiões da África subsaariana, partes do Caribe, Irã, Melanésia e América do Sul (POIESZ, 1980).

A estimativa da infecção global por HTLV, que aponta um número de 10 a 20 milhões de pessoas infectadas, foi atualizada em estudos recentes. A pesquisa de Gessain & Cassar (2023) confirma que essa faixa de prevalência continua válida, com variações dependendo da região e da metodologia de estimativa. Além disso, uma revisão de Takahashi et al. (2023) também menciona essa prevalência global, sublinhando a dificuldade de diagnóstico em várias áreas endêmicas. Alguns anos após a identificação do HTLV-1, um segundo tipo o HTLV-2, foi isolado a partir de linfócitos de um paciente diagnosticado com leucemia de células pilosas (KALYANARAMAN et al., 1982; MARTINEZ et al., 2019).

O HTLV-3 foi identificado inicialmente em 2005 em dois indivíduos do sul de Camarões, com amostras apresentando sorologias indeterminadas para HTLV, o que levou à sua identificação como um novo subtipo do vírus (MAHIEUX & GESSAIN, 2011).

O HTLV-4, descoberto na mesma região, apresenta semelhanças genéticas com o HTLV-1 e HTLV-2, mas com diferenças específicas no arranjo das repetições terminais longas (LTRs) (MAHIEUX & GESSAIN, 2011). Embora a distribuição geográfica de ambos ainda esteja sendo investigada, algumas evidências sugerem que eles estão presentes em populações da África Central, especialmente em áreas endêmicas para vírus linfotrópico de células T simian (STLV) (MAHIEUX & GESSAIN, 2011).

Estudos confirmam que os subtipos de HTLV-1 derivam

majoritariamente de transmissões interespecíficas de STLV-1 de primatas não humanos para humanos em regiões da África Central e outras áreas endêmicas. Essas transmissões são apoiadas pelas altas taxas de homologia genética entre as cepas de STLV-1 e HTLV-1. Além disso, o STLV-3 também compartilha características genéticas e epidemiológicas com o HTLV-3, que foi identificado pela primeira vez em habitantes assintomáticos de Camarões, destacando sua presença em áreas da África Central e Ocidental. A descoberta do HTLV-4 na mesma região sugere interações evolutivas e epidemiológicas complexas entre humanos e primatas não humanos (MAHIEUX & GESSAIN, 2011).

No entanto, até o momento, não há relatos da associação do HTLV-3 e HTLV-4 a doenças específicas em humanos, ao contrário do que ocorre com o HTLV-1 e HTLV-2 (MAHIEUX & GESSAIN, 2011).

2.9.1 Aspectos epidemiológicos do HTLV no Brasil

No Brasil, a infecção pelo HTLV representa um problema de saúde pública, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, conforme pesquisa de Campos et al. (2019). Dados do Ministério da Saúde indicam que, entre 2007 e 2016, foram notificados mais de 15.000 casos de HTLV-1/2 no país, com maior prevalência nos estados da Bahia, Pará, Tocantins, Pernambuco e Amapá.

A tabela 1 mostra os estudos de prevalência do Brasil por regiões/localidade, ressaltando que são poucos estudos realizados com as populações de risco.

Tabela 1: Estudos de base populacional da infecção pelo HTLV

População	Prevalência (%)	Região/Localidade	Tamanho Amostral (N)	Fonte
Indígenas (Caiapós)	27,5% (HTLV-2)	Norte, Comunidade Caiapó	170	Mahieux & Gessain, 2011; Wolfe et al., 2005
Coinfecção HIV/HTLV	1,7% a 7,1%	Norte e Nordeste	1.528	Santana et al., 2022; Ministério da Saúde, 2020
Doadores de Sangue	0,1% a 1,0%	Minas Gerais (Hemominas)	34.478	Fonseca et al., 2008
	0,16% (HTLV-1)	Bahia (Hemoba)	777.446	Santana et al., 2022

Fonte: A autora

2.9.2 Aspectos epidemiológicos do HTLV-1/2 em gestantes no mundo

No mundo, a soroprevalência entre gestantes assintomáticas apresenta uma ampla variação. Um estudo conduzido no Japão ao longo de 14 anos revelou uma taxa média de 3,9%, com um pico de 7,3% em 1988, seguido por uma diminuição gradual até 2002, quando a taxa se estabilizou em 1,8% (MAEHAMA, 2004).

A diminuição da prevalência do HTLV-1 entre gestantes assintomáticas no Japão, observada ao longo de 14 anos, pode ser explicada por uma combinação de fatores. Primeiramente, as melhorias nas práticas de saúde pública, incluindo programas de conscientização e educação sobre o vírus, desempenharam um papel importante na redução da transmissão vertical do HTLV-1/2. A testagem sistemática e o aconselhamento para gestantes, que se tornaram mais comuns durante o período em questão, ajudaram a identificar e tratar infecções precocemente, diminuindo a transmissão para os filhos (MAEHAMA, 2004). Além disso, a implementação de testes diagnósticos mais

eficientes, como o ELISA e o WB, nas unidades de saúde contribuiu para a diminuição da prevalência. Estes testes foram fundamentais para garantir a precisão no diagnóstico, o que resultou em uma redução da transmissão em gestantes e, conseqüentemente, na diminuição das taxas de prevalência observadas. A adoção de práticas mais rigorosas na triagem e controle da infecção em grupos de risco também influenciou esse declínio (GESSAIN & CASSAR, 2020).

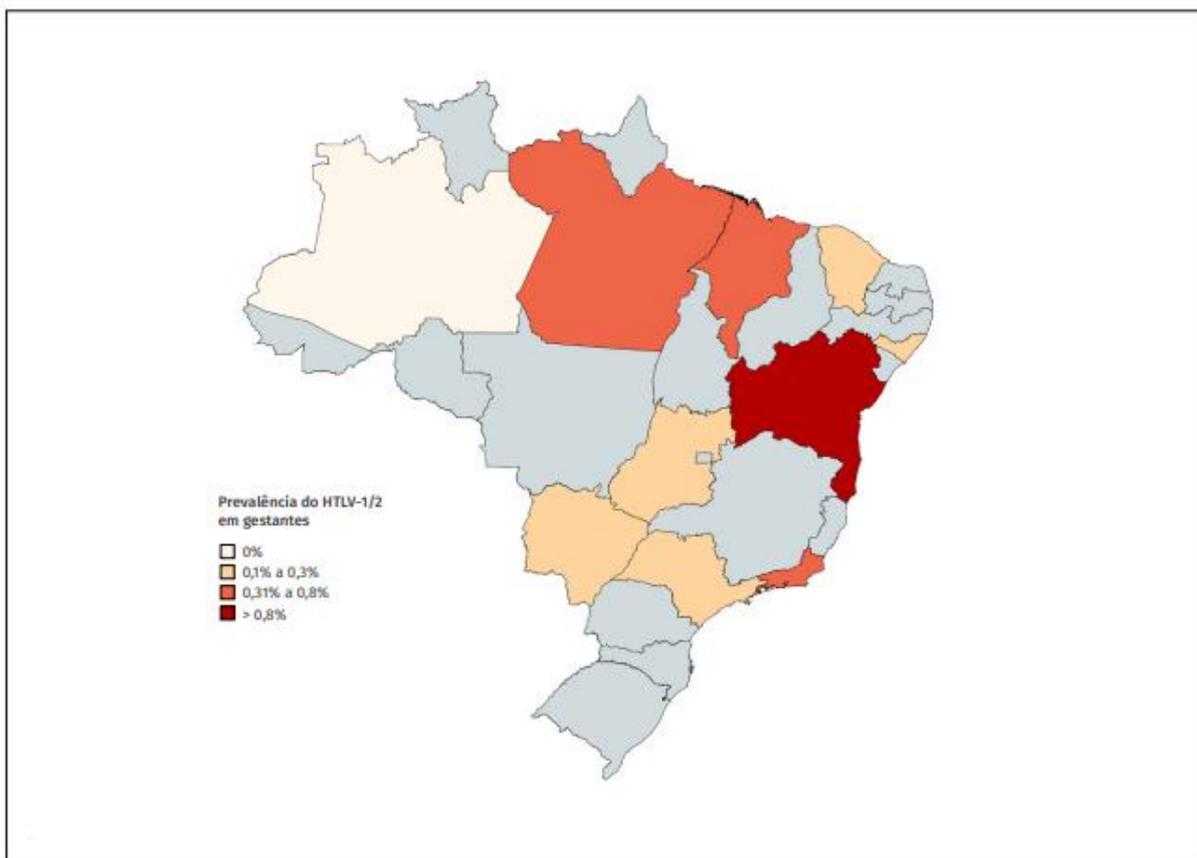
A prevalência de HTLV-1 pode ter se deslocado para outros grupos demográficos ao longo do tempo, como resultado de mudanças nas taxas de infecção em determinadas regiões.

Apesar das diversas disparidades em ambientes socioeconômicos e culturais, a prevalência do HTLV-1/2 aumenta progressivamente com o avanço da idade, sobretudo entre as mulheres em regiões altamente endêmicas (GESSAIN A., 2012).

2.9.3 Aspectos epidemiológicos do HTLV-1/2 em gestantes no Brasil

No Brasil, o estudo publicado no Boletim Epidemiológico Vol 51, Nº 48 do Ministério da Saúde (MS), 2020, demonstra que a prevalência de infecção por HTLV-1/2 em gestantes varia de 0 a 1,05% (Figura 5).

Figura 5: Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes estados do Brasil.



Fonte: Boletim Epidemiológico Vol. 51 Nº 48, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2020.

A tabela 2 mostra os estudos de prevalência do Brasil por regiões, ressaltando que são estudos antigos e que nem todos os estados são representados, como por exemplo Pernambuco. Esta pesquisa é o primeiro relato da prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes de Recife.

Tabela 2: Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes do Brasil

Local	Prevalência (%)	N	Referência
Região Norte			
Amazonas	0	674	Machado Filho et. al. 2010
Pará	0,3	13.382	Sequeira et. al. 2012
	0,6	324	Guerra et. al. 2018 ^{2,1}
Região Nordeste			
	0,88	1.024	Santos et. al. 1995
	0,84	6.754	Bittencourt et. al. 2001

Bahia	0,98	408	Magalhães et. al. 2008
	1,05	2.766	Mello et. al. 2014
	0,14	692	Boa-Sorte et. al. 2014 ²
Ceará	0,12	814	Broutet et. al. 1996
Maranhão	0,3	2.044	Guimarães de Souza et. al. 2012
	0,7	713	Mendes et. al. 2020
Alagoas	0,2	54.813	Moura; Mello; Correia 2015
Região Centro-Oeste			
Mato Grosso do Sul	0,1	32.512	Dal Fabbro et. al. 2008
	0,13	116.689	Figueró Filho et. al. 2007
Goiás	0,1	15.485	Oliveira et. al. 2006
Região Sudoeste			
São Paulo	0,1	913	Olbrich Neto et. al. 2004
Rio de Janeiro	0,66	1.204	Monteiro et. al. 2014
	0,74	1.628	Barmpas et. al. 2019
Região Sul			
Paraná	0,31	643	Medeiros et. al. 2018 ³

¹Gestantes adolescentes, ²estudo com amostras de sangue em papel filtro, ³gestantes de alto risco.

Nota: Foram incluídos apenas estudos com testes confirmatórios para infecção pelo HTLV-1/2.

Fonte: Adaptado do Boletim Epidemiológico Vol. 51 N° 48, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2020.

Face a variação entre os dados de prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes no Brasil e a falta de informação em alguns estados, como Pernambuco, caracteriza-se um problema de saúde pública visto que a falta de notificação dos casos permite que esses números de prevalência aumentem. Com isso, fomos motivados a realizar o presente estudo que será o primeiro relato da prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes de Recife.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Estimar a prevalência e fatores associados à infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de 11 de novembro de 2022 a outubro de 2024.

3.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar a população geral da amostra quanto ao perfil sociodemográfico (idade, etnia, estado civil), socioeconômico (renda familiar, escolaridade) e comportamental (idade da primeira relação sexual, número de parceiros, dentre outros);
- ✓ Caracterizar a população de gestantes positivas da amostra quanto ao perfil sociodemográfico (idade, etnia, estado civil), socioeconômico (renda familiar, escolaridade) e comportamental (idade da primeira relação sexual, número de parceiros, dentre outros).

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo transversal analítico para estimar a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes e descrever os fatores associados.

4.2 População e Local de Estudo

Foram incluídas gestantes que realizavam as consultas regulares durante o pré-natal no ambulatório da Unidade de Assistência à Saúde da Mulher (UASM) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). O ambulatório de obstetrícia conta com sete médicos e seus respectivos residentes, enfermeiras e uma equipe multidisciplinar, que atendem de segunda, terça e quinta manhã e tarde, e quarta apenas pela manhã. Semanalmente são atendidas cerca de 60 gestantes e anualmente uma média de 720 gestantes acompanhadas no ambulatório.

4.3 Coleta, processamento dos dados e armazenamento das amostras

As gestantes eram abordadas antes das consultas, em uma sala reservada e após uma explicação sobre o projeto estas eram convidadas a participar da pesquisa. Aquelas que concordaram assinavam o TCLE (Apêndice A) e a pesquisadora realizava uma entrevista com formulário da pesquisa (Apêndice B) para obtenção dos dados sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais. Em seguida era realizada a coleta de 5 mL de sangue por punção venosa em dois tubos: um com anticoagulante e outro em tubo seco. As amostras eram transportadas devidamente acondicionadas para o Laboratório de Virologia do Instituto Keizo Asami (iLIKA-UFPE). Após processamento as amostras eram armazenadas em freezer -20°C até a realização dos testes sorológicos (ELISA) e em freezer -80°C para o teste de INNOLIA.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas todas as gestantes que iniciaram o acompanhamento do pré-natal na UASM-HC/UFPE. Foram excluídas as gestantes que tiveram tempo de moradia em Pernambuco menor que 5 anos, além daquelas que apresentaram mal-estar ou desistiram da pesquisa durante o percurso da coleta de dados ou amostra.

4.5 Cálculo da Amostra

A amostra foi calculada baseada na soroprevalência de 0,7% do anti-HTLV nas gestantes da região Nordeste relatada por Vieira et al., (2021) e obteve-se um número de 574 participantes por conveniência, cujo cálculo foi utilizando o StatCalc do programa epi info 7, considerando nível de confiança de 95%, power de 80%, ratio de 1,5 e utilizando o cálculo de Fleiss com correção. Foi obtido o N de 815 gestantes no fim desta pesquisa para a avaliação da prevalência do HTLV.

4.6 Definição das variáveis e categorização das variáveis

4.6.1 Variáveis dependentes

Positividade do anti-HTLV no ELISA e confirmada pelo INNOLIA como variável qualitativa nominal (1. Reagente / 2. Não Reagente)

4.6.2 Variáveis independentes

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS		
VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	CATEGORIZAÇÃO
SEXO	Sexo biológico. Variável nominal dicotômica (masculino/feminino).	1. Masculino 2. Feminino

MÉDIA DE IDADE	Média da idade informada pela população estudada. Variável contínua quantitativa.	-
IDADE	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sanguínea. Variável qualitativa ordinal.	<18 >18-39 40-45
ETNIA	Características declaradas pelas pessoas. Variável qualitativa nominal.	1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Amarela 5. Indígena
ESTADO CIVIL	Existência e condições da existência do indivíduo perante a lei civil, sendo referida durante aplicação do questionário. Variável qualitativa nominal.	1. Solteiro 2. Casado 3. Divorciado 4. União estável 5. Viúvo
VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS		
ANOS DE ESTUDO	Período do maior nível de ensino formal que o indivíduo declarou ter concluído, sendo referida durante a aplicação do questionário. Variável qualitativa ordinal.	1. 0 2. 1 – 8 3. 9 – 12 4. > 13
RENDA FAMILIAR	Rendimento em reais que a gestante obteve no mês anterior.	1- 0,00 2- Até 2 salários mínimos 3- De 2 a 4 salários mínimos

		4- Acima de 4 salários mínimos
VARIÁVEIS COMPORTAMENTAIS		
Uso de drogas injetáveis	Alguma vez usou drogas injetáveis. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Uso de seringa de vidro ou compartilhamento de seringa de vidro	Alguma vez usou uma seringa com o corpo de vidro. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Infecção sexualmente transmissível	Alguma vez já foi diagnosticada com uma infecção sexualmente transmissível.	1. Sim 2. Não Se 1, Qual?
Idade de primeira relação sexual	A idade que foi iniciada a vida sexual	1. <18 anos 2. >18 anos 3. Não soube informar
Possui parceiro fixo	Tem apenas um parceiro sexual fixo	1. Sim 2. Não
Uso de preservativo	Utiliza preservativos nas suas relações	1. Sim 2. Não
Com que frequência utiliza preservativos	A frequência que se usa preservativos nas relações sexuais	1. Sempre 2. Às vezes 3. Raramente
Relação com mais e um parceiro durante um mês	Alguma vez em um mês fez sexo com parceiros diferentes	1. Sim 2. Não
Fez hemodiálise	Alguma vez passou pelo procedimento de hemodiálise	1. Sim 2. Não
Recebeu transfusão sanguínea	Alguma vez recebeu bolsas de sangue	1. Sim 2. Não
Fez tratamento com produto hemoterápico	Alguma vez precisou receber algum produto do material sanguíneo	1. Sim 2. Não

	adquirido de bolsas de sangue	
Possui doença neurológica	Alguma vez foi diagnosticada com alguma doença neurológica	1. Sim 2. Não
Possui doença hematológica	Alguma vez foi diagnosticada com alguma doença hematológica	1. Sim 2. Não
História de óbito fetal	Alguma vez perdeu a gestação do feto	1. Sim 2. Não Se 1, quantos e qual trimestre
História de baixo peso ao nascer para os recém-nascidos de gestações anteriores	Alguma vez teve um recém-nascido com baixo peso	1. Sim 2. Não
História de parto prematuro nas gestações anteriores	Alguma vez teve nascimento do bebê antes da formação completa dos órgãos dele	1. Sim 2. Não
História de óbito infantil	Alguma vez teve um bebê mas depois de um tempo ele faleceu	1. Sim 2. Não
História de aleitamento	Alguma vez foi amamentada quando bebê?	1. Sim 2. Não Se 1, por quanto tempo

4.7 Teste sorológico (ELISA) para o HTLV

O teste de triagem sorológica utilizado para identificação do anti-HTLV foi o imunoenensaio enzimático (ELISA), utilizando kits comerciais (DIASORIN MUREX HTLV-1+2) , seguindo as instruções do fabricante. Esse kit comercial utiliza a avaliação de três controles, sendo um positivo e dois negativos, fazendo a média dos negativos para obter o cut-off e 92 poços de amostras disponíveis, com todos os poços já sensibilizados para o antígeno. São utilizados neste teste peptídeos sintéticos das regiões imunodominantes do ENV HTLV I e II e uma

proteína transmembrana recombinante do HTLV-II. O tempo de incubação é de 30 minutos quando colocado a amostra, 30 minutos quando adicionado o conjugado e mais 30 minutos de substrato (total de 1,5 horas) sendo a placa condicionada a uma temperatura de incubação de 37°C. Os volumes utilizados no ensaio foram: 50µl de diluente, 50µl de amostra, 50µl de conjugado, 100µl de substrato (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine-TMB), 50µl solução de parada e após a etapa de amostra+diluente é feito uma lavagem com 5 lavagens da placa e entre as etapas de conjugado e substrato outra lavagem com 5 lavagens da placa. Cada lavagem usando 500µl de tampão de lavagem.

4.8 Imunoensaio em Linha (INNOLIA)

Para as amostras positivas no ELISA, foi utilizado a metodologia do INNOLIA como teste confirmatório. O teste baseia-se na imobilização de antígenos específicos das proteínas virais do HTLV (como gp46-I, gp46-II e p19, entre outras) em linhas paralelas em uma membrana de nitrocelulose. Quando o soro ou plasma do paciente é adicionado, os anticorpos presentes na amostra ligam-se a esses antígenos específicos. Um anticorpo secundário conjugado a uma enzima é então aplicado, seguido de um substrato cromogênico. A reação enzimática gera linhas coloridas visíveis nas áreas correspondentes aos antígenos reconhecidos pelos anticorpos do paciente.

No diagnóstico do HTLV, o padrão de linhas revela a presença de anticorpos contra proteínas específicas do vírus e pode ajudar a distinguir entre HTLV-1 e HTLV-2.

Essa diferenciação é crucial, pois os dois tipos virais apresentam perfis clínicos e epidemiológicos distintos. O INNOLIA é particularmente útil em casos de resultados iniciais indeterminados ou discordantes em triagens, fornecendo maior clareza diagnóstica.

O uso do INNOLIA para o HTLV é valorizado por sua capacidade de confirmar infecções de forma altamente específica, seu formato visual de fácil interpretação e pela possibilidade de identificar simultaneamente múltiplos anticorpos.

4.9 Análise estatística

A associação entre a soropositividade para o HTLV -1/2 e os fatores de risco potenciais foi avaliada por análise univariada utilizando o teste χ^2 e o teste exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ e o intervalo de confiança de 95% foram considerados em todas as análises. Para caracterizar a amostra foi realizada a frequência das variáveis no programa Epi Info versão 7.

5. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, com o CAAE: 59054622.5.0000.5208 (ANEXO A).

6. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo (Apêndice C) que será enviado ao periódico ACTA TROPICA -Qualis A2.

6.1 ARTIGO

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 EM GESTANTES DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS(HC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), NO PERÍODO DE 2022 A 2024.

6.4 RESULTADOS

Das 815 gestantes testadas, foram identificadas 4 gestantes soropositivas, dentre elas três positivas para o HTLV-1 e uma para o HTLV-2, resultando em uma prevalência de 0,49% (4/815) (IC 95%: pelo teste de Wilson= 0,07%). Na tabela 1 é feita a categorização da população geral do estudo.

Tabela 1: Distribuição das variáveis sociodemográficas, socioeconômicas e comportamentais da população geral do estudo.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO				
Variáveis	Gestantes Soropositivas para o HTLV-1/2	Gestantes soronegativas	95% CI	Valor de <i>p</i>
Idade média 1- <=18 ; 2- 19 - 30 3- 31 - 40;4- >=41	17, 22, 33 e 39 anos	1-13 ;2-391 3-382 ;4-31	1-1,6% ; .2-47,9% 3-46,8%;4-3,8%	-
Etnia	4 Pardas	160 Brancas	1- 19,68%	0,613

1. Branca		136 pretas	2-	16,73%	
2. Preta		21 amarelas	3-	2,58%	
3. Amarela		484 pardas	4-	60,02%	
4. Parda		8 Indígenas	5-	0,98%	
5. Indígena					
Estado civil	4 Solteiras	1-390	1-	48,34%	0,368
Solteira		2-283	2-	34,72%	
Casada		3-3	3-	0,37%	
Viúva		4-19	4-	2,33%	
Divorciada		5-116	5-	14,23%	
União estável					
PERFIL SOCIOECONÔMICO					
Variáveis	Gestantes Soropositivas para o HTLV-1/2	Gestantes soronegativas	95% CI	Valor de p	
Escolaridade	2- Fundamental completo (1)	1-16	1-	1,96%	0,998
1. Analfabeto, Fundamental 1 incompleto ou primário incompleto	3- Ginásial completo (1)	2-90	2-	11,14%	
	4- Ensino médio completo (2)	3-179	3-	21,79%	
		4-438	4-	53,61%	
2. Alfabetização de adultos, Primário completo, Fundamental 1 completo ou incompleto		5-1	5-	0,12%	
		6-82	6-	10,03%	
3. Ginásial completo, colegial incompleto,		7-6	7-	0,73%	
		8-2	8-	0,12%	

fundamental 2 completo ou médio incompleto 4. Colegial completo, Superior incompleto, Médio completo, Colegial completo				
Renda 1- 0,00 2-Até 2 salários mínimos 3- De 2 a 4 salários mínimos 4- Acima de 4 salários mínimos	1-2 2-2	1-94 2-463 3-139 4-3	1-13,69% 2-81,46% 3-4,42% 4-0,43%	0,967
PERFIL COMPORTAMENTAL				
Variáveis	Gestantes Soropositivas para o HTLV-1/2	Gestantes soronegativa s	95% CI	Valor de p
Usa/Usou piercing 1-Sim 2-Não	1-1 2-3	1-194 2-621	1-23,80% 2-76,20%	0,954
Fez tatuagem	1-2 2-2	1-290 2-524	1-35,63% 2-64,37%	0,545

Idade de 1ª relação sexual 1- <18 anos 2- >18 anos 3- Não soube informar	1-4 2-1	1-538 2-260 3-18	1-65,81% 2-31,86% 3-2,21%	0,353
Uso de preservativos 1-Sim 2- Não 3-Não soube responder	1-3 2-1	1-323 2-479 3-11	1-39,68% 2-58,85% 3-1,47%	0,349
Foi aleitada 1-Sim 2-Não 3-Não soube informar	1-2 2-0 3-2	1-284 2-40 3-49	1-34,80% 2-4,90% 3-60,29%	0,766

A tabela 2 mostra o perfil sociodemográfico, socioeconômico e comportamental das gestantes soropositivas para o HTLV-1/2.

Tabela 2: Distribuição das variáveis sociodemográficas, socioeconômicas e comportamentais da população geral do estudo.

Gestante 1	Gestante 2	Gestante 3	Gestante 4
Idade: 39 anos	Idade: 33 anos	Idade: 17 anos	Idade: 22 anos
Raça: Parda	Raça: Parda	Raça: Parda	Raça: Parda
Estado Civil: Solteira	Estado Civil: Solteira	Estado Civil: Solteira	Estado Civil: Solteira
Ocupação: Dona de casa	Ocupação: Dona de casa	Ocupação: Estudante	Ocupação: Dona de casa

Residência: Lagoa de Itaenga (interior)	Residência: Timbaúba	Residência: Jardim Atlântico – Olinda	Residência: Várzea - Recife
Renda Familiar: R\$1300,00	Renda Familiar: R\$1300,00	Renda Familiar: Sem renda	Renda Familiar: Sem renda
Escolaridade: Fundamental completo 1	Escolaridade: Ensino médio completo	Escolaridade: Ginásial completo	Escolaridade: Ensino médio completo
Primeira relação sexual: Aos 15 anos	Primeira relação sexual: Aos 17 anos	Primeira relação sexual: Aos 15 anos	Primeira relação sexual: Aos 15 anos
Uso de preservativo: Não utilizado	Uso de preservativo: Utilizado	Uso de preservativo: Utilizado	Uso de preservativo: Utilizado
Histórico relevante: Uso de piercing	Histórico relevante: Tatuagem	Histórico relevante: -	Histórico relevante: Tatuagem
Aleitamento materno: Não informado	Aleitamento materno: Não informado	Aleitamento materno: Sim	Aleitamento materno: Sim
Parceiro fixo: Sim	Parceiro fixo: Sim	Parceiro fixo: Sim	Parceiro fixo: Sim

6. DISCUSSÃO

A prevalência de 0,49% de infecção por HTLV-1/2 encontrada das gestantes em Pernambuco traz a compreensão do cenário epidemiológico dessa infecção no estado e em relação ao Brasil. Essa taxa é comparável àquelas registradas em estados do Nordeste, como Ceará (0,12%) (BROUTET ET AL., 1996) e Maranhão (0,3%), mas é menor do que o estudo epidemiológico mais recente realizado na Bahia de 1,05%(2.766) (MS, 2021). Essas variações são atribuídas a fatores como diferenças socioeconômicas, acesso aos serviços de saúde, e práticas de triagem que não são padronizadas em todas as regiões. Além da metodologia utilizada nos estudos.

A identificação do HTLV-2 pela primeira vez neste estudo, em uma gestante residente no interior de Pernambuco, representa um marco epidemiológico. Este subtipo tem sido frequentemente associado a populações específicas, como indígenas na região Norte, onde Mahieux e Gessain (2011), relataram prevalência de 27,5% entre indígenas Caiapós, sugerindo um padrão de circulação epidemiológica deste subtipo. Nosso achado amplia a compreensão da distribuição geográfica do HTLV-2 no país em populações não indígenas.

As gestantes soropositivas analisadas apresentaram faixa etária entre 17 e 39 anos, todas autodeclaradas pardas, predominantemente donas de casa e com baixa renda familiar, variando entre ausência de renda e até R\$ 1.300,00. Esses perfis alinham-se a estudos anteriores que indicam maior prevalência de HTLV-1/2 em populações economicamente vulneráveis, com menor escolaridade e acesso limitado a serviços de saúde (Carneiro-Proietti et al., 2014). A associação de baixa renda familiar e ausência de emprego formal em três das gestantes sugere o impacto da vulnerabilidade socioeconômica como um ponto relevante para a disseminação do vírus.

Nossos dados corroboram com o estudo de Moura, Mello, & Correia, (2015) que mostraram prevalência do HTLV-1/2 em mulheres adultas, com idades entre 20 e 40 anos, e raça parda sendo este o perfil predominante tanto em Pernambuco quanto em Alagoas.

A idade precoce da primeira relação sexual, relatada por três das gestantes (15 anos), é um fator que pode estar ligado à maior exposição ao HTLV. Embora todas as gestantes relatem parceiros fixos, o não uso frequente de preservativos — relatada por uma das participantes — reforça o papel da transmissão sexual como uma das principais vias de disseminação do vírus. Estudos como o de Poiesz et al. (2013) indicam que o uso não regular de preservativos é um fator de risco significativo para o HTLV.

Em relação a prática de aleitamento materno apenas duas das gestantes relataram terem sido amamentadas e as outras duas não sabiam ou não se lembravam. Esse dado sobre o aleitamento é particularmente relevante, uma vez que a transmissão do HTLV-1 ocorre predominantemente por meio desta via. A substituição do leite materno por fórmulas infantis, conforme preconizado por protocolos internacionais, deve ser enfatizada como medida preventiva em gestantes diagnosticadas no pré-natal (Hlela & Shepperd, 2013).

Recentemente, foi emitida uma portaria SECTICS/MS nº 13 dia 03/04/2024 que torna pública a decisão de incorporação no SUS exame para detecção pré-natal do vírus T linfotrópico HTLV-1/2 em gestantes (Anexo B). A implementação do teste como rotina no pré-natal reforça a necessidade de estudos epidemiológicos, como este estudo realizado em gestantes de Pernambuco, para compreender melhor a distribuição e o impacto da infecção pelo HTLV-1/2.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de 0,49% de infecção por HTLV-1/2 em gestantes de Pernambuco, relatada neste estudo, representa um marco significativo na compreensão da epidemiologia dessa infecção no estado e sua relação com dados nacionais.

Este é o primeiro relato de detecção da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes no estado de Pernambuco, destacando a importância de monitoramento contínuo e a inclusão dessa triagem em políticas públicas de saúde.

CONSIDERAÇÕES

Este estudo contribui para preencher lacunas de informação e poderá subsidiar políticas públicas voltadas à saúde materno-infantil e ao controle do HTLV-1/2 em Pernambuco.

9. REFERÊNCIAS

ALARCÓN VILLAVERDE, J.; ROMANÍ ROMANÍ, F.; MONTANO TORRES, S. et al. Vertical transmission of HTLV-1 in Peru. **Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica**, Lima, v. 28, n. 1, 2011.

ALMEIDA, M., et al. (2022). "Evaluation of PCR in detecting HTLV in endemic regions: Sensitivity, specificity, and comparison with serological methods." **Journal of Virological Methods**, 298, 113347.

AOYAMA, Y., et al. (2021). "The effectiveness of line immunoassay for HTLV detection and its implementation in large-scale screening." **Journal of Virological Methods**. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.113895>

BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Infecção pelo HTLV: uma visão geral. Campo Grande, **MS**, 2021.

BANGHAM, C. R. M., & Ratner, L. (2021). *HTLV-1 and HTLV-2 Human T-cell Lymphotropic Viruses*. **Nature Reviews Microbiology**, 19, 263–278. doi:10.1038/s41579-021-00513-0

BAZARBACHI, H., et al. "Advances in the Treatment of HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia." **Current Opinion in Virology**, 2023. DOI: 10.1016/j.coviro.2022.101289.

BEZERRA CA, Cardoso TM, Giudice A, Porto AF, Santos SB, Carvalho EM, Bacellar O. Evaluation of the microbicidal activity and cytokines/chemokines profile released by neutrophils from HTLV-1-infected individuals. **Scand J Immunol**. 2011 Sep;74(3):310-317. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02579.x. PMID: 21595736; PMCID: PMC3153872.

BOA-SORTE N, et. al. . Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: Prevalence, accuracy and operational aspects. **Brazilian J Infect Dis.** 2014;18: 618–624. doi:10.1016/j.bjid.2014.05.009.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO , Vol. 51 Nº 48, Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, **Ministério da Saúde**, 2020.

BROUTET, et. al. . Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. **Int J STD AIDS.** 1996;7: 365–369. doi:10.1258/0956462961918103.

CABRAL, F. A. B. Evaluation of HTLV-1 plasmatic viral load in asymptomatic and HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) individuals. 2010. 60 p. Master thesis (Microbiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-06102010-171847/publico/FabioAparecidoBarbosaCabral_Mestrado.pdf> . Acesso em: Out. 2024.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F., Ribas, J. G. R., Catalan-Soares, B. C., Martins, M. L., Brito-Melo, G. E. A., Martins-Filho, O. A., Pinheiro, S. R., Araújo, A. de Q.-C., Galvão-Castro, B., Oliveira, M. S. P. de ., Guedes, A. C., & Proietti, F. A. (2002). Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, 35(5), 499–508. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000500013>.

CATALAN-SOARES, Bernadette Corrêa, Proietti, Fernando Augusto e Carneiro-Proietti, Anna Bárbara de Freitas. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2001, v. 4, n. 2 [Acessado 20 Outubro 2023] , pp. 81-95.

CATALAN-SOARES, B., Carneiro-Proietti, A. B. de F., & Proietti, F. A.. (2005). Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos De Saúde Pública**, 21(3), 926–931. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300027>.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). "HTLV-1/2 Infection." *Testing for HTLV*. Disponível em: [CDC](https://www.cdc.gov/hiv/resources/qa/hiv/htlv-testing.html)

DAL FABRO MMFJ, Cunha RV da, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GMB de, et al.. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop** [Internet]. 2008Mar;41(2):148–51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000200003>

GALLO, R. C., Willems, L., Hasegawa, H., & Tagaya, Y. (2021). Molecular mechanisms of HTLV-1 and HTLV-2 pathogenesis. **Retrovirology**, 18, 5. doi:10.1186/s12977-021-00566-1

GESSAIN, A. *et al* Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. **J Virol**, v. 66, n. 4, p. 2288-95, 1992.

GESSAIN A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Front Microbiol**. 2012 Nov 15;3:388.

GOTO K., Sato K., Kurita M., Masuhara N., Iijima Y., Saeki K., et al. (1997). Serologic survey for HTLV-I in Kanagawa Prefecture. **Tokai J. Exp. Clin. Med.** 22, 7–8.

GONZÁLEZ, F., et al. (2017). "Transmission of HTLV-1 through breastfeeding: evidence and implications for public health." **AIDS Research and Human Retroviruses**.

GUERRA AB, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. **BMC Pregnancy and Childbirth**; 2018;18: 1–7. doi:10.1186/s12884-018-1753-x.

ITABASHI, Kazuo; MIYAZAWA, Tokuo; UCHIMARU, Kaoru, How Can We Prevent Mother-to-Child Transmission of HTLV-1?, **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 6961, 2023.

KALYANARAMAN VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**. 1982 Nov 5;218(4572):571-3. doi: 10.1126/science.6981847. PMID: 6981847.

KLEINE NETO, W., Sanabani, S. S., Jamal, L. F., & Sabino, E. C.. (2009). Prevalência, fatores de risco e caracterização genética dos vírus linfotrópico de células T humana tipo 1 e 2 em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 nas Cidades de Ribeirão Preto e São Paulo. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, 42(3), 264–270. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000300006>

KROON, E.G.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. **Cadernos Hemominas**. Vírus linfotrópico de células T humanas Tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) – histórico, 46 estruturas e ciclo de multiplicação viral., ed. 4, Belo Horizonte: **Fundação Hemominas**, cap. 1, p. 11-20, 2006.

LI H-C, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, Hisada M (2004) Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. **Journal of Infectious Diseases** 190:1275–1278.

LIMA, M. A. (2012). *HTLV Type I and Type II*. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. Recuperado de <https://rarediseases.org/rare-diseases/htlv-type-i-and-type-ii/>

LOPES, Bruna Pedrosa Tamegão. Avaliação dos fatores de risco associados à transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2, em doadores de sangue, na cidade de Belém do Pará. 2006. 105 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Centro de Ciências Biológicas, Belém, 2006. **Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários**. Acesso: Out 2023.

MACHADO, A. S., Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2, **Rev. bras. alerg. imunopatol.** 2003; 26(4):159-167, 2003.

MACHADO FILHO, A. C., Sardinha, J. F. J., Ponte, R. L., Costa, E. P. da ., da Silva, S. S., & Martinez-Espinosa, F. E.. (2010). Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. **Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia**, 32(4), 176–183. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000400005>.

MAEHAMA T. , 2004. Human T cell leukemia virus-1 in pregnancy. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, 87(3), 247–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.07.024>.

MALDONADO, Aglin & Oliveira, Danielle & Ferrando, Thanner & Santos, Marlene & Piffer, Douglas. (2024). Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV): uma revisão sistemática da literatura. **Observatório de la economía latinoamericana**. 22. e4670. 10.55905/oelv22n5-101.

MARTINEZ, M. P., Al-Saleem, J., Green, P. L. (2019). "Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2 retroviruses and their impact on host immunity and pathogenesis." *Viruses*, 11(8), 719. doi:10.3390/v11080719

MELLO MAG, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Viol J. BioMed Central*; 2014;11: 28. doi:10.1186/1743-422X-11-28.

MENDES, Maria de Fátima Castro et al. Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 51, n. 2, p. 637-645, 2020.

MONTANHEIRO, P. Quantificação da Carga Proviral (DNA e RNA) do HTLV-1 pela PCR em Tempo Real e Comparação do Perfil de Citocinas entre ELISA e PCR em Tempo Real. 2007. Tese (Doutorado em Microbiologia) – *Instituto de Ciências Biomédicas*, USP, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-31012008-122000/publico/PatriciaAparecidaMontanheiro_Doutorado.pdf> . Acesso em: Out 2023.

MORAIS, M. P. E. GATO, C. M. MACIEL, L. A. LALWANI, P. COSTA, C. A. & LALWANI, J. D. B. (2017). Prevalence of Human T-lymphotropic vírus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.59.0.1590/S1678-9946201759080.

MOURA AA, Mello MJG de, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *Int J Infect Dis*. 2015;39: 10–15. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.022.

NISHIJIMA, Takeshi *et al*, Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan, *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, p. 15–16, 2019.

PAIVA, Arthur Maia et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. **Scientific reports**, v. 8, p. artigo 7742 (6), 2018 . Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>> . Acesso em: Set. 2023.

POIESZ BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, 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: 7415-9.

RIBEIRO, M. C., et al. (2021). "Evaluation of PCR as a diagnostic tool for HTLV in endemic regions." **Journal of Clinical Virology**, 135, 104728.

RODRIGUES, S. O & MARTINS, M. A., Importância da Infecção Pelo Vírus Linfotrófico–T Humano Tipo 1 (Htlv-1), Síndromes Clínicas Associadas e Transmissão Vertical. **Revista de Patologia Tropical**, Vol. 36 (1): 17-34. jan.-abr. 2007.

ROSADAS, Carolina; TAYLOR, Graham P. Mother-to-child HTLV-1 transmission: unmet research needs. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 999, 2019.

ROSADAS, C. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis: infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online]. 2021, v. 30, n. spe1 , e2020605. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-497420200006000015.esp1>> . Acesso em: 20 Out 2023.

SAITO, M., et al. (2019). "Prevention of mother-to-child transmission of HTLV-1 in Japan." **Emerging Infectious Diseases**, 25(7), 1324-1331.

SANTOS, F. L. N. e L., Mendonça, F. W. de . Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** [online]. 2005, v. 41, n. 2 , pp. 105-116. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000200008>> . Acesso em: Out. 2023.

SILVA FILHO, E. G., Dias, A. L., Cavalcante, K. S., & Sousa, M. S. (2023). New Perspectives about Drug Candidates Targeting HTLV-1 and Related Diseases. **Pharmaceuticals**, 16(11), 1546. <https://doi.org/10.3390/ph16111546>

SONG, K. J. et al Sequence and phylogenetic analyses of human T cell lymphotropic virus type I from a Brazilian woman with adult T cell leukemia: comparison with virus strains from South America and the Caribbean basin. **Am J Trop Med Hyg**, v. 52, n. 1, p. 101-8, 1995.

TAKAHASHI, M., et al. (2020). "Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting." **Retrovirology**. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0472-8>

TAKAHASHI, M., et al. (2020). "Rapid and Sensitive Qualitative Duplex Real-Time PCR Method for Discriminatory and Confirmatory Diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 Infections: Brazilian Multicentric Study." **Journal of Clinical Microbiology**, 58(5), e02062-19.

TEZUKA, Kenta *et al*, HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women, **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 11, p. 6171–6186, 2020.

VIEIRA, Bruna Angelo et al. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.

WOLFE, N. D. et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 102, p. 7994-7999, 2005.

YANG, H., et al. (2021). "Evaluation of a line immunoassay for detecting HTLV-I/II infection in endemic and non-endemic areas." *Journal of Clinical Virology*. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104562>

YOSHIDA, M., et al. (2021). "Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) epidemiology and impact of ethnic diversity in transmission." *Emerging Infectious Diseases*, 27(4), 1081-1091.

MARTIN JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses*. 2016; 8(2):31. <https://doi.org/10.3390/v8020031>

NOSAKA, K., et al. (2021). "Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): Molecular biology and oncogenesis." *Cancers*, 13(19), 4748.

OLIVEIRA, M. F., et al. (2022). "Prevention of mother-to-child transmission of HTLV-1 in endemic areas: Current strategies and perspectives." *Journal of Infectious Diseases*, 225(Supplement_1), S76-S84.

GESSAIN, A., & CASSAR, O. (2020). "Epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases." *Frontiers in Microbiology*, 11, 1398.

VERDONCK, K., et al. (2007). "Human T-lymphotropic virus 1: Recent knowledge about an ancient infection." *The Lancet Infectious Diseases*, 7(4), 266–281.

10. APÊNDICES

APÊNDICE A- Formulário da pesquisa

DADOS INDIVIDUAIS	
Data da entrevista <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Registro do paciente <input type="text"/> <input type="text"/>
1. Identificação do paciente na pesquisa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	2. Data de nascimento <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Nome do paciente na pesquisa _____ —	4. Endereço _____
DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	
5. Qual a sua raça? 01. Branca 02. Preta 03. Amarela 04. Parda 05. Indígena	<input type="text"/> <input type="text"/>
6. Em que você trabalha ou trabalhou nos últimos 6 meses? _____	7. Qual o seu rendimento em Reais no mês passado? 1- Tem 0- Não Tem <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Qual é o seu grau de formação escolar? 01. Analfabeto, fundamental 1 incompleto ou primário incompleto 02. Alfabetização de adultos, Primário completo, fundamental 1 Completo ou Fundamental 2 Incompleto 03. Ginásial completo, Colegial incompleto Fundamental 2 Completo ou Médio Incompleto 04. Colegial completo, Superior incompleto, Médio Completo ou Colegial Completo	05. Pré-vestibular 06. Superior – Graduação 07. Mestrado 08. Doutorado 09. Pós-doutorado 10. Não concluiu nenhum curso <input type="text"/> <input type="text"/>

DADOS COMPORTAMENTAIS E CLÍNICOS	
<p>9. Já tomou injeção com seringa de vidro ou compartilhou seringa ou agulha?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>	<p>10. Você já usou ou experimentou drogas injetáveis?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>11. Com qual idade teve a primeira relação sexual?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>12. Costuma usar preservativos</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>13. Com que frequência?</p> <p>1. Sempre 2. Às vezes 3. Raramente <input type="checkbox"/></p>	<p>14. Você possui parceiro fixo?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>15. Já teve relação com duas pessoas ou mais?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>	<p>16. Já recebeu alguma transfusão de sangue?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>17. Já fez tratamento com produtos hemoterápicos?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>	<p>18. Possui doença hematológica ?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>19. Infecção por sífilis, HIV, HBV e/ou HCV laboratorialmente confirmada?</p> <p>1. Sífilis 2. HIV 3. HBV 4. HCV <input type="checkbox"/></p>	<p>20. História de infecção por covid-19?</p> <p>1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/></p>

<p>21. Tomou vacina contra a covid-19? Ou seja, esquema vacinal completo?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>	<p>22. Já recebeu algum transplante de órgão ou tecido?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>
<p>23. História de óbito fetal?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>	<p>24. História de baixo peso ao nascer para os recém-nascidos de gestações anteriores?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>
<p>25. História de parto prematuro em alguma gestação anterior?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>	<p>26. História de óbito infantil?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>
<p>27. Faz Hemodiálise?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>	<p>28. Possui alguma doença neurológica?</p> <p>1. Sim 2.Não <input type="checkbox"/></p>

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- TCLE (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos a Senhora para participar como voluntária da pesquisa “Aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes”, que está sob a responsabilidade da Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal, com endereço: Av. Prof. Moraes Rego - Cidade Universitária, LIKA-UFPE, Setor de Virologia, Recife - PE. cep: 50710-030/ Telefone (81) 985222298 E-mail: gabriela.raguiar@ufpe.br; e está sob orientação da Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho. Telefones para contato: 81 2126-8586, email: rcoelholika@gmail.com.

Caso este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

O objetivo desta pesquisa é descrever os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes. Para isso, serão convidadas as participantes por conveniência (demanda espontânea), onde as que aceitarem participar da pesquisa participarão de uma entrevista de modo individual. Poderá surgir o risco de constrangimento durante a entrevista, mas este risco será minimizado através de um adequado aconselhamento e conversa amigável, lembrando sempre que a participação é voluntária e toda a informação dada será confidencial. Após a entrevista, será realizada a coleta de duas amostras de 5 mL de sangue de uma veia. Serão utilizados materiais novos, estéreis e descartáveis na coleta de sangue, o que diminuirá o risco de contaminação e seguindo todos os protocolos de higiene e segurança. Poderá, eventualmente, surgir hematomas ou o local onde for puncionada a veia ficar arroxado, mas os profissionais de coleta são experientes e tomarão os devidos cuidados para diminuir o risco de que o local fique arroxado e/ou dolorido.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação. Os dados coletados nesta pesquisa, através do questionário aplicado pelo pesquisador, ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade dos pesquisadores, no endereço, acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, que fica na Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, 3º andar do antigo curso médico, das 7h às 12h.

Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Prevalência e fatores de risco da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes”, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ao meu procedimento ou atendimentos nesta unidade de saúde.

Local e data _____

Assinatura da participante: _____

*Impressão
digital
(opcional)*

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar. (2 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:
Documento:	Documento:

APÊNDICE C – Artigo

PREVALENCE OF HTLV-1/2 INFECTION IN PREGNANT WOMEN OF HOSPITAL DAS CLÍNICAS (HC) OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF PERNAMBUCO (UFPE) FROM 2022 TO 2024

Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal^{1,2}; Gabriel Galindo Cunha^{1,2}; Ana Eliza Vargas Eskinazi Sant'Anna²; Elisa de Almeida N. Azevedo³; Clarice Neuenschwandwer Lins de Moraes³; Maria Rosângela Cunha Duarte Côelho^{1,2,4}

1. Postgraduate in Tropical Medicine, Federal University of Pernambuco, Pernambuco, Brazil.

2. Laboratory of Virology – Institut Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco.

3. Virology and Experimental Therapy – Institut Aggeu Magalhães-FIOCRUZ-PE

4. Departamento de Fisiologia E Farmacologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brazil

Correspondig Autor

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
rcoelholika@gmail.com

Av. Prof. Moraes Rego, S/N. Cidade Universitária, 50,
Recife, Pernambuco 670-901, Brazil

1. INTRODUCTION

Human T-lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus that infects T cells and can cause serious diseases such as adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). HTLV infection is often asymptomatic, and transmission can occur sexually, vertically (mainly through breastfeeding), and through blood, especially due to syringe sharing among drug users (VIEIRA, BA et al., 2021). With Brazil's Ministry of Health Ordinance No. 13 of April 3, 2024 (M.S, 2024), the incorporation into the Unified Health System (SUS) of prenatal screening for HTLV-1/2 infection in pregnant women was approved, and technical areas have a deadline of 180 days to implement this service in the SUS.

According to studies, prevalence rates in Brazil vary considerably: from 0% (674) in Amazonas to 1.05% (2766) in Bahia. In the Northeast, this variation shows, for example, in Ceará, an HTLV-1 prevalence of 0.12% among 814 pregnant women (BROUTET ET AL., 1996); in Alagoas, 0.2% (54,813) (MOURA AA, 2015); in Bahia, the prevalence ranges from 0.14% (692) to 1.05% (2,766) (BOA-SORTE et al. 2014; MELLO et al. 2014). These variations are attributed to factors such as socioeconomic differences, access to health services, and screening practices that are not standardized in all regions. Given the lack of data on HTLV-1/2 in Pernambuco, we were motivated to conduct this study to estimate the prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women attending the Women's Health Care Unit (UASM) of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC/UFPE) and to investigate the factors associated with the infection.

2. METHODOLOGY

2.1 Study Design, Location, and Population

This is an analytical cross-sectional study involving 815 pregnant women aged 14 to 46 years, who received prenatal care at the UASM/HC-UFPE from November 11, 2022, to October 2024. Pregnant women who had resided in Pernambuco for less than five years were excluded from the study.

After signing the Informed Consent Form (ICF), the pregnant women underwent a structured interview to collect sociodemographic, economic, and behavioral data. Blood samples were collected in two 5 mL tubes (with and without anticoagulant) and sent to the Virology Laboratory of the Keizo Asami Institute of Immunopathology (iLIKA-UFPE).

Detection of anti-HTLV-1/2 infection was performed using an immunoenzymatic method (ELISA), which evaluates the structural proteins of both HTLV-1 and HTLV-2. The ELISA test (Murex, DIASORIN HTLV I+II kit) was used, and reactive and/or indeterminate samples were confirmed by INNOLIA.

The research project was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of the UFPE Health Sciences Center, under CAAE: 59054622.5.0000.5208 (ANNEX A).

2.2 Sample

The sample size was calculated based on a reported 0.7% seroprevalence of anti-HTLV among pregnant women in the Northeast region (Vieira et al., 2021). A total of 574 participants were obtained by convenience sampling, using the

StatCalc feature of the Epi Info 7 program, considering a 95% confidence level, 80% power, a ratio of 1.5, and applying Fleiss's calculation with continuity correction.

2.3 Statistical Analysis

The association between HTLV seropositivity and potential risk factors was evaluated through univariate analysis using the χ^2 test and Fisher's exact test. A p-value < 0.05 and a 95% confidence interval were considered in all analyses. Descriptive analyses were performed using Epi Info version 7.

3. RESULTS

Of the 815 pregnant women tested, 4 were identified as seropositive, three of whom were positive for HTLV-1 and one for HTLV-2, resulting in a prevalence of 0.49% (4/815) (95% CI according to the Wilson test = 0.07%). Table 1 presents the categorization of the general study population.

Table 1: Univariate Analysis of Sociodemographic, Socioeconomic, and Behavioral Factors of the General Study Population.

Sociodemographic Profile				
Variables	Seropositive Pregnant Women for HTLV-1/2	Seronegative Pregnant Women	95% CI	p-value
Mean age	17, 22, 33 e 39 years	1-13	1-1,6%	-
1- <=18		2-391	2-47,9%	
2- 19 - 30		3-382	3-46,8%	
3- 31 - 40		4-31	4-3,8%	
4- >=41				
Race	4 Mixed Race	160 White	1-19,68%	0,613
1.White		136 Black		

2.Black		21 Asian	2-16,73%	
3.Asian		484 Mixed race	3-2,58%	
4.Mixed race		8 Indigenous	4-60,02%	
5.Indigenous			5-0,98%	
Marital Status	4 Singles	1-390	1-48,34%	0,368
1.Single		2-283	2-34,72%	
2.Married		3-3	3-0,37%	
3.Widowed		4-19	4-2,33%	
4.Divorced		5-116	5-14,23%	
5.Common-law union				
Socioeconomic Profile				
Variables	Seropositive Pregnant Women for HTLV-1/2	Seronegative Pregnant Women	95% CI	p-value
Education Level	2- 1	1-16	1. 1, 96%	0,998
1. Illiterate, Incomplete Primary Education, or Incomplete Elementary School (Grades 1–4)	3-1	2-90	2. 1 1,14%	
	4-2	3-179	3. 2 1,79%	
2. Adult Literacy Program, Complete Primary Education, Complete Elementary School (Grades 1–4), or		4-438	4. 5 3,61%	
		5-1	5. 0, 12%	
		6-82	6. 1 0,03%	
		7-6		
		8-2		

Incomplete Middle School			7. 0, 73%	
3. Complete Middle School, Incomplete High School, or Complete Elementary School (Grades 5–8)			8. 0, 12%	
4. Complete High School, Incomplete Higher Education, or Complete Secondary Education				
Income	1-2	1-94	1- 13,69%	0,967
1. 0.00	2-2	2-463	2- 81,46%	
2. Up to 2 minimum wages		3-139	3-4,42%	
3. From 2 to 4 minimum wages		4-3	4-0,43%	
4. Above 4 minimum wages				
Behavioral Profile				
Variables	Seropositive Pregnant Women for HTLV-1/2	Seronegative Pregnant Women	95% CI	p-value
Wears/Wore a Piercing	1-1	1-194	1- 23,80%	0,954
1. Yes	2-3	2-621	2- 76,20%	
2. No				
Has a Tattoo	1-2	1-290	1- 35,63%	0,545
1. Yes	2-2	2-524		

2. No			2- 64,37%	
Age at First Sexual Intercourse	1-4	1-538	1- 65,81%	0,353
1. <18 years		2-260	2- 31,86%	
2. >18 years		3-18	3-2,21%	
3. Unable to inform				
Use of Condoms	1-3	1-323	1- 39,68%	0,349
1. Yes	2-1	2-479	2- 58,85%	
2. No		3-11	3-1,47%	
3. Unable to respond				
Was Breastfed	1-2	1-284	1- 34,80%	0,766
1. Yes	2-0	2-40	2-4,90%	
2. No	3-2	3-49	3- 60,29%	
3. Unable to inform				

Although the overall prevalence is low, this finding reinforces the importance of including HTLV screening in at-risk populations to prevent vertical transmission.

4. DISCUSSION

The prevalence of HTLV-1/2 infection in pregnant women in Pernambuco, found to be 0.49%, provides an insight into the epidemiological landscape of this infection in the state and its relation to national data. This rate is comparable to those found in other Northeastern states, such as Ceará (0.12%) (Brottet et al., 1996) and Maranhão (0.3%), but lower than the more recent study in Bahia with 1.05% (MS, 2021). These variations are attributed to factors such as socioeconomic differences, access to healthcare services, and inconsistent

screening practices across regions. Furthermore, the methodology used in each study contributes to these differences.

The identification of HTLV-2 for the first time in this study in a pregnant woman from rural Pernambuco represents an important epidemiological milestone. This subtype has been frequently associated with specific populations, such as indigenous groups in the Northern region, where Mahieux and Gessain (2011) reported a prevalence of 27.5% among the Caiapó indigenous group, indicating a geographic distribution pattern for this subtype. Our finding expands the understanding of HTLV-2's geographic spread in non-indigenous populations.

The seropositive pregnant women analyzed were between 17 and 39 years old, all self-identified as brown, mostly housewives, with low family income ranging from no income to R\$1,300. These profiles align with previous studies indicating a higher prevalence of HTLV-1/2 among economically vulnerable populations with lower education levels and limited access to healthcare services (Carneiro-Proietti et al., 2014). The correlation between low family income and unemployment in three of the women suggests that socioeconomic vulnerability plays a key role in the spread of the virus.

Our data corroborate findings from Moura, Mello, & Correia (2015), which showed a prevalence of HTLV-1/2 in adult women between 20 and 40 years old, with brown skin being the predominant profile in both Pernambuco and Alagoas.

The early age of first sexual intercourse, reported by three of the pregnant women (15 years), may be linked to greater exposure to HTLV. Although all women reported stable partners, inconsistent condom use—reported by one participant—reinforces the role of sexual transmission as a primary route of infection. Studies like those of Poiesz et al. (2013) suggest that irregular condom use is a significant risk factor for HTLV transmission.

Regarding breastfeeding, only two of the pregnant women reported being breastfed, while the others did not know or did not remember. This data is particularly relevant because HTLV-1 is predominantly transmitted through breastfeeding. The replacement of breast milk with infant formulas, as recommended by international protocols, should be emphasized as a preventive measure in pregnant women diagnosed during prenatal care (Hlela & Shepperd, 2013).

Recently, Ordinance SECTICS/MS No. 13 of April 3, 2024, was issued, making the incorporation of HTLV-1/2 screening in prenatal care part of the national health system (SUS). The implementation of this test as part of routine prenatal care underscores the need for epidemiological studies like this one conducted in Pernambuco to better understand the distribution and impact of HTLV-1/2 infection.

5. CONCLUSION

The 0.49% prevalence of HTLV-1/2 infection in pregnant women in Pernambuco, reported in this study, represents a significant milestone in understanding the epidemiology of this infection in the state and its relationship with national data.

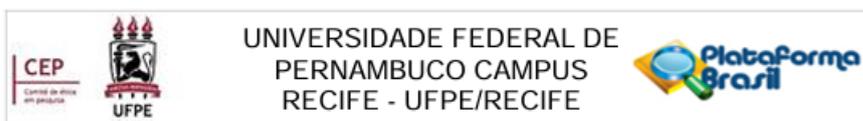
This is the first report of HTLV-2 detection in pregnant women in the state of Pernambuco, highlighting the importance of continuous monitoring and the inclusion of this screening in public health policies.

CONSIDERATIONS

This study contributes to filling knowledge gaps and may support public health policies aimed at maternal and child health and the control of HTLV-1/2 in Pernambuco.

11. ANEXOS

ANEXO A- COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes

Pesquisador: GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 59054622.5.0000.5208

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.837.417

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda ao projeto original UFPE). A justificativa dessas alterações foi que o projeto acima citado passou do pesquisador Gabriel Galindo Cunha para a pesquisadora Gabriela Rodrigues de Aguiar Leal, deixando de ser um projeto de doutorado e passando a ser o projeto de mestrado da pesquisadora citada.

Trata-se de um estudo analítico transversal para estimar a soroprevalência e descrever os fatores de risco sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais associados à infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes, acompanhadas na Unidade de Assistência à Saúde da Mulher (UASM) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), no período de 2022 a 2025.

Objetivo Secundário:

- Estimar a prevalência da infecção por HTLV-1/2, os tipos virais e os genótipos circulantes na população;
- Descrever o perfil sociodemográfico (idade, sexo, escolaridade, renda familiar, estado civil, dentre outros);
- Descrever o perfil comportamental (relacionados ao comportamento sexual, a possíveis vias

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br

Continuação do Parecer: 6.837.417

de transmissão parenterais, histórico de HTLV familiar,

histórico de doenças neurológicas e/ou complicações fetais, histórico de co-infecções, histórico de amamentação e transplante-Realizar nas gestantes com positividade para o HTLV, uma análise clínica durante todo o período da gestação;

-Verificar a associação da carga proviral, quadro clínico e genótipo com a positividade para o HTLV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Poderá surgir o risco do surgimento de hematomas ou o local onde for puncionada a veia ficar arroxeadado, mas os profissionais de coleta são experientes e tomarão os devidos cuidados para diminuir o risco de que o local fique arroxeadado e/ou dolorido. Serão tomadas todas as precauções frente as medidas de biossegurança e cuidados sanitários para a Covid 19; Poderá surgir o risco de constrangimento durante a entrevista, mas este risco será minimizado através de um adequado aconselhamento e conversa amigável, lembrando sempre que a participação é voluntária e toda a informação dada será confidencial; Em relação as questões sexuais , para minimizar o constrangimento será pedido à participante que responda ela mesma o questionário e não através da entrevista, além disso antes de responder será feito uma conversa amigável explicando os motivos das perguntas.

Benefícios:

As gestantes que desejarem participar da pesquisa estarão diretamente sendo beneficiados por fazerem um exame sorológico do HTLV para saber se possuem, exame que não é realizado na rede pública, nem privada rotineiramente em gestantes. Além disto, estarão ajudando indiretamente no avanço dos conhecimentos epidemiológicos do HTLV em Pernambuco e no Brasil, que poderão ajudar futuras pesquisas para este problema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto traz um tema de grande importância ao investigar a prevalência da infecção pelo HTLV que pode ter um curso silêncio, sendo subnotificada, além disso apontará como perspectivas os índices de infecção pós-natal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ADEQUADOS:

FOLHA DE ROSTO

CARTA DE ANUÊNCIA

CURRÍCULOS LATTES DE TODOS OS PESQUISADORES

Endereço: Av. das Engenharias, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br

Continuação do Parecer: 6.837.417

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE
DECLARAÇÃO DE VÍNCULO COM O CURSO
TCLE maiores de 18 anos
TCLE para pais/responsáveis
TALE

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2221918_E1.pdf	18/05/2024 12:40:08		Aceito
Outros	GABRIELA_CARTA_ANUENCIA_assinado.pdf	18/05/2024 12:39:34	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	Curriculo_Gabriela_Rodrigues_de_Aguiar_Leal.pdf	26/04/2024 16:51:35	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Artur_Fernando_Soares_da_Silva.pdf	26/04/2024 16:49:40	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	Curriculo_Ana_Eliza_Vargas_Eskinazi.pdf	26/04/2024 16:48:56	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Gabriela_Aguiar.pdf	26/04/2024 16:45:06	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Ambulatorio_PreNatal.pdf	26/04/2024 16:43:51	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	CARTA_DE_JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA.pdf	26/04/2024 16:38:01	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_ASSENT_MENORES_18.pdf	26/04/2024 16:31:25	GABRIELA RODRIGUES DE	Aceito

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br

Continuação do Parecer: 6.837.417

Justificativa de Ausência	TCLE_ASSENT_MENORES_18.pdf	26/04/2024 16:31:25	AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MAIOR_18.pdf	26/04/2024 16:30:59	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	26/04/2024 16:08:50	GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Yan_Charles.pdf	26/05/2022 11:17:55	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Vitoria_Maria.pdf	26/05/2022 11:17:38	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Maria_Rosangela.pdf	26/05/2022 11:17:11	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Gabriel_Galindo_Cunha.pdf	26/05/2022 11:15:36	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Jose_Humberto.pdf	26/05/2022 11:15:15	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado.pdf	16/05/2022 01:45:04	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 21 de Maio de 2024

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br

ANEXO B

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

PORTARIA SECTICS/MS Nº 13, DE 3 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes.

Ref.: 25000.081124/2022-22.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA