



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR LEAL

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DO HTLV-1/2 EM
GESTANTES NO PERÍODO DE 2016 A 2022: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Recife
2022

GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR LEAL

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DO HTLV-1/2 EM
GESTANTES NO PERÍODO DE 2016 A 2022: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a Dr^a M^a Rosângela Cunha Duarte Coêlho.

Coorientador: Me. Gabriel Galindo Cunha

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do
SIB/UFPE

Leal, Gabriela Rodrigues de Aguiar.

Prevalência e fatores de risco do HTLV-1/2 em gestantes no
período de 2016 a 2022: uma revisão da literatura / Gabriela Rodrigues
de Aguiar Leal. -Recife, 2022.

50 : il., tab.

Orientador(a): Maria Rosângela Cunha Duarte
Coôorientador(a): Gabriel Galindo Cunha

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

Inclui referências, apêndices, anexos.

GABRIELA RODRIGUES DE AGUIAR LEAL

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DO HTLV-1/2 EM
GESTANTES NO PERÍODO DE 2016 A 2022: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Me. Yan Charles
ILIKA-UFPE

Dr. Kledoaldo Oliveira de Lima
HC-UFPE

Dedico este trabalho a Deus, meus pais, principalmente minha mãe por ser um exemplo de força no mundo acadêmico. Dedico ao meu marido por ser meu porto seguro nas atribuições.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho por tanta paciência e empenho para trabalhar comigo, além da disposição de tempo e por ser tão prestativa em ensinar a linguagem científica, a senhora, professora, minha gratidão.

Agradeço também ao meu co-orientador Gabriel Galindo Cunha, meu xará e apaziguador dos surtos de final de semestre, sempre me corrigindo, ajudando da melhor forma e acreditando em mim, obrigada Gab.

Agradeço a todos do iLIKA que me acompanharam nessa jornada, especialmente no Setor de Virologia, assim como minha gratidão aos programas de pesquisa como o CNPq e a PROPESQI que incentivam jovens cientistas como eu, a não desistirem de seus sonhos.

Agradeço a Luan, Luana, Yan, Vitória, Alberto e todos que estiveram comigo nessa caminhada dentro do laboratório, vocês tornaram o peso mais leve e a forma de aprendizado mais fácil e tranquila.

Gostaria de agradecer também algumas pessoas que contribuíram para que eu não desistisse e sempre continuasse essa jornada, minha mãe Simone pelos apertados de carona, por investir na minha educação e acreditar em mim. Ao meu marido Deric por ser compreensivo comigo por ser o primeiro a me dar a notícia do sonho de entrar na graduação da UFPE e por me ajudar nos momentos que eu nem sabia que seria capaz de enfrentar, sempre me levantando. A minha avó Carmem, que me deu todo amor de uma mãe e sempre cuidou de mim em todos os momentos, sem você eu não teria conseguido ser quem sou hoje, Vó. Ao meu pai Cleber por sempre estar disposto a me socorrer nos horários extremos da Universidade e por ter orgulho das minhas conquistas. As minhas tias Jane, Janilde e Junice que sempre me acolheram, me mimaram e fizeram de sua casa um lar para que eu pudesse estar mais perto da Universidade. A minha prima/irmã Flavianne, que sempre foi um exemplo de força e inteligência, que mostrou que era um sonho possível e foi lá e fez.

Agradeço ao Laboratório Central (LABCEN), em especial ao setor de Hematologia, o NHCL, a Marcos e Antônio por demonstrarem amor através do ensino e por me ajudarem a amar a hematologia. Agradeço também aos meus

colegas de monitoria, Cleisa, Cibele, Carlos (CAC), José Carlos, Sabrina, Victória, Paulo e Izabel, por tornarem as manhãs/tardes tão divertidas com todo o surto da matéria.

Agradeço ao pessoal do HEMOPE por serem maravilhosos no trabalho e me acolherem tão bem, em especial a Sheyla, por ser a melhor preceptora/mainha, Ircilla por ser uma grande amiga, Lourenço por todo incentivo nos concursos, Fabiano, Dilson e Elias por serem esse trio alegria nas minhas manhãs.

Gostaria também de agradecer a minhas meninas da Biomedicina, meu trio, minha fortaleza dentro dessa Universidade, Victória Regina e Rhayanny Santos, vocês são maravilhosas e especiais, sem dúvidas, as melhores amigas que a Federal poderia entregar, sei que vocês serão as melhores no que decidirem ser dentro de nossa profissão, espero também eu estar lá para acompanhar. Agradeço por cada incentivo, cada abraço, conversa partilhada, nervosismo de apresentação e construção que a Universidade proporcionou.

Agradeço a Deus por realizar meus sonhos no tempo dEle e por se fazerem tão maravilhosos a cada degrau que subo.

**Decisões definem destinos.
Thomas S. Monson**

LEAL, Gabriela Rodrigues de Aguiar. **Prevalência e fatores de risco do HTLV-1/2 em gestantes no período de 2016 a 2022: Uma revisão de literatura.** 2022. 51. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

O vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV) é um retrovírus que acomete cerca de 5 a 10 milhões de casos ao ano, sua maior prevalência é encontrada em mulheres. Esse vírus está associado com o desenvolvimento da leucemia de células T do adulto (LLcTA), uma das formas mais agressivas, além da paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e outras doenças como linfomas, uveíte, entre outras. Suas vias de infecção se dão pela transmissão vertical (de mãe para filho no parto), aleitamento, sexual e sanguínea. Além disso, não é obrigatória a notificação dos casos de infecção pelo HTLV, tornando estes dados subestimados. A população deste estudo priorizou gestantes, pois a realização do teste para diagnosticar a infecção pelo HTLV não está entre os testes obrigatórios durante o pré-natal, porém, seu uso é de extrema importância para ajudar a diagnosticar e diminuir a transmissão pela via vertical. No Brasil, os estudos que envolvem a infecção pelo HTLV em gestantes são escassos, sendo necessário um foco maior nesta população, para reduzir a transmissão vertical que é uma das formas mais eficazes de disseminação do vírus. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura do HTLV-1/2 em gestantes, abordando artigos entre 2016 e 2022, além de relatar a patogênese e as atualizações referentes ao vírus. A metodologia será dividida em três etapas. Na primeira será realizada a busca de artigos, teses e dissertações em diversas bases de dados (PubMed, LILACS, Scielo, Google Scholar) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. A segunda etapa será realizada uma leitura aprofundada dos trabalhos para identificar aqueles que apresentam informações mais coesas. Na terceira etapa será elaborado o texto e a discussão com as considerações entre os trabalhos utilizados para descrever a transmissão, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial, epidemiologia, terapia utilizada e a forma de prevenção do HTLV em gestantes.

Palavras-chave: Vírus. transmissão vertical. gestantes. fatores de risco. aleitamento.

LEAL, Gabriela Rodrigues de Aguiar. **HTLV-1/2 prevalence and risk factors in pregnant women from 2016 to 2022: A literature review.** 2022. 51. Completion of course work (Graduation in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus that affects about 5 to 10 million cases a year, its highest prevalence is found in women. This virus is associated with the development of adult T-cell leukemia (LLcTA), one of the most aggressive forms, in addition to tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and other diseases such as lymphomas, uveitis, among others. Its routes of infection are through vertical transmission (from mother to child in childbirth), breastfeeding, sexual and blood. In addition, the notification of cases of HTLV infection is not mandatory, making these data underestimated. The population of this study prioritized pregnant women, since the test to diagnose HTLV infection is not among the mandatory tests during prenatal care, however, its use is extremely important to help diagnose and reduce vertical transmission. In Brazil, studies involving HTLV infection in pregnant women are scarce, requiring a greater focus on this population to avoid reducing vertical transmission, which is one of the most effective ways of disseminating the virus. The objective of this study was to review the literature on HTLV-1/2 in pregnant women, addressing articles between 2016 and 2022, in addition to reporting the pathogenesis and updates regarding the virus. The methodology will be divided into three stages. The first will search for articles, theses and dissertations in various databases (PubMed, LILACS, Scielo, Google Scholar) in Portuguese, English and Spanish. The second stage will be an in-depth reading of the works to identify those that present more cohesive information. In the third stage, the text and the discussion will be elaborated with the considerations among the works used to describe the transmission, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnosis, epidemiology, therapy used and the form of prevention of HTLV in pregnant women.

Key words: Virus. vertical transmission. pregnant women. risk factors. suckling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição do HTLV-1 no mundo.....	17
Figura 2 – Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de estados brasileiros.....	19
Figura 3 – Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes estados do Brasil.....	20
Figura 4 – Esquematização do genoma do HTLV.....	23
Figura 5 – Processamento de RNA.....	25
Figura 6 – Representação esquemática da replicação do HTLV.....	26
Figura 7 – Modo de replicação HTLV, célula por célula.....	27
Figura 8 – Disseminação viral a partir da formação de biofilmes.....	29
Figura 9 – Desmielinização medular causada pelo vírus HTLV-1, indivíduo afetado (direita) e indivíduo sadio (esquerda).....	31
Figura 10 – Flower cells, linfócitos atípicos achados no sangue periférico, associados ao HTLV-1.....	33
Figura 11 – Organograma demonstrando os testes para HTLV.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Trabalhos selecionados para a revisão de literatura organizados a partir do ano de publicação/ aprovação demonstrando os resultados da soroprevalência, métodos de diagnóstico e fatores de risco do HTLV em gestantes.	40
-----------------	---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CMIA** – Quimioluminescência
- ELISA** – Ensaio imunoenzimático
- HAM/TSP** – Paraparesia espástica tropical
- HTLV** – Vírus Linfotrópico Humano
- LIA** – Imunoensaio em linha
- MAH** – Mielopatia Associada Ao HTLV-1
- MS** – Ministério da Saúde
- PET** – Paraparesia Espástica Tropical
- RNA** – Ácido ribonucleico
- SINAN** – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
- TMI** – Transmissão materno infantil
- LLcTA** – Linfoma/ Leucemia de células T do adulto
- LTR** – Repetições terminais longas
- PCR** – Reação em cadeia da polimerase
- WB** – Western Blott

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO VÍRUS	16
2.1.1.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS EM GESTANTES	19
2.2.	CARACTERÍSTICAS GERAIS	21
2.3.	CICLO REPLICATIVO	24
2.4.	PATOGÊNESE	26
2.5.	MODOS DE TRANSMISSÃO	27
2.6.	PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV	29
2.6.1.	MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 /PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL (HAM/ TSP).	30
2.6.2.	LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLcTA)	31
2.7.	DIAGNÓSTICO	34
2.8.	PROFILAXIA	35
3.	OBJETIVOS	36
3.1.	OBJETIVO GERAL	
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
4.	METODOLOGIA	37
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6.	CONCLUSÃO	45

1.	INTRODUÇÃO	15
7.	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Deltaretrovirus*. A infecção por esse vírus tem grande impacto mundial, visto que causa manifestações clínicas graves como a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA), além de ser o causador de síndromes e mielopatias associada ao HTLV-1 como a paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) em até 5% dos indivíduos infectados, levando a morbidade significativa por HAM/TSP e mortalidade por LLcTA (BEZERRA, 2011).

Existem quatro variantes genótípicas do HTLV, do 1 ao 4, sendo o tipo 1 e 2 os principais infectantes em humanos. Estudos apontam ligações do genótipo 1 com distúrbios inflamatórios, como dermatite infecciosa e uveíte (NGOMA, et al., 2019; PROIETTI, 2005). E o genótipo 2 não apresenta associação definida com nenhuma doença linfoproliferativa. Alguns estudos têm sugerido que ele possa também estar associado à HAM/TSP, além de outras síndromes neurológicas, bem como no aumento da incidência de pneumonia, bronquite e algumas condições inflamatórias como artrite (KLEINE, 2009). Dos quatro subtipos do HTLV, somente os tipos 1 e 2 circulam em território brasileiro até o momento (ROSADAS, et. al., 2021).

O HTLV-1/2 pode ser transmitido através do compartilhamento de seringas, transfusão sanguínea, transplante de órgãos, relação sexual desprotegida e de mãe para filho, por via placentária, durante o parto e, principalmente, por aleitamento materno. O risco de infecção por transfusão de sangue e derivados foi reduzido significativamente com a triagem sistemática de sangue e órgãos (ROSADAS, C. et. al., 2021).

A transmissão vertical é uma das vias de maior transmissibilidade devido ao aleitamento do neonato, que quando superior a 6 meses, a possibilidade de infecção é de 40%. Isso pode ocorrer porque o leite materno possui um percentual alto de células imunes, que são transmitidas para o bebê, e sendo elas infectadas, ocorre a transmissão (SILVA, et. al., 2020). No Japão, notou-se que 20% das crianças de mães soropositivas para HTLV-1 adquiriram a infecção por meio de aleitamento materno. A transmissão intrauterina pode ocorrer, porém é raro (LOPES, 2006).

Ademais, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão dos

artigos da literatura sobre a infecção do HTLV em gestantes, no período de 2016 a 2022, descrevendo o modo de transmissão, manifestações clínicas associadas à infecção pelo HTLV em gestantes, o diagnóstico laboratorial, a epidemiologia do HTLV em gestantes e a terapia utilizada e formas de prevenção.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

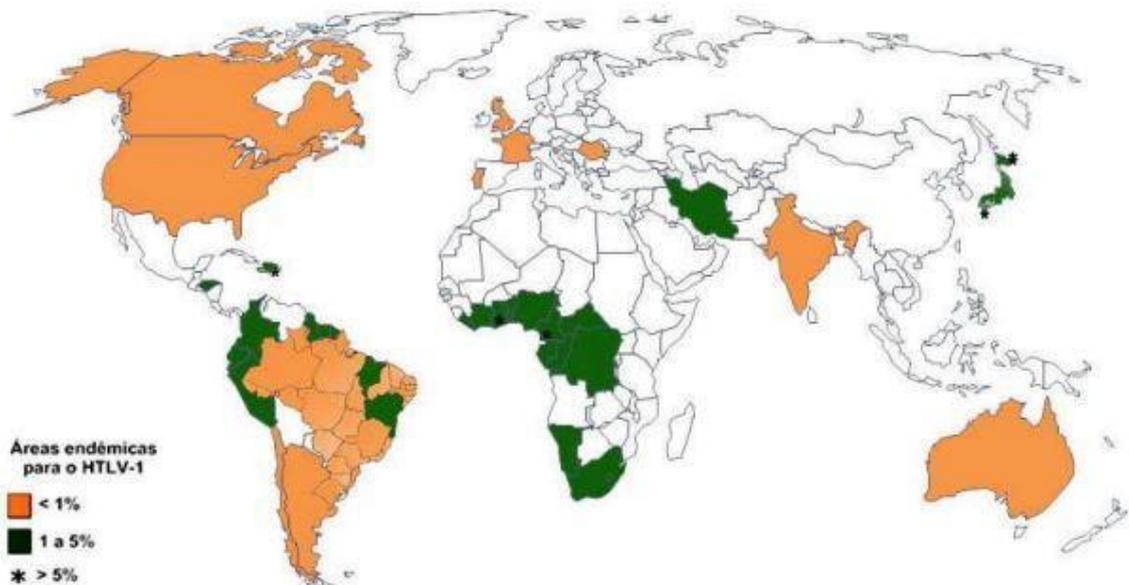
2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO VÍRUS

Os retrovírus se encontram entre os primeiros vírus reconhecidos pela ciência, descobertos na década de 70-80, como responsáveis pelo aparecimento de sarcomas em galinhas (CATALAN-SOARES, et. al., 2001). Durante anos ficaram parcialmente esquecidos até que a sua associação foi feita com leucemia em camundongos, despertando assim o interesse de pesquisadores. Poesz et. al. (1980), estabeleceram várias características biológicas dos retrovírus na década 70 e publicaram um artigo em 1980 descrevendo o tipo de RNA contido nas células estudadas, sendo sugestivo de um vírus que apresenta a enzima transcriptase reversa e a presença de DNA proviral que é um importante fator no desenvolvimento de patologias associadas a estes retrovírus, em células germinativas de um paciente com linfoma cutâneo de células T (micose fungóide). No final dos anos 70 os retrovírus ocuparam lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares relacionados a eles, à descoberta do primeiro retrovírus humano, o HTLV-1 e por fim do agente causal da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) (POIESZ, 1980).

O HTLV foi descrito pela primeira vez na literatura a partir de 1980 e notou-se que os locais mais endêmicos deste vírus são o sudoeste do Japão, África subsaariana, algumas regiões do Caribe, Irã, Melanésia e América do Sul (PROIETTI, 1980). No Japão foi encontrada a maior prevalência mundial, variando entre 0 a 37% (HINUMA, 1982). Dentro do aspecto da população mundial, estima-se que existam cerca de 10 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo vírus linfotrópico de células T humanas (CARNEIRO-PROIETTI et. al., 2005). Poucos anos depois da identificação do HTLV-1, um segundo tipo de vírus linfotrópico T, HTLV-2, foi isolado dos linfócitos de um paciente com leucemia de células pilosas (KALYANARAMAN, et. al., 1982). Apesar de ter a morbi/mortalidade significativas em alguns casos, a

maioria das infecções são assintomáticas, dificultando a detecção dos casos e criando redes silenciosas de transmissão em áreas específicas de alta endemicidade, como o Brasil (ROSADAS, et. al., 2021).

Figura 1: Distribuição do HTLV-1 no mundo



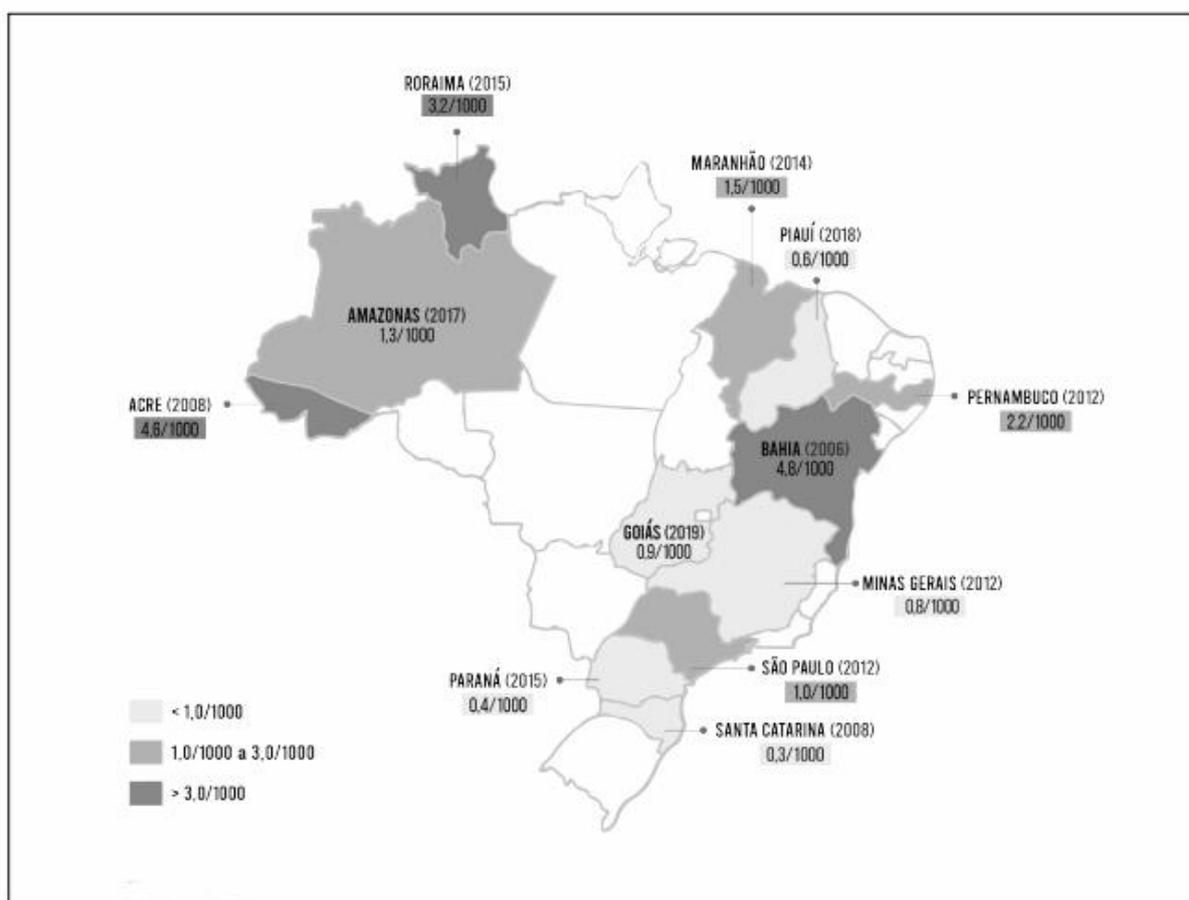
Fonte: BARRETO, 2013.

De acordo com a figura 1, é possível observar que o continente Sul Americano e o Continente Africano apresentam uma prevalência de até 5% (BARRETO, 2013). Referente a origem do HTLV na América do Sul, pesquisas sugerem duas hipóteses, a primeira é que o vírus teve entrada juntamente aos negros africanos, na época do tráfico de escravos no século XVI, e a outra sugere que o vírus tenha adentrado o continente sulamericano com a imigração asiática há cerca de 10.000 anos (YAMASHITA et. al., 1998).

No Brasil, a primeira descrição de infecção pelo HTLV foi no ano de 1986, em uma comunidade japonesa, proveniente do Sul do Japão, que foi

localizada em Campo Grande-MS, apresentando uma soropositividade de 10,4% (SOARES & MORAES JUNIOR, 2000). No território brasileiro, estima-se que o número de pessoas portadoras do vírus sejam cerca de 2,5 milhões, fazendo com que o Brasil seja considerado o país com maior número de pessoas infectadas no mundo, tendo os estados da Bahia, Maranhão, Pará e Pernambuco com os maiores índices de prevalência (CARNEIRO-PROIETTI, et. al., 2002; SANTOS et al., 2017; GIAM, SEMMS, 2018). Um estudo recente, realizado pelo Ministério da Saúde (2022) (figura 2), demonstra que a taxa de prevalência pelo HTLV-1/2 em doadores de sangue varia nas capitais do Brasil.

Figura 2: Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de estados brasileiros.



Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2022.

Em um estudo recente realizado no período de 2010 a 2019, pesquisadores Baianos evidenciaram através de um estudo epidemiológico observacional e retrospectivo na Bahia que o número de casos notificados através

do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), chegaram aproximadamente a 1.346 em Salvador, que corresponde a 39,3% dos casos notificados (CIBELLE et. al., 2022).

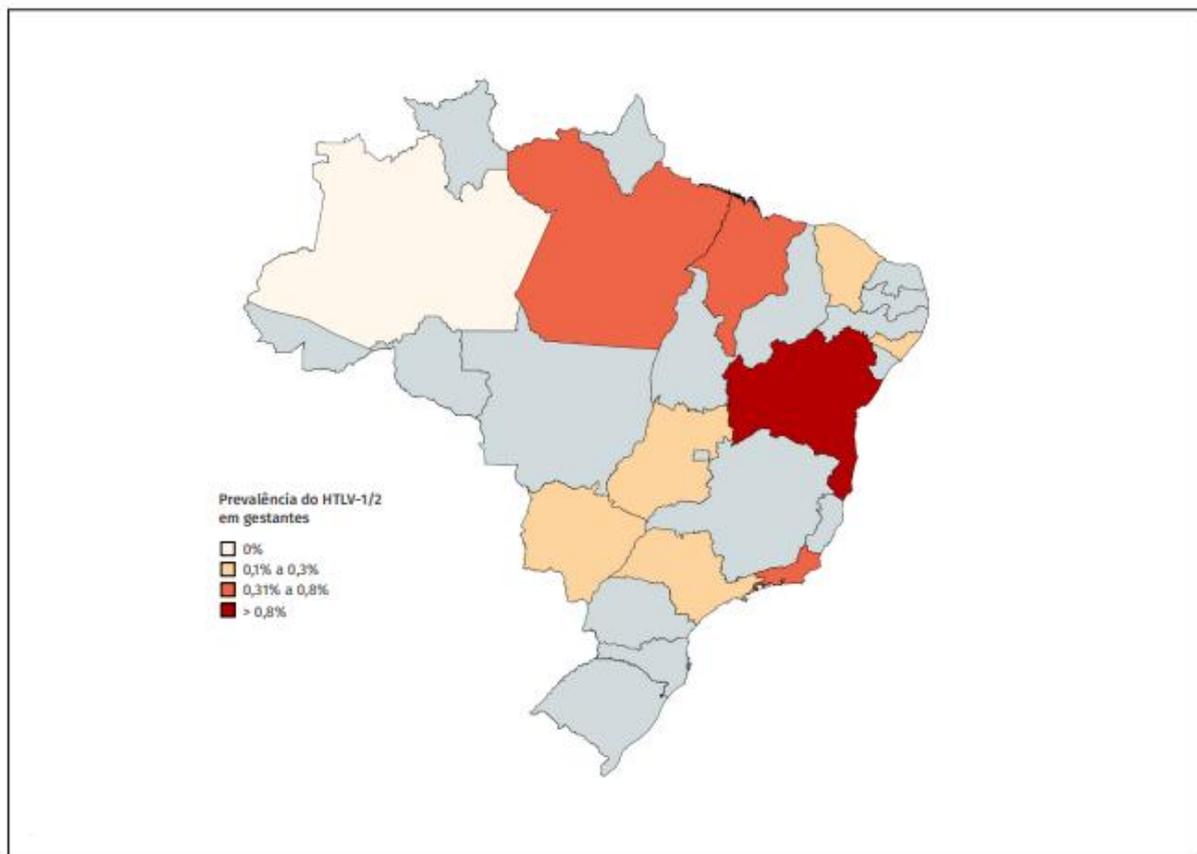
2.1.1 Aspectos Epidemiológicos em Gestantes

Apesar de diferentes ambientes socioeconômicos e culturais, a prevalência do HTLV-1 aumenta gradualmente com a idade, especialmente entre as mulheres em todas as áreas altamente endêmicas (GESSAIN A., 2012). A transmissão vertical desse vírus depende diretamente da sua taxa de positividade em mulheres com idade procriativa (RODRIGUES & MARTINS, 2007). Esse índice varia de acordo com a área geográfica e a miscigenação de diversos grupos étnicos e de risco (LI, et. al., 2004).

No mundo, a soroprevalência em gestantes assintomáticas é bem variável, um estudo realizado no Japão durante 14 anos demonstrou uma taxa média de 3,9%, sendo maior (7,3%) no ano de 1988 e diminuindo gradativamente até 2002, que teve como resultado 1,8% fazendo com que houvesse uma observação nas medidas preventivas adotadas e que foram eficazes para a diminuição desses números gradualmente no país (MAEHAMA, 2004).

De acordo com a figura 3, do Boletim Epidemiológico(2022), publicado pelo Ministério da Saúde(MS), a prevalência de infecção por HTLV-1/2 em gestantes varia de 0 a 1,05%.

Figura 3: Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes estados do Brasil



Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2022.

Em um estudo realizado na Ásia, especificamente no Japão, em Kanto, com voluntários saudáveis gestantes e pacientes com oftalmopatias, foram encontradas as prevalências, respectivamente, de 0,8% (42/ 5336), 0,6% (16/2683) e 2,3% (49/2110) (CATALAN-SOARES, 2001). Outra pesquisa envolvendo gestantes na Inglaterra mostrou a presença do tipo I (0,4%) e do tipo II (0,01%) nessa população (CATALAN-SOARES, 2001).

A transmissão mãe/filho é uma das mais importantes vias para disseminação silenciosa do vírus e a infecção na infância está alinhado ao risco aumentado de desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO-MS, 2022).

No Brasil, Laurindo e et. al. (2007), descreveram algumas prevalências em regiões do Brasil, como 0,1% em Botucatu, Mato Grosso do Sul e Goiânia, 0,8% em Salvador. Além disso, foi demonstrado um percentual de positividade de 3,3% a 12,8% de recém nascidos descendentes de soropositivas que não foram alimentados com leite materno, o que sugere outro modo de transmissão, seja por algum comprometimento no parto ou pela passagem vaginal

no parto natural (LAURINDO, et. al., 2007).

Após o nascimento, o título de anticorpos da classe IgG anti-HTLV-1, que são transferidos da mãe para o feto durante a gestação é decrescido continuamente, e, em cerca de 20% dos casos eles ainda são detectáveis aos 6 meses de vida, sendo raramente detectados após os 12 meses (HINO, et. al., 1985). A idade para a testagem sorológica em crianças com mães portadoras ainda não é bem definida pelos autores, mas são demonstrados alguns estudos que a soroconversão ocorre, na maioria dos casos, por volta dos 36 meses de vida após o parto, enquanto alguns recomendam reavaliar a investigação por volta dos 18 meses (KASIVAGI, et. al., 2004).

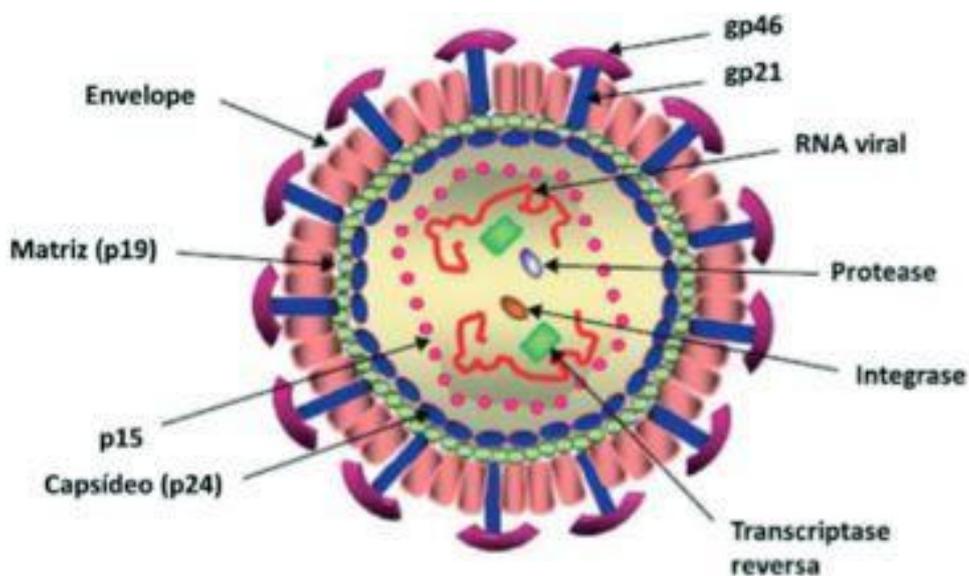
2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

O HTLV-1 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, sendo incluído na família *Retroviridae* devido às suas propriedades físico-químicas (POIESZ et. al. 1980, SANTOS, 2005; GESSAIN, 2012).

O HTLV-1/2 pertencem a subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus*, tendo aproximadamente 100 a 140 nm e apresenta envelope com capsídeo icosaédrico, onde estão contidas duas fitas de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade negativa e as enzimas integrase, transcriptase reversa e protease (KROON & CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

O HTLV tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex* (SANTOS, 2005).

Figura 3: Estrutura viral.



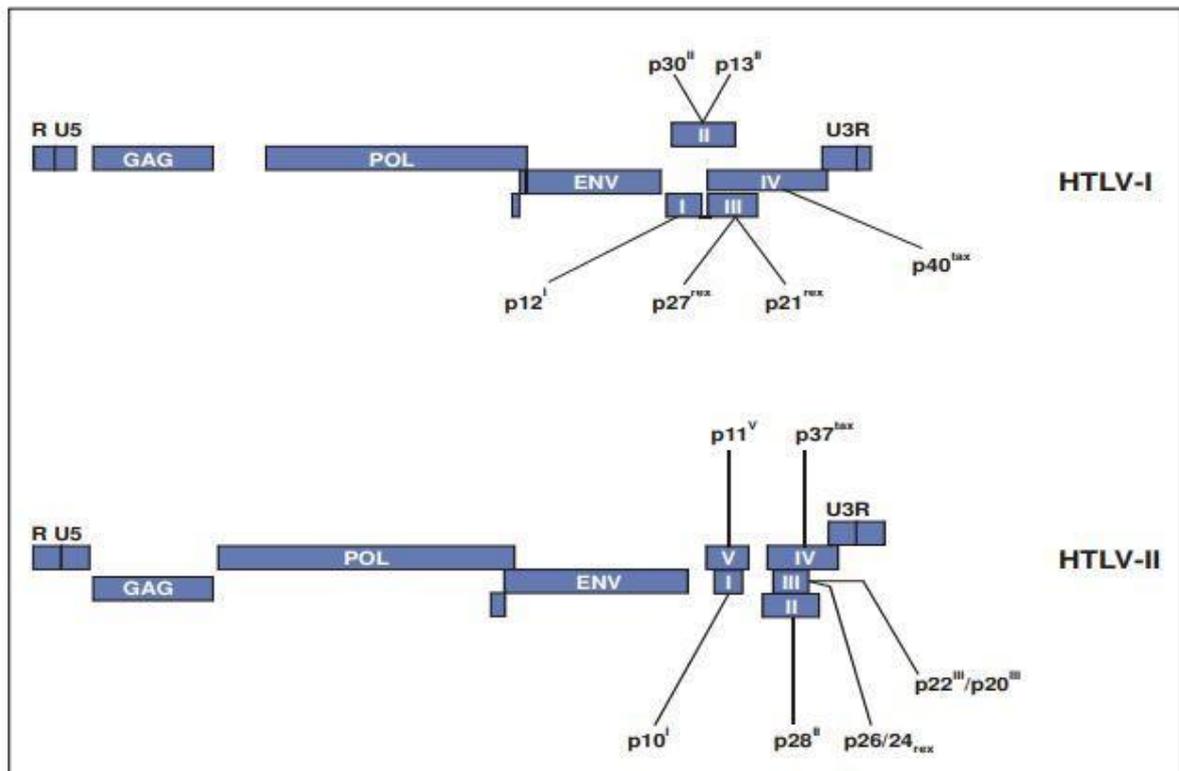
Fonte: BANDEIRA et. al. (2021).

O genoma do HTLV-1 é constituído por 9032 nucleotídeos, que inclui genes estruturais, Gag, Pol, Env e a região Px, sendo flanqueados por duas regiões denominadas sequências de repetições terminais longas (LTR), que são divididas em 3 regiões, U3, R e U5. Essas regiões apresentam 754 nucleotídeos, sendo responsáveis pelos sinais do início e do término da transcrição e pela integração do genoma do DNA pró viral ao DNA cromossômico (BANDEIRA, et al., 2021).

O mRNA transcrito a partir do gene gag codifica a proteína p55, que posteriormente é clivada nas proteases, p19, p24 e p15 (MONTANHEIRO, 2007). Essa região compreende os nucleotídeos 802 a 2019 do genoma viral e quando codificada, dá origem à proteína da matriz de 19 kDa (p19), à proteína do capsídeo de 24 kDa (p24) e à proteína do nucleocapsídeo de 15 kDa (p15), no mesmo segmento, o mRNA é transcrito a partir do gene Env e codifica a proteína p63, que após a clivagem origina as proteínas do envelope gp46 e gp21 (BARRETO, 2013; MONTANHEIRO, 2007). Em cada extremidade do genoma existem sequências de repetições terminais longas (LTR – long terminal repeat), que são essenciais na integração do DNA proviral ao DNA do hospedeiro, e também para a regulação transcricional do genoma que atuam na integração e expressão proviral (BARRETO, 2013; MONTANHEIRO, 2007). Essas proteínas são rearranjadas para formar os componentes principais da estrutura do vírus maduro (MONTANHEIRO, 2007). A

p24 tem alta similaridade, ou seja, é funcionalmente parecida quanto à sequência de aminoácidos do HTLV-1 e HTLV-2, o que resulta em considerável reatividade cruzada nos testes sorológicos. A p19 possui baixa similaridade na sequência de aminoácidos, resultando em pouca reatividade cruzada entre os dois vírus (NAN et al., 1998).

Figura 4: Esquemática do genoma do HTLV.



Fonte: MONTANHEIRO, 2007

O gene pol, localizado na posição 3' do gene gag, entre os nucleotídeos 2497 a 5187, codifica uma proteína de 296 nucleotídeos, a transcriptase reversa, fundamental para a transcrição do RNA viral em DNA e sua incorporação no genoma da célula hospedeira, além de codificar a RNase, a endonuclease e a protease (BARRETO, 2013; PROIETTI, 2006; MONTANHEIRO, 2007).

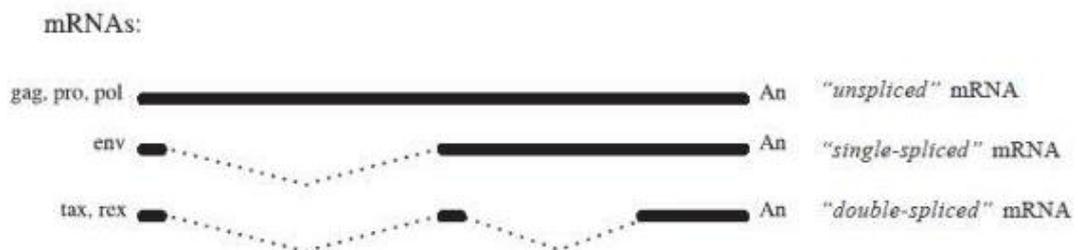
O gene env corresponde a sequência de nucleotídeos localizada na posição 5180 a 6647 no genoma do HTLV-1, e assim como o gene gag, codifica inicialmente um precursor. Esse precursor (gp63) é clivado entre a posição 6117-6118 para gerar uma glicoproteína transmembrana (gp21) e uma glicoproteína de

superfície (gp46). Assim como em outros retrovírus, a glicoproteína transmembrana ancora a glicoproteína de superfície na bicamada lipídica do envelope. Dessa forma, a gp21 e gp46 ficam expostas ao sistema imune e, conseqüentemente, estão associadas à resposta imune humoral e celular (BARRETO, 2013).

A Tax e a Rex são proteínas com funções regulatórias do genoma viral, sendo que ambas são codificadas pela região pX do HTLV-1. O gene rex, responsável pela codificação da proteína p27rex, que é reguladora pós transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus e de outra proteína, não apresenta definida sua função principal (MONTANHEIRO, 2007).

A proteína Tax é uma fosfoproteína nuclear de 40 kDa com 353 resíduos de aminoácido, localizada entre a região U3 e a LTR (BEIMLING e MOELLING, 1992; PACA-UCCARALERTKUN et al., 1994) e regula, indiretamente, a transcrição do genoma proviral, ao interagir com fatores de transcrição celular e induzindo sua ligação a sítios específicos na LTR do HTLV-1, ativando sua transcrição (MONTANHEIRO, 2007). Assim como mostra na figura 5, ocorre o processo de transcrição.

Figura 5: Processamento de RNA.



Fonte: Adaptado de BARRETO, 2013.

2.3 CICLO REPLICATIVO

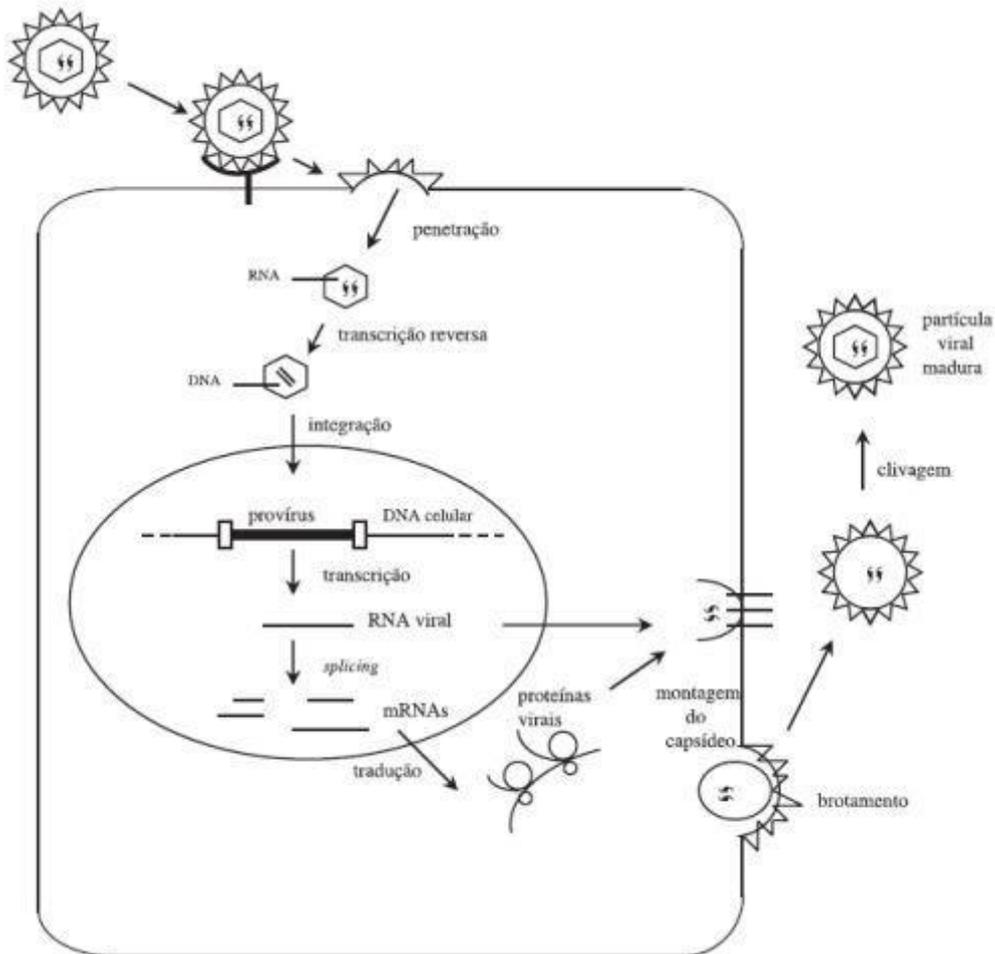
O HTLV do tipo I diferencia-se do tipo II principalmente no gene pX que codifica proteínas reguladoras, sendo, no entanto, cerca de 60% homólogos (SANTOS, 2005). A entrada do vírus nas células de tropismo se dá pelos receptores de membrana celular GLUT1, um transportador de glicose, a neuropilina-1 (NRP-1) e os proteoglicanos de heparam sulfato (HSPG) (bandeira et al., 2021), iniciando o ciclo de replicação viral (POIESZ, 2002).

Após a interação do vírus com os receptores da célula alvo, a

penetração do nucleocapsídeo pode ocorrer através de dois mecanismos: por endocitose ou através da fusão do envelope viral com a célula hospedeira (CABRAL, 2010). Ocorrendo a adsorção ocorre a síntese de DNA por meio da transcriptase reversa, a partir do RNA viral, em seguida a RNase remove a fita molde de RNA (MONTANHEIRO, 2007).

Os RNAs transcritos são processados em mRNAs e se integram ao genoma da célula hospedeira através da integrase, fazendo a junção do genoma viral (MONTANHEIRO, 2007). Com este processo, as proteínas virais são sintetizadas e ocorre a montagem do capsídeo viral e posteriormente o brotamento dos vírions, que levam parte da membrana celular formando seus envelopes virais (MONTANHEIRO, 2007).

Segundo Montanheiro et al., (2007), a proteína Tax favorece uma reprogramação na célula infectada, promovendo a expressão de proteínas de adesão celular e produção de moduladores imunes na célula infectada para a não infectada. Depois do encontro da molécula de adesão, as proteínas virais são transportadas por microtubos, e partículas do core viral, infecta a nova célula, passando a ser hospedeira do HTLV-1 (DERSE & HEIDECKER, 2003). Na figura 6 é possível observar o esquema de replicação viral, que é dividido em diversas fases.



Fonte: PROIETTI, 2006.

Segundo Bandeira et. al. (2021), a infecção pelo HTLV-1 persiste em duas etapas em um indivíduo: transmissão célula-a-célula que ocorre logo após a exposição ao HTLV-1 e a expansão clonal, que ocorre durante a fase crônica da infecção, por meio da replicação

2.4 PATOGÊNESE

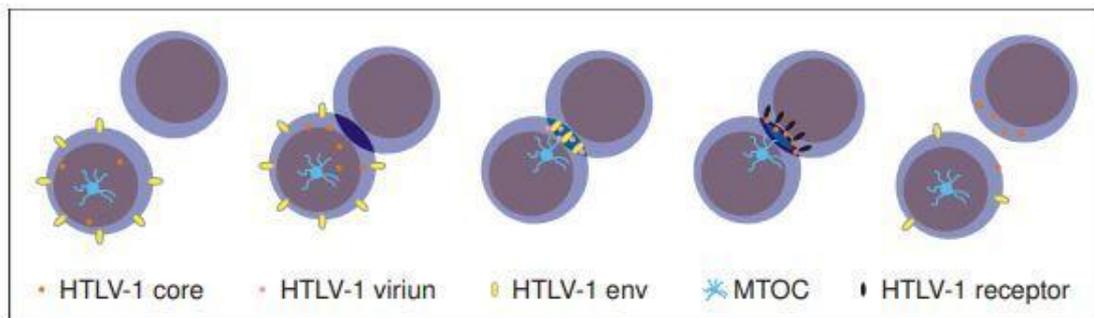
Os fatores que contribuem no desenvolvimento das patologias envolvem a interação vírus/hospedeiro, especificamente sistema imunológico (MONTANHEIRO, 2007). O vírus HTLV-1 infecta principalmente linfócitos T CD4+ enquanto HTLV-2 infecta linfócitos T CD8+ e NK (MACHADO, 2003). Além destas células observou-se a susceptibilidade de células epiteliais e dendríticas tornarem-se infectadas pelo HTLV-1 in vitro (MACHADO, 2003; MONTANHEIRO, 2007).

A infecção pelo vírus ocorre a partir da invasão por partículas virais às células alvo, a transmissão célula a célula é mais frequente e se dá por sinapse

viral (BARRETO, 2013).

Fatores imunes e virais como: produção de citocinas e quimiocinas, citotoxicidade, reações cruzadas, carga viral e fatores genéticos (HLA A2*) são discutidos como iniciadores da patogênese TSP/HAM (MONTANHEIRO, 2007).

Figura 7: Modo de replicação HTLV, célula por célula.



Fonte: MONTANHEIRO, 2007.

Loureiro et. al. (2008), descreveram que o hospedeiro identifica as partículas virais como estranhas e inicia a produção de anticorpos que poderão ser detectados por testes sorológicos.

2.5 MODOS DE TRANSMISSÃO

Os meios de propagação do vírus, comumente, ocorrem por via sexual, parenteral, transmissão vertical (PAIVA, 2018; YENDEWA, 2021; RAMOS-RINCÓN, 2021).

A transmissão sexual foi alvo de um estudo prospectivo realizado por Stuver et. al (1993), onde foram avaliados 97 casais japoneses HTLV-sorodiscordantes, sendo acompanhados por cinco anos. Essa taxa de transmissão geral foi de aproximadamente 1% ao ano, e a taxa de transmissão relativa foi 3,9 vezes maior entre homens infectados e mulheres não infectadas do que vice-versa (STUVER et al., 1993). Um estudo representativo realizado no Japão demonstrou que, em um período de 10 anos, a transmissão sexual seria 60 vezes maior de homens para mulheres (KAJIYAMA et al., 1986).

A via parenteral de transmissão do HTLV inclui o compartilhamento de agulhas, seringas ou outros objetos contaminados com sangue infectado, a

transfusão de sangue contaminado e o transplante de órgãos. A transfusão sanguínea é uma das formas de transmissão mais eficiente, podendo chegar à taxa de soroconversão de 44% dos 31 receptores após uma única exposição a produtos sanguíneos celulares infectados pelo HTLV-1 e com média de 51 dias para soroconversão (BANDEIRA, 2021).

A propagação materno-infantil do HTLV, possui potencial de suceder por via transplacentária (antes do nascimento), no decorrer do nascimento (pelo canal do parto) ou após o nascimento (no decurso do aleitamento materno) (MENDES, 2021). Segundo Paiva (2018) e Mendes et. al.(2021), um marcador para identificar o alto risco de transmissão materno-infantil (TMI), são as altas cargas proviral(PVL) de HTLV-1 em células mononucleares, como o linfócito T, no sangue periférico da gestante.

A transmissão de mãe para filho se dá através de linfócitos contaminados presentes no leite materno e em torno de 15 a 20% das crianças amamentadas por mulheres infectadas irão contrair o vírus (PROIETTI, 2005). Pesquisas demonstraram que em casos de ausência da amamentação, a taxa de infecção pelo vírus atinge menos que 3% dos bebês (KASHIWAGI, 2004).

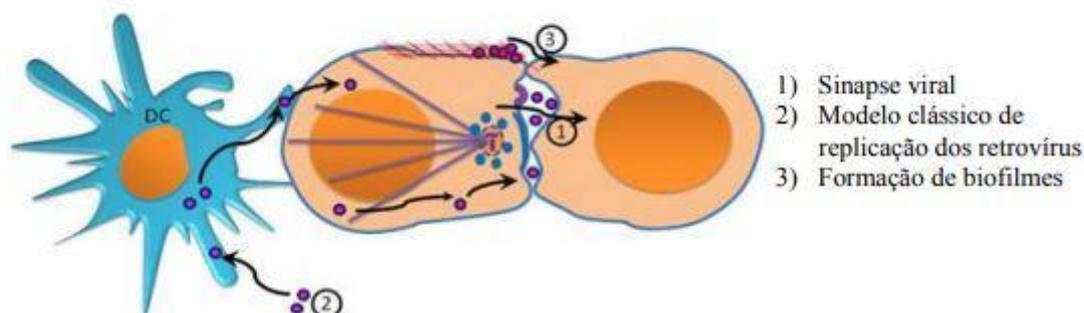
Em um estudo realizado por Sales et. al., 2017, percebeu-se que devido a grande incidência de casos de HTLV, no município de Juazeiro-BA, principalmente em gestantes, existe a necessidade em se agir precocemente na interrupção do aleitamento materno, evitando-se, assim, a transmissão da mãe para o filho.

Foi sugerido que há risco maior de desenvolver LLcTA quando a transmissão ocorre de mãe para filho, enquanto o desenvolvimento de HAM / TSP é maior quando a transmissão ocorre por meio da contaminação com sangue contaminado ou pela via sexual (NETO, 2022). As doenças não podem apenas ser associadas com a via de transmissão, pois já foram relatados casos de pacientes com HAM / TSP que também desenvolveram LLcTA (NETO, 2022). Além disso, HAM / TSP ou LLcTA também podem ocorrer em pacientes jovens que possam ter adquirido o vírus por meio da amamentação (FUTSCH, 2018).

Além da disseminação viral através do modelo clássico, expansão clonal e sinapse virológica, recentemente o HTLV-1 foi detectado em estruturas ricas em carboidratos, semelhantes a biofilmes, presentes na superfície de células infectadas. Essas estruturas favorecem o contato entre linfócitos infectados e

linfócitos não infectados, facilitando a transmissão viral (PAIS-CORREIA et al, 2009).

Figura 8: Disseminação viral a partir da formação de biofilmes.



Fonte: Adaptado de BANGHAM, 2010; MONTANHEIRO, 2007.

2.6 PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV

A infecção pelo HTLV acomete silenciosamente o indivíduo e pode levar a um período de latência de aproximadamente 30 anos após a exposição viral, os indivíduos que portam o vírus podem ou não desenvolver algumas doenças relacionadas ao HTLV, todavia os sintomáticos manifestam doenças inflamatórias, hematológicas e neurológicas (MENDES, 2021; PEREIRA, 2019).

O HTLV-1 é agente etiológico da paraparesia espástica tropical (TSP), conhecido por mielopatia associada ao HTLV (HAM), além de ocasionar, leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA), artropatia inflamatória crônica, polimiosite, dermatite infecciosa, uveíte, entre outras (MENDES, 2021; MORAIS et al., 2017). O HTLV-2 é localizado em nativos americanos e encontra-se associado ao aumento de linfócitos e trombócitos, doenças neurodegenerativas e neoplasias das células T. O HTLV 3 e 4, somente são isolados em camarões, porém atualmente ainda não contém relevância clínica. Contudo todos os subtipos do HTLVs são similares e sugerem representar um potencial causador de doenças (MENDES, 2021; KASSAY et. al., 2021).

2.6.1 Mielopatia Associada Ao HTLV-1 /Paraparesia Espástica Tropical (HAM / TSP)

Em 1982, Gessain e et. al. observaram que um indivíduo da Martinica, com anticorpos para HTLV-I, era portador da paraparesia espástica tropical (PET). Em 1986, Osame et. al. demonstraram o caráter neurotrópico do HTLV-I, associando-o à mielopatia crônica (MAH) no Japão. Após demonstração de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no líquido de pacientes que apresentavam PET/MAH nas regiões de Caribe, Colômbia e Japão, Ijichi e et. al. (1989) concluíram que a PET e a MAH são enfermidades relacionadas entre si. A relação entre PET/MAH e HTLV-I foi mais tarde observada em muitas áreas do mundo.

HAM/TSP foram definidos como uma desmielinização crônica progressiva da medula espinhal, associada a um acúmulo de células infectadas com HTLV-1 e células T CD8+, direcionadas contra antígenos do HTLV-1, dentro do líquido cefalor-raquidiano (LCR) e tecidos neural (NETO, 2022). Sendo caracterizada por uma inflamação crônica na medula espinhal, devido a elevada carga proviral do HTLV-1 no sangue periférico (FUTSCH, 2018; BANDEIRA et al., 2021).

Figura 9: Desmielinização medular causada pelo vírus HTLV-1. Indivíduo afetado (direita) e indivíduo sadio (esquerda).



Fonte: MONTANHEIRO, 2007.

Os sintomas apresentam-se lentamente e progressivos, e, os mais frequentes são fraqueza muscular, dor na região lombar, dor e dormência nos membros inferiores algumas vezes associada à espasticidade, em grau variado, comprometimento da marcha, rigidez muscular, disfunção erétil e incontinências urinária, alterações miccionais estão em 90% dos casos (GARCIA et al., 2020; CARNEIRO-PROIETTI, 2002). Histopatologicamente, é possível observar um processo inflamatório crônico, decorrente de infiltração linfocitária, sendo o maior sítio de acometimento a medula torácica baixa, embora todo o neuroeixo possa estar envolvido (LOUREIRO, 2008). A paraparesia espástica tropical acomete mais mulheres e adultos jovens, entretanto, nenhuma faixa etária encontra-se livre de adoecer (SANTOS, 2017). Uma pesquisa realizada por Champs et. al. (2010), evidenciou que os sintomas mais frequentemente observados com 206 pacientes no total, foram diminuição da força em membros inferiores e consequente distúrbio de marcha em 157 pacientes (76,2%), presença de bexiga neuropática em 182 (88,4%) e constipação intestinal em 161 (78,2%) dos casos, o relato de dor esteve presente na metade dos pacientes.

A prevalência e incidência de HAM/TSP em regiões como América do Sul, não são bem delimitadas, contudo, observa-se a maior preponderância e ocorrência no Brasil por ano, por volta de 5,3/1000 casos soropositivos (TAKATANI, 2017; SILVA, 2018). O predomínio em gestantes, corresponde a aproximadamente 1% à 1,05% no país, os mais atingidos de cada região pelos dados mais recentes utilizados pelo autor-são o Pará com 324 casos, Maranhão com 713, Mato Grosso do Sul com 116.689 casos, Rio de Janeiro com 1.628 e Paraná com 643 (ROSADAS, 2021).

2.6.2 Leucemia/Linfoma De Células T Do Adulto (LLcTA)

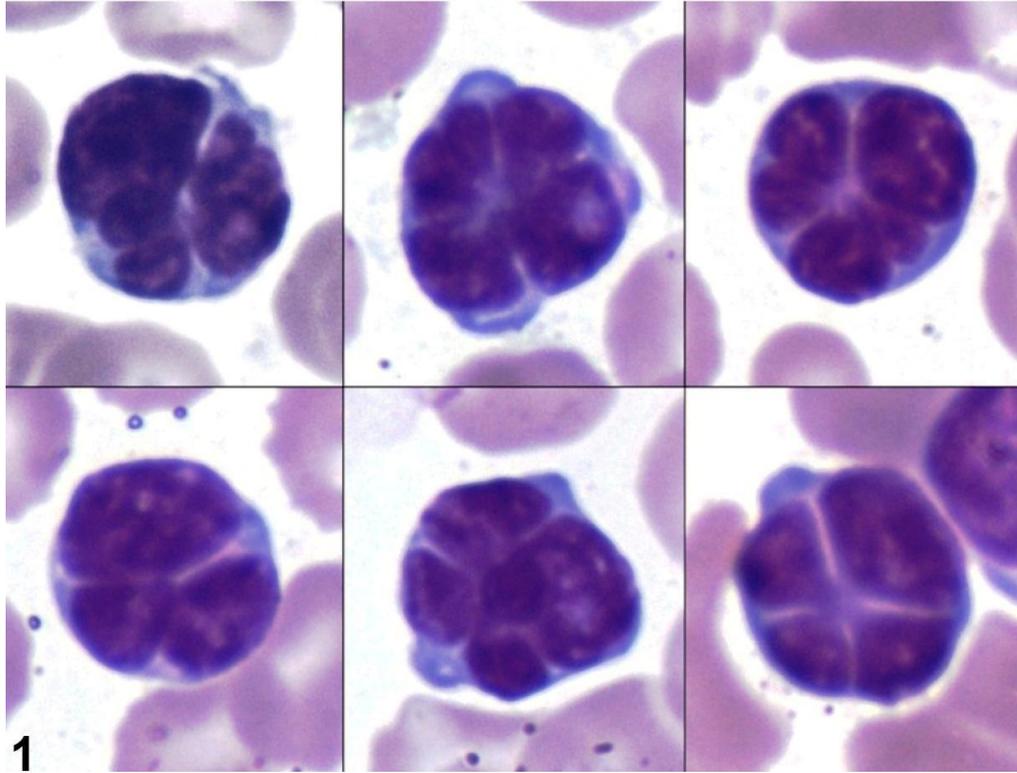
A Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros que está associada a infecção do HTLV-1 (SANTOS, 2017). Estima-se que menos de 5% das pessoas infectadas pelo HTLV-1 desenvolverão a LLcTA, após um longo período de latência, se a infecção viral ocorrer em uma fase precoce da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). A LLcTA é descrita como uma proliferação de células T CD4+ infectadas com HTLV-1, é altamente progressiva e

foi classificada em quatro subtipos clínicos, sendo eles: latente, crônico, agudo e subtipos de linfoma, sendo esses subtipos classificados com base nos critérios diagnósticos propostos por Shimoyama e et. al.: local de infiltração, presença e grau de manifestação leucêmica, nível de desidrogenase láctica hipercalcemia. Os sintomas da LLcTA incluem dor abdominal, diarreia, ascite, icterícia, derrame pleural, tosse, expectoração, febre e inconsciência devido a hipercalcemia e/ou infecções oportunistas (SANTOS et al.,2017; WATANABE, 2017; FUTSCH, 2018).

Das pessoas portadoras do HTLV-1, cerca de 2 a 5% desenvolverá LLcTA, embora os fatores que levam ao desenvolvimento da doença não estejam totalmente esclarecidos (ROMANELLI, 2010). A LLcTA tem sido associada à transmissão de mãe para filho do HTLV-1 devido ao desenvolvimento ocorrer após um longo período de incubação de mais de 20–30 anos, a maioria dos pacientes com LLcTA é infectada durante a infância pelo HTLV, o desenvolvimento de LLcTA é extremamente raro em pessoas infectadas na idade adulta, leite materno contendo células infectadas é a principal via de transmissão durante este período e a história familiar é um fator de risco para o desenvolvimento de LLcTA (MENDES,2021; PEREIRA, 2019; MURPHY, 1996; IWANAGA, 2012; HINO, 2011; TSUKASAKI, 2020).

Na figura 10, como foi evidenciado por Zago et. al. (2020), pode-se notar um achado característico na LLcTA, que é os linfócitos atípicos com o núcleo multilobulado que adquirem o formato de flor dentro da célula de defesa, sendo o linfócito então chamado de “Flower cell”.

Figura 10: Flower cells, linfócitos atípicos achados no sangue periférico, associados ao HTLV-1.



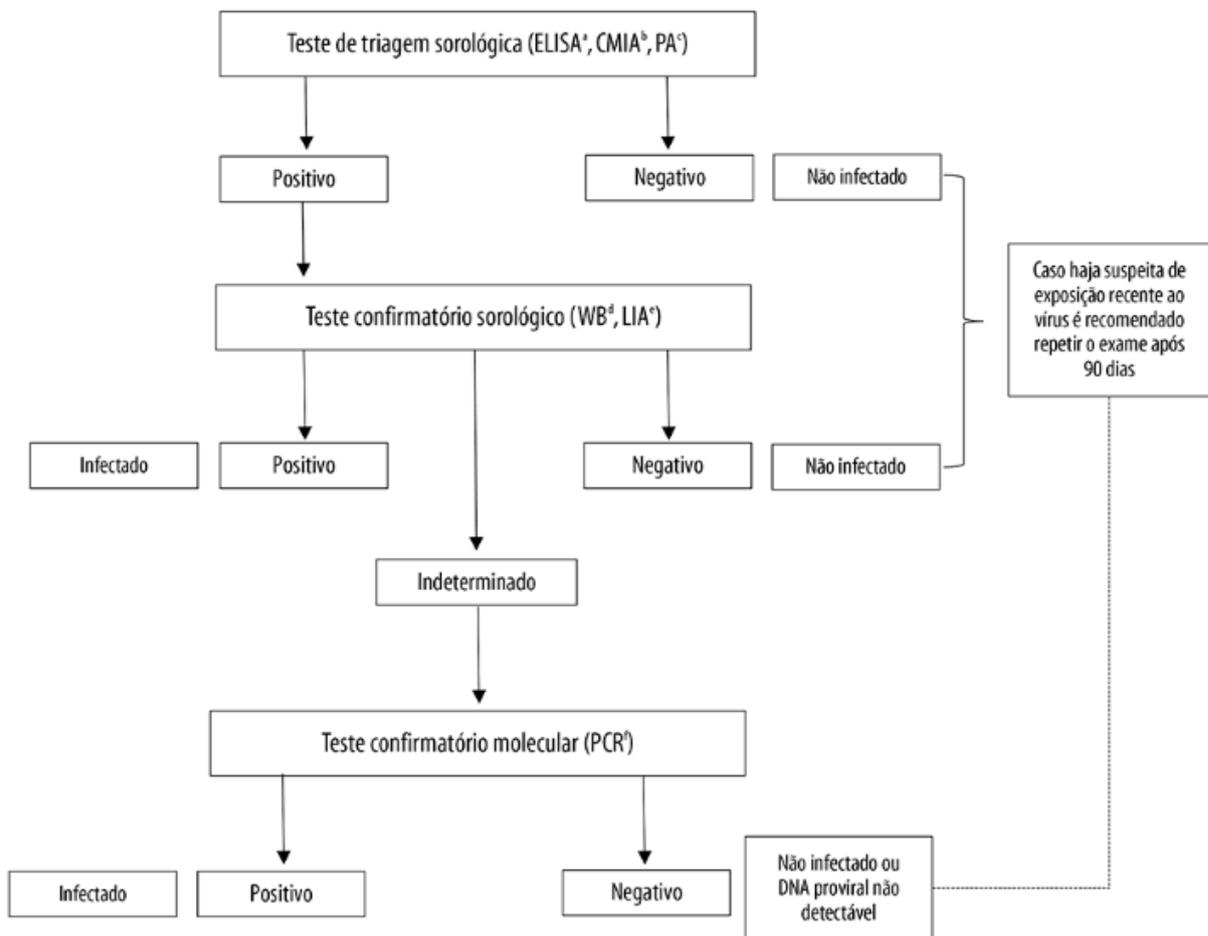
Fonte: ZAGO, 2020

2.7 DIAGNÓSTICO

Em casos suspeitos de infecção pelo HTLV são utilizados os testes de triagem de menor custo, como imunoensaio enzimático (ELISA) (ROMANELLI, 2010). Devido à baixa especificidade, esses testes podem apresentar com frequência resultados falsos negativos/positivos, por isso são utilizados o rt-PCR ou Western Blot como métodos confirmatórios (ROMANELLI, 2010; BARMPPAS, 2014). Esses testes ajudam na discriminação entre HTLV-1 e 2, mas podem apresentar resultados indeterminados e devido à complexidade de diagnósticos de casos com baixa carga viral, é necessária a pesquisa de anticorpos anti-HTLV, que é feita através da reação em cadeia da polimerase reversa (rt-PCR) (ROMANELLI, 2010).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV deve ser feito mediante a testes de triagem, seguidos de testes confirmatórios, caso positivo, em amostra de sangue diferente (Figura 11) (ROSADAS, 2021).

Figura 11: Organograma demonstrando os testes para 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.

2.8. PROFILAXIA

A triagem sorológica para o HTLV-1 e 2 de potenciais doadores de sangue é obrigatória no Brasil desde 1993. Embora esse rastreamento seja obrigatório, o Ministério da Saúde não exige testes confirmatórios realizados pelos hemocentros (CATALAN-SOARES, 2005).

Já os testes de triagem em gestantes ainda não são obrigatórios dentro do SUS, o que é preocupante devido ao impacto na ocorrência de infecções e doenças associadas ao HTLV-1 (BANDEIRA, 2021). Logo, é importante a inclusão da triagem pré-natal para o HTLV nos programas de saúde em áreas geográficas endêmicas, além do aconselhamento de mães soropositivas sobre a transmissão via aleitamento (BANDEIRA, 2021; PROIETTI, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão dos artigos da literatura sobre a infecção do HTLV em gestantes, no período de 2016 a 2022.

3.2 Objetivos Específicos:

- Comparar as prevalências e fatores de riscos obtidos nos estudos
- Relatar o modo de transmissão, manifestações clínicas associadas à infecção pelo HTLV em gestantes;
- Descrever o diagnóstico laboratorial em gestantes;
- Descrever a epidemiologia do HTLV em gestantes;
- Discorrer a terapia utilizada e a forma de prevenção em gestantes;

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura de forma narrativa de artigos a respeito da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes, entre os anos de 2016 e 2022. Os dados de cada trabalho foram organizados em tabelas contendo informações e conclusões dos estudos.

A construção desse trabalho foi constituída em três etapas, sendo a primeira etapa definida como a busca de artigos, teses e dissertações em diversas bases de dados (PubMed, LILACS, Scielo, Google Scholar, Bancos de dados de Universidades e centros de pesquisas brasileiros) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, realizada nos meses de agosto a novembro de 2022.

Na segunda etapa foi realizada uma leitura aprofundada dos trabalhos para identificar aqueles que apresentam informações mais coesas e se encaixam nos critérios de inclusão que são: artigos que apresentam as palavras chave como: HTLV, gestantes, transmissão vertical, aleitamento, fatores de risco e prevalência, abordando palavras que se relacionam com o tema. Os critérios de exclusão foram artigos que estão em outra língua diferente do Português, Inglês e Espanhol e que não abordam alguma das palavras chave. A partir da leitura, os dados foram organizados em tabelas com as seguintes informações: título do trabalho, autores, objetivo, local e tempo de estudo, metodologia, número de amostras, periódico/ano de publicação.

A terceira etapa foi constituída com a elaboração do texto e a discussão com as considerações entre os trabalhos utilizados para descrever a transmissão, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial, epidemiologia, terapia utilizada e a forma de prevenção do HTLV em gestantes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 8 artigos que continham pelo menos um dos itens abordados no objetivo do presente trabalho. Destes, 2 tiveram como objetivo principal estimar a soroprevalência em gestantes através de uma revisão transversal e integrativa, os demais artigos selecionados estavam com focos em: descrever o perfil da infecção em gestantes, discorrer sobre a transmissão, impactos na vida dessas gestantes e o rastreamento do vírus. A metodologia utilizada na maioria desses trabalhos foi o estudo transversal, sendo alguns também descritivos, um realizou uma revisão integrativa, dois realizaram meta-análise e um uma análise sistemática.

O tempo dos estudos variou de 2006 a 2021, sendo 2006 o ano de início da pesquisa e o ano de publicação dentro do período estipulado neste trabalho. A grande maioria focou seus estudos em gestantes e na transmissão vertical, como demonstrado na tabela 1. Na tabela 2 é possível observar a prevalência associada a fatores de risco que foram trazidos em cada artigo.

Tabela 1: Trabalhos selecionados para a revisão de literatura organizados a partir do ano de publicação/ aprovação demonstrando os resultados da soroprevalência, métodos de diagnóstico e fatores de risco do HTLV em gestantes.

Autores	Soroprevalência	Métodos diagnóstico	Fatores de risco	Metodologia	Tempo de estudo	Local
MEDEIROS, A. C. M.	0,31%	QMIA, WB, PCR	-Iniciação sexual precoce -Não utilizar preservativos -Já ter feito ou fazer uso de drogas	Estudo transversal, descritivo	2015-2016	Curitiba-PR
SALES JRP et. al.	-	--	-Não uso de preservativos -Exame pré-natal para o HTLV -Usar drogas injetáveis , - Número de parceiros sexuais -Procedimentos clínicos de risco (recepção de sangue e órgãos e hemodiálise)	Estudo exploratório, descritivo de abordagem qualitativa	2012 – 2017	Juazeiro-BA
PAIVA, A. M. et. al.	0,1–1,05%	Estudos que realizaram confirmatório com WB ou PCR	-Duração da amamentação -Transmissão de acordo com o período de amamentação	Estudo transversal	2006 - 2016 Publicado em 2018	São Paulo

ROSADAS et. al.	14,2%	ELISA, WB e PCR	<ul style="list-style-type: none"> -Duração da amamentação -Irmão com HTLV-1 -Mãe/irmão com HTLV-1 -Carga proviral da mãe 	Estudo sistemático	2018	Brasil
ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P.	0,01%- 24,20%	PCR	<ul style="list-style-type: none"> -Idade de iniciação sexual -Histórico de transfusão -Alto nº de parceiros sexuais -Aumento da idade -Naturalidade -Parentes com histórico de leucemia/linfoma -Violência doméstica -Baixo nível educacional -Baixa renda -Gravidez anterior, multiparidade -Histórico de aborto -Prática de sexo anal -Histórico de infecção sexualmente transmissível -Episódios anteriores de sarna -Aleitamento materno 	Estudo meta-análise, descritivo, comparativo	2019	Mundo
ROSADAS, C. et. al.	0.1% – 1.05%	ELISA, CMIA e confirmatório WB ou PCR	–	Estudo descritivo	2021	Brasil

MENDES, L. A. P. P. F,et.al.	1% - 1,05%	PCR, ELISA , Western Blot	-Altas cargas provirais (PVL)	Revisão integrativa	2017-2021	Brasil
ITABASHI K, et. al.	0,15% – 0,66%	PCR	-Histórico familiar -Amamentação prolongada	Meta-análise	2013 -2015 coorte Publicado em 2021	Japão

Dentre os 8 artigos observados, 6 deles apresentam dados no território brasileiro, entre eles estão 3 estados específicos como a Bahia(BA), São Paulo(SP) e Curitiba(PR), além de outros 3 que fazem um levantamento de dados de diversas regiões do Brasil.

O estudo de Mendes et. al. (2021), demonstra a prevalência em gestantes brasileiras que corresponde a aproximadamente 1% à 1,05% no país, sendo os mais atingidos de cada região o Mato Grosso do Sul com 116.689 casos, Rio de Janeiro com 1.628, Maranhão com 713, Paraná com 643 e Pará com 324 casos (MENDES, 2021; ROSADAS, 2021). No trabalho de Rosadas et. al. (2021), é abordado a importância da implementação dos testes pré-natal e quanto seria a média de custo para essa implementação no sistema de saúde brasileiro, e como solução foi visto que o uso de soros agrupados para triagem de HTLV-1/2 é uma estratégia aceitável para reduzir custos, além disso, esse é um protocolo de triagem para doadores de sangue que foi utilizado no Reino Unido entre 2002 a 2013. Um estudo recente desenvolvido por Silva, R. X. et. al. (2020), confirmou que o uso de soros combinados para triagem de HTLV-1 não afetaram a sensibilidade e especificidade diagnóstica da triagem ELISA e podem reduzir o custo em até 73,6% quando aplicados a amostras de populações de risco no Brasil.

Segundo Medeiros, A. C. M. (2016), a prevalência no estudo variou de 0,08 em Minas Gerais a 1,05% na Bahia, no grupo de gestantes, corroborando com os estudos de Carneiro-Proietti, et. al., (2002), Santos et al., (2017); Giam, Semms, (2018) que apontam que as maiores prevalências estão entre os estados da Bahia, Maranhão, Pará e Pernambuco. Comparando ainda o grupo de doadores de sangue com o grupo de gestantes no trabalho de Medeiros, A. C. M. (2016) e no Boletim Epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde (2022) é possível observar que a prevalência é maior no grupo de gestantes, isso pode ser devido às gestantes estarem mais suscetíveis a infecções devido ao processo de gerar uma nova vida e estar com uma sobrecarga de antígenos/anticorpos sendo criados, visto que os doadores tendem a ser pessoas saudáveis que na maioria das vezes não sabem que portam algum agente infeccioso.

Na pesquisa realizada por Sales et. al. (2017), foi utilizado um estudo exploratório por meio de entrevistas com enfermeiros sobre a infecção pelo HTLV e foi observado que pouco se sabe sobre o vírus, entre os profissionais da área

hospitalar, principalmente quando se trata no acompanhamento de gestantes e como esses casos devem ser notificados e/ou tratados. Devido a isso, é comum acontecerem discriminações com a acometida pelos seus familiares, por não entenderem as vias de transmissão e o que é o HTLV. Essa rejeição decorre normalmente, por conta da semelhança semântica do vírus com o HIV e da percepção sobre a infecção (incurável e transmitida sexualmente) que traz uma série de conceitos discriminatórios, embutidos socialmente. Por conseguinte, as pacientes infectadas sentem-se feridas, envergonhadas e culpadas por terem adquirido tal vírus (DOS SANTOS 2021). Com isso pode-se abordar a importância de debater o tema e torná-lo de livre acesso, assim como a implementação de políticas públicas para o acompanhamento de pessoas afetadas, bem como o rastreamento de novos casos.

Os outros 2 artigos que foram encontrados associados a transmissão do HTLV pela via vertical no mundo foram realizados através de meta-análise. Um deles foi o de Itabashi K., et. al. (2021) que foi realizado no Japão e feito uma comparação com diversos estudos em outros países por conta da associação da transmissão da leucemia de células T em adultos (LLcTA), principalmente no pós-natal. Esse artigo demonstrou através de exames laboratoriais 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.

O segundo artigo que abordou a prevalência mundial do HTLV foi o de Rosadas et. al. (2019), aonde a prevalência variou de 0,01% a 24,20%, sendo a porcentagem maior referente a Nigéria (Osogbo), que foi um estudo com 182 mulheres grávidas, realizado por Opaleye et. al. (2015), tendo um percentual alto provavelmente devido ao N (grupo de estudo) ser pequeno.

Ademais, a tendência de detecção da prevalência de HTLV-1 e 2 analisada por sexo e na maioria das faixas etárias apresenta redução (Santos et. al., 2020). Sendo assim, a prevenção e controle da infecção pelo HTLV-1/2 na subpopulação de grávidas é de extrema importância para diminuir a frequência da infecção e de possíveis doenças causadas pelo HTLV-1 na população geral.

6 CONCLUSÃO

Os estudos sobre a relação do HTLV em gestantes, soroprevalência e fatores de risco são escassos, no período de 2016 a 2022.

As maiores prevalências foram encontradas no estudo de Paiva et. al. (2018), (14,2%) e na meta-análise de Rosadas et. al. (2019), (24,20%) comparando um estudo realizado no Brasil, em São Paulo, e o segundo comparando diversos países respectivamente.

A maioria dos estudos não mostraram associação da infecção com fatores de risco, embora não utilizar preservativos, aleitamento materno e iniciação sexual precoce constituam fatores de risco para a aquisição da infecção.

O modo de transmissão foi associado aos fatores de risco que tiveram como maioria a falta de uso de preservativos durante a relação sexual, aleitamento materno, transmissão através da via parenteral com uso de seringas e objetos contaminados e a transmissão durante o parto quando a gestante não sabia da infecção pelo HTLV. Os métodos diagnósticos mais comuns utilizados foram WB e PCR. A maioria das portadoras foi assintomática.

Não há tratamento medicamentoso nem vacina disponível para a infecção pelo HTLV. Dessa forma, gestantes infectadas devem ser acompanhadas a longo prazo, devido à possibilidade de desenvolvimento de doenças neurológicas, hematológicas e outras.

REFERÊNCIAS

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

BARMPAS, D. B. S. , MONTEIRO, D. L. M., et. al.. Infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes brasileiras. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Denise-Monteiro/publication/270621831_Infeccao_pelo_HTLV-12_em_gestantes_brasileiras/links/54bcebfa0cf29e0cb04c569c/Infeccao-pelo-HTLV-1-2-em-gestantes-brasileiras.pdf> . Acesso em: 24 Ago 2022.

BARRETO, Fernanda Khouri. Estudo in silico para a utilização do HTLV-2 atenuado como vetor vacinal contra a infecção pelo HTLV-1. Dissertação (Mestrado) – **Fundação Oswaldo Cruz**, 2013. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/7138/Fernanda%20Khouri.%20Estudo%20in%20silico....pdf;jsessionid=D6B34AE163DEC7B5C939A433ACD8C5A9?squence=1>>. Acesso em: 25 Ago 2022.

BEIMLING, P.; MOELLING, K. Direct interaction of CREB protein with 21 bp Tax-response elements of HTLV-1 LTR. **Oncogene**, v. 7, p. 257-262, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia do manejo clínico do HTLV. Brasília, 2013. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <http://www.sierj.org.br/artigos/htlv_manual_final_pdf_25082.pdf> . Acesso em: OUT 2022.

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: Set 2022.

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 26 Outubro 2022] , pp. 81-95.

CHAMPS APS. Mielopatia associada ao HTLV-1: perfil clínico, epidemiológico e fatores prognósticos de incapacidade para marcha. **[dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais**; 2010. Disponível em:

<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ECJS-85KJJM/1/ana_paula_silva_champs.pdf> . Acesso em: SET 2022.

CIBELLE, T. S. S, et. al., Perfil epidemiológico dos casos notificados de HTLV na Bahia no período de 2010 a 2019, **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Volume 26, Supplement 1, 2022, 101961, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101961>.

DERSE, D.; HEIDECKER, G. Forced entry-or does HTLV-1 have the key?. **Science**, v. 299 (5613), p.1670-1671, 2003.

DOS SANTOS, A. C. C.; SAMPAIO, D. C.; CORDEIRO OLIVEIRA, L. L.; DOS SANTOS RIBEIRO, D. A.; SOUSA, B. R. B.; RIVEMALES, M. C. C. Impacto do adoecimento crônico em mulheres com Vírus Linfotrópico T Humano (HTLV). *Revista Enfermagem Contemporânea*, v. 10 n. 2, p. 197-204, 2021.

FUTSCH, N., PRATES, G., MAHIEUX, R., CASSEB, J., & DUTARTRE, H. (2018). Cytokine Networks Dysregulation during HTLV-1 Infection and Associated Diseases. **Viruses**, 10(12), 691. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v10120691>> . Acesso em: 24 Ago 2022.

GARCIA, Ionara Ferreira da Silva. Políticas públicas para pessoas vivendo com HTLV: análise da agenda governamental. 2020. 318 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/46220/ionara_ferreira_silva_garcia_ensp_dout_2020.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 13 Set 2022.

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

GIAM C-Z, SEMMES OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. **Viruses**. 2016; 8(6):161. Disponível em : <<https://doi.org/10.3390/v8060161>> . Acesso em: OUT 2022.

HINO, S. Establishment of the Milk-Borne Transmission as a Key Factor for the Peculiar Endemicity of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): The ATL Prevention Program Nagasaki. **Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci**. 2011, 87, 152–166.

ITABASHI K, MIYAZAWA T., Transmissão mãe-a-criança do vírus da leucemia celular T humana Tipo 1: Mecanismos e Estratégias Nutricionais para prevenção. **Cânceres**. 2021; 13(16):4100. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13164100>> . Acesso em : 25 Ago 2022.

IJICHI, S. *et al* Activated T lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). **J Neuroimmunol**, v. 25, n. 2-3, p. 251-4, 1989.

IWANAGA, M.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K. Adult T-Cell Leukemia: A Review of Epidemiological Evidence. **Front. Microbiol.** 2012, 3, 322. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00322>> . Acesso em : 22 Out 2022.

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 ; 218: 571-3.

KASHIWAGI, K., FURUSYO, N., NAKASHIMA, H., KUBO, N., KINUKAWA, N., KASHIWAGI, S., & HAYASHI, J. (2004). A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 70(2), 158–163.

KASSAY, N., MÓTYÁN, J. A., MATÚZ, K., GOLDA, M., & TÓZSÉR, J. (2021). Biochemical Characterization, Specificity and Inhibition Studies of HTLV-1, HTLV-2, and HTLV-3 Proteases. **Life (Basel, Switzerland)**, 11(2), 127. 2021.

KLEINE NETO, WALTER et al. 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** [online]. 2009, v. 42, n. 3 [Acessado 4 Dezembro 2022], pp. 264-270. Disponível em: <<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.

LOUREIRO P. Infecção pelo HTLV-1: Diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste [tese]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

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.

MEDEIROS, A. C. M., Investigação da prevalência da infecção por vírus linfotrópico das células T humanas (HTLV) em gestantes de alto risco. Curitiba, 2016. Dissertação de mestrado. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/47722/R%20-%20D%20-%20ANA%20CRISTINA%20MATHEUS%20MEDEIROS.pdf?sequence=1&isAllowed=1>> Acesso em: 01 Nov 2022.

MENDES, L. A. P. P. F.; PACHECO, N. I. .; SILVA, J. D. de S. e .; CARNEIRO, G. de S.; LOPES, D. C. .; COUTINHO, I. V. L. . HTLV seroprevalence in pregnant women: integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 15, p. e255101522755, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22755>> . Acesso em: 27 Out. 2022.

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: 11 set 2022.

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.

MURPHY, E. L. The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology**, v. 13, n. 1, S215-9, 1996.

NAN, X.; CROSS, S.; BIRD, A. Gene silencing by methyl-CpG-binding proteins. **Novartis Foundation Symposium**, v. 214, p. 46-50, 1998.

NETO, A. F., LIMA, L. S. M., MORATO, C. B. A.. **Cadernos de graduação**. Ciências Biológicas e de Saúde Unit Pernambuco, v. 5, n. 1, p. 36-48, Julho. 2022.

OSAME, M. *et al* HTLV-I-associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet**, v. 1, n. 8488, p. 1031-2, 1986.

PACA-UCCARALERTKUN, S. et al. In vitro selection of DNA elements highly responsive to the human T-cell lymphotropic virus type I transcriptional activator Tax. **Molecular and Cellular Biology**, v. 14, p. 456-462, 1994.

PAIS-CORREIA, A.-M., et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. **Nature Medicine**. v. 16. n. 1. p. 83-89. 2009.

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: 01 nov. 2022.

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.

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

ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira, Caramelli, Paulo e Proietti, Anna Barbara de Freitas Carneiro. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção?. **Revista da Associação Médica Brasileira [online]**. 2010, v. 56, n. 3 , pp. 340-347. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000300021>> . Acesso em: NOV 2022.

ROSADAS, C. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico 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 Set 2022.

ROSADAS, C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; TAYLOR, G. Specificity of HTLV screening tests and its impact on health care program costs: The perspective of antenatal screening in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

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

ROSADAS, C. , Malik B, Taylor GP, PuccioniSohler M (2018) Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. **PLoS Negl Trop Dis** 12(11): e0006913. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006913>> . Acesso em: 15 Out 2022.

SALES JRP DE, MELO MCP DE, MISTURA C et al. Vírus T-linfotrópicos Humanos (HTLV) em gestantes e suas nuances: saberes de enfermeiros. **Rev enferm UFPE on line**, Recife, 11(Supl. 7):2856-63, jul., 2017 ISSN: 1981-8963 Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/7937/19188>> . Acesso em: 20 Set 2022.

SANTOS, A. C. C. D.; SOARES, D. D. J.; RIVEMALES, M. D. C. C. (Des) conhecimento, adoecimento e limitações impostas pelo HTLV: experiências de mulheres soropositivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, p. 45-50, 2017.

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 2022.

SHIMOYAMA M. (1991). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-

87). **British journal of haematology**, 79(3), 428–437. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x>> . Acesso em: 24 Ago 2022.

SILVA, Ingrid Christiane et. al. . Moderada endemicidade da infecção pelo vírus linfotrópico-T humano na região metropolitana de Belém, Pará, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia [online]**. 2018, v. 21, e180018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720180018>> . Acesso em: NOV 2022

SILVA, R. X., CAMPOS, K. R., CATERINO-DE-ARAUJO A. Pooling of sera for human T-cell lymphotropic virus (HTLV) screening in a time of increasing health care expenditure and limited resources. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e27. 2020.

STUVER, S.O.; TACHIBANA, N.; OKAYAMA, A.; SHIOIRI, S.; TSUNETOSHI, Y.; TSUDA, K.; MUELLER, N.E. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 167, n. 1, p. 57–65, 1993.

TAKATANI, Massanobu et al. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo [online]**. 2017, v. 59, e5. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759005>> . Acesso em: NOV 2022.

TSUKASAKI, K.; MARÇAIS, A.; NASR, R.; KATO, K.; FUKUDA, T.; HERMINE, O.; BAZARBACHI, A. Diagnostic Approaches and Established Treatments for Adult T Cell Leukemia Lymphoma. **Front. Microbiol.** 2020, 11, 1207. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01207>> . Acesso em: 24 Ago 2022.

WATANABE, T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1–infected T cells. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 129, n. 9, p. 1071-1081, 2017.

ZAGO, L. B. R. et. al. Central nervous system infiltration by HTLV-1-associated T-cell leukemia/lymphoma in an AIDS patient. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]**. 2020, v. 53, e20200060. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0060-2020>> . Acesso em: 24 Ago 2022.