

FACULDADE INTERNACIONAL DA PARAÍBA
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ARIANE RAISSA MENDES DA SILVA
GLEYCE RAUÊNIA DA SILVA NASCIMENTO
JULIANA PEREIRA DE SOUZA

UM OLHAR SOBRE O HTLV-1: UMA INFECÇÃO SILENCIOSA E NEGLIGENCIADA

JOÃO PESSOA - PB

2022

ARIANE RAISSA MENDES DA SILVA
GLEYCE RAUÊNIA DA SILVA NASCIMENTO
JULIANA PEREIRA DE SOUZA

UM OLHAR SOBRE O HTLV-1: UMA INFECÇÃO SILENCIOSA E NEGLIGENCIADA

Trabalho Final de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Internacional da Paraíba, como parte das exigências para a conclusão da disciplina de TCC II.

Orientador (a): Prof^a. Msc^a. REPHANY FONSECA PEIXOTO

JOÃO PESSOA - PB

2022

UM OLHAR SOBRE O HTLV-1: UMA INFECÇÃO SILENCIOSA E NEGLIGENCIADA

A LOOK AT HTLV-1: A SILENT AND NEGLECTED INFECTION

JULIANA PEREIRA DE SOUZA¹, GLEYCE RAUÊNIA DA SILVA NASCIMENTO¹, ARIANE RAYSSA MENDES DA SILVA¹,
REPHANY FONSECA PEIXOTO¹

1- FACULDADE INTERNACIONAL DA PARAÍBA

Av. Monsenhor Walfredo Leal, 512 - Tambiá, João Pessoa - PB, 58020-540

RESUMO: O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 é um dos subtipos do HTLV, o qual age afetando diretamente as células T, correlacionando-o como agente etiológico de diversas patologias. Esta patologia é um problema de saúde pública mundial, principalmente em países subdesenvolvidos e emergentes. Este artigo tem como objetivo revisar e disseminar informações importantes sobre o vírus, destacando as suas características gerais e específicas, como sua ligação direta com doenças graves. Essa revisão integrativa foi desenvolvida a partir da busca de artigos em bancos de dados on-line, como PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Sites Oficiais do Governo. Foram encontrados 64 artigos, sendo incluídos 34 destes, e seus dados foram coletados. Portanto, sugere-se que a melhor forma de prevenir a disseminação do vírus seria através de ações de saúde pública, como a intervenção nas vias de disseminação, inclusão na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças e Agravos, uso de marcador de risco como carga proviral.

Palavras-chaves: Vírus. HTLV-1. Diagnóstico. Células T.

ABSTRACT: The human T-cell lymphotropic virus type 1 is one of the subtypes of HTLV, which acts directly affecting the T cells, correlating it as an etiological agent of several pathologies. This pathology is a worldwide public health problem, especially in underdeveloped and emerging countries. This article aims to review and disseminate important information about the virus, highlighting its general and specific characteristics, such as its direct link to serious diseases. This integrative review was developed by searching for articles in online databases such as PubMed, Google Scholar, Scielo, and Official Government Websites. 64 articles were found, 34 of these were included, and their data were collected. Therefore, it is suggested that the best way to prevent the spread of the virus would be through public health actions, such as intervention in the dissemination routes, inclusion on the National List of Compulsory Notification of Diseases and Conditions, and use of a risk marker such as proviral load.

Keywords: Virus. HTLV-1. Diagnosis. T cell.

Introdução

O vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) é um dos subtipos do HTLV, incluso na família *Retroviridae*, na subfamília *Oncovirinae*, sendo classificado como retrovírus, o mesmo é uma IST's, que atua no organismo infectando os linfócitos T, causando diversas patologias, desde doenças na pele até câncer. Esta infecção é categorizada como endêmica em grande parte do planeta, abrangendo o sul do Japão, América Latina, determinadas ilhas do Caribe, uma parcela do continente Africano, alguns países do Oriente Médio e Oceania¹.

Pesquisas demonstram que os casos de HTLV no mundo são de 15 a 20 milhões. O número de brasileiros infectados fica entre 800 mil a 2,5 milhões, todavia esse quantitativo pode estar impreciso, pois a maioria dos diagnósticos só ocorre devido ao ato de doação de sangue². O Brasil é considerado um território endêmico para o HTLV-1, tendo alguns estados com maiores taxas de prevalência, que são; Pará (Belém-9.1/1000 doadores de sangue), Maranhão (São Luiz-10.0/1000 doadores de sangue), Pernambuco (Recife-7.5/1000 doadores de sangue) e Bahia (Salvador-1,8 na população geral, ou 9.4/1000 doadores de sangue)³.

O retrovírus apresenta o seguinte ciclo vital de replicação: a proteína viral completa entra em contato com a superfície membranar da célula do hospedeiro, fazendo com que os canais receptores das proteínas transportadoras (GLUT1/HSPG/NRP-1) sejam ativados, assim penetrando a célula, com isso é iniciado o processo de transcrição, onde o RNA viral é transformado em DNA viral, pela ação da enzima transcriptase, logo depois o DNA viral é incorporado ao DNA da célula hospedeira, pela atuação da enzima integrase, tornando-o provírus, o mesmo sofre um processo de transcrição pela ação da RNA polimerase II, sendo transportado do núcleo em direção ao citoplasma, com isso as partículas virais são expelidas por brotamento, através da membrana celular, infectando outras células. A partir dessa fase é possível detectar o vírus por meio de testes sorológicos, pois as células de defesa começam a identificar os antígenos iniciando a produção de anticorpos³.

A patologia supracitada é transmitida verticalmente (da mãe para o bebê), compartilhamento de seringas e agulhas (sangue contaminado), material infectado por transfuro-cortante, e relações sexuais. Esta última acontecendo de maneira desprotegida proporciona um grande risco de contaminação através do sêmen e secreções cervicovaginais que possam conter a presença do provirus, em relações heterossexuais acredita-se que é

mais eficaz a transmissão do homem para mulher, principalmente em parceiros de longo prazo ⁴.

Entre as vias de transmissão a de maior destaque é a transmissão vertical, a qual pode ocorrer através da placenta, do parto ou da amamentação. Transmissões transplacentárias e perinatais correspondem a um risco inferior à 5%, enquanto o contágio durante a amamentação é o mais comum, expressando um risco de aproximado de 20%, pois o leite materno é constituído pela presença de diferentes células como, linfócitos, macrófagos, e células epiteliais das glândulas mamárias que podem ser suscetíveis à infecção por HTLV ⁴. A via que possui maior risco de infecção ao indivíduo exposto é a intravenosa com sangue contaminado, pois o mesmo tem entre 15-60% de chance de se contaminar mediante tal via ⁵. A transmissão sanguínea pode ocorrer por via transfusional através do sangue total ou hemoderivados, e também pelo compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas intravenosas ⁶.

No final da década de 70 e começo da década de 80, pesquisadores descobriram o HTLV-1, pouco tempo depois o vírus foi associado como agente etiológico de diversas patologias, sendo as mais graves, chegando a ser fatais, a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia (TSP/HAM), Uveíte (HAU), e Leucemia Linfoma de células T em adultos (ATLL). Em relação à neoplasia citada acima tem como mecanismo de proliferação a infecção das células T, transformando-a em uma célula maligna, possuindo vários estágios de desenvolvimento, desde a fase aguda até a crônica, em sua maioria dos casos é letal, pois não possui tratamento.

Estudos epidemiológicos evidenciam que o HTLV-1 possui características singulares, tornando distinto dentro da sua própria família, no meio dessas diferenças está o longo ou indefinido período de latência, que pode perdurar por anos, ou até mesmo durante toda a vida do portador, além do que o indivíduo pode conviver com o vírus sem expressar sintoma algum. Devido a uma maioria esmagadora dos portadores do vírus serem assintomáticos e em conjunto disso o período de latência ser indeterminado, o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 de forma precoce é quase nula no setor primário de saúde pública, o que viabiliza a propagação deste agente patogênico por indivíduos infectados, o que se justifica pela falta de diagnósticos precoce dos portadores do vírus.

No primeiro momento para o diagnóstico da infecção são utilizados testes de triagem que possuem baixo custo, como os testes sorológicos sendo o mais comum o

imunoenzimático ELISA e reações de aglutinação. Entretanto, os testes citados acima possuem baixa especificidade, ou seja, ocasionando resultados falso-positivos, o que compromete a identificação dos portadores da patologia. Recomenda-se, então, testes confirmatórios como: WESTERN BLOT (WB) e IMUNOBLOT (IB), o WB é o mais usado nos serviços públicos, os dois são testes de reação imunoenzimática. Quando não é possível a confirmação pelos testes imunoenzimáticos, é feito os testes moleculares, como o PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE), sendo este o teste mais adequado para o diagnóstico do HTLV-1 ⁴.

O HTLV-1 é considerado um problema de saúde negligenciado, apesar de sua taxa de mortalidade ser baixa ele causa doenças graves que trazem muitos transtornos para vida dos portadores positivos. O mesmo até pouco tempo não estava incluso na Rede De Atenção Materna e Infantil (RAMI), como nos casos de testes de HIV, e demais ISTs, essa inclusão aconteceu pela portaria GM/MS Nº 715 de 04 de abril de 2022, com o intuito de ajudar na diminuição da disseminação do HTLV ⁷. Dessa forma, se justifica a importância da adição dos dados relacionados aos casos de infecção em território nacional, para o auxílio no precoce diagnóstico de outras doenças relacionadas ao vírus, como também para a elaboração dos programas de saúde pública para diminuir a taxa de transmissão, principalmente em regiões endêmicas, pois a patologia traz ao seu portador grandes dificuldades em decorrência da falta de políticas públicas específicas.

Portanto, este artigo objetiva revisar e propagar conceitos sobre o HTLV-1, assim como a sua correlação com o diagnóstico de diversas patologias imunossupressoras e neoplásicas, visando esclarecer a relevância da propagação do conhecimento à população sobre o vírus.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica integrativa. As consultas ocorreram no período entre março e novembro do ano de 2022.

Parâmetros de busca e condições de inclusão e exclusão de dados

As pesquisas foram realizadas através de buscas eletrônicas nas bases de dados *Scientific Eletronic Library* (SciELO), *PubMed*, *Google Acadêmico*. Os dados também serão obtidos das estatísticas publicadas pelos órgãos oficiais, nacionais e internacionais.

Organização mundial de saúde (OMS) e Departamento de informática do sistema único de saúde do Brasil (DataSus).

As palavras ou descritores de busca utilizados foram: HTLV-1, *Human T-lymphotropic*, Vias de transmissão, Diagnóstico laboratorial, ATLL.

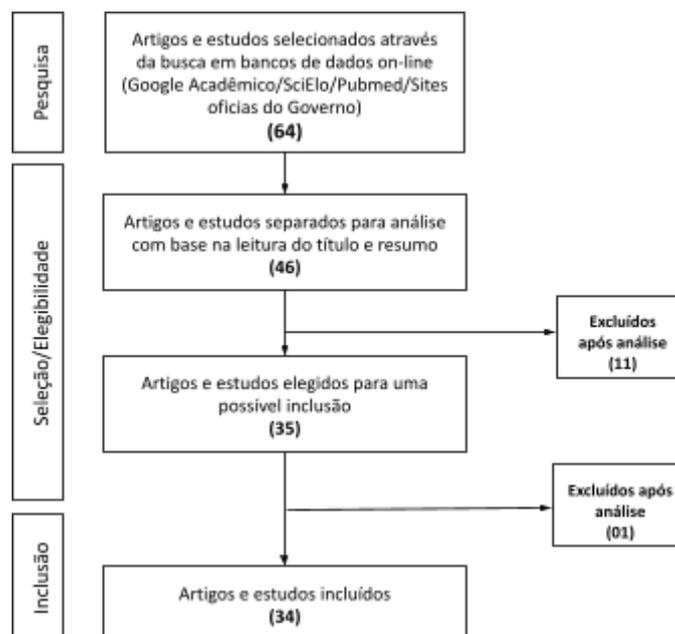
Os dados coletados são agregados e apresentados em tabelas, além da integração de figuras para a melhor compreensão do assunto abordado. Pretende-se analisar a incidência de casos de infectados pelo HTLV-1, bem como as taxas de transmissão do mesmo, com ênfase maior em mulheres gestantes.

Critérios de seleção e coleta de dados

Os seguintes critérios foram considerados: dados de indivíduos dos sexos feminino e masculino, que sejam portadores do HTLV-1 e pessoas que desenvolveram a ATLL (Leucemia de Células T do Adulto). As pesquisas serão realizadas nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Foi aplicado como parâmetro de exclusão: todas as pesquisas que não estejam nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola; doenças que não sejam de cunho imunohematológico ligadas ao HTLV; e artigos e pesquisas realizados fora do período de tempo correspondente entre 2008 e 2022, como demonstra-se a seguir (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Esquema das etapas realizadas para seleção e inclusão dos artigos.



Fonte: Autoria própria, 2022.

RESULTADOS

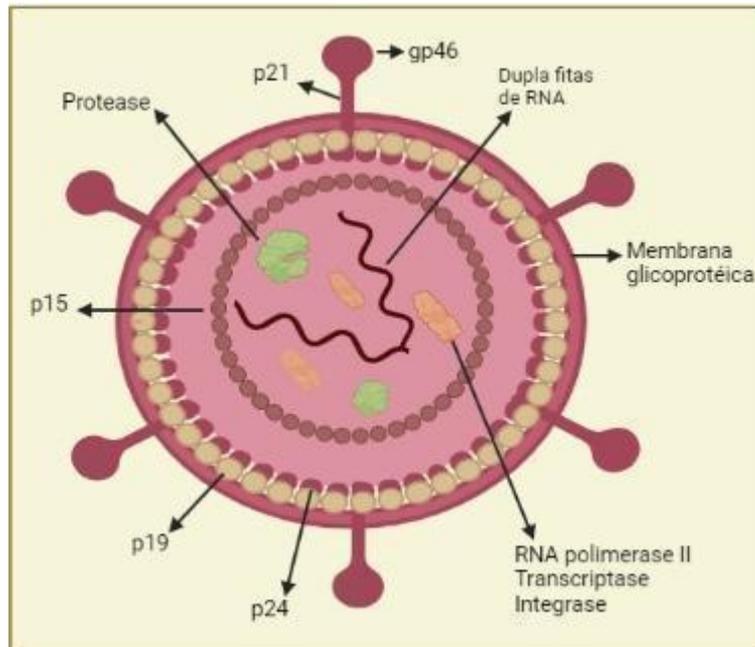
Estrutura Genética

O HTLV-1 pertence ao grupo do PLTV (Vírus T-linfotrópicos de Primatas), sua estrutura genética é bastante similar ao do HTLV-2, possuindo cerca de 70% de sequências de bases dos seus RNAs semelhantes. Isso torna necessário a realização do teste para a distinção dos tipos no resultado ⁸.

O vírus possui variações em sua composição genética dependendo da região do planeta. A classificação filogenética é dividida em três grupos, o cosmopolita (HTLV-1a) que é presente nas regiões do continente Americano, Europa, África Ocidental e Ásia; o B, D e F atinge áreas da África Central; o C na Oceania e o E na região Centro-norte da África. Entretanto suas variações não mudam seu potencial patogênico ⁴. O subtipo (HTLV-1b) pode ser encontrado no continente Africano, na região central, já na região da Oceania foi registrado o subtipo (HTLV-1c), como também a casos isolados dos subtipos (HTLV-1 d,e,f e g) em regiões da África ⁹.

A estrutura da partícula viral do HTLV-1 possui formato esférico, sendo seu material genético formado de duplas fitas de RNA espiraladas, com o diâmetro aproximado de 100 nm. O seu envelope viral possui revestimento glicoproteico, no qual estão presentes as proteínas p21 e gp46. Na parte interna estão depositadas as proteínas p15, p19 e p24, atuando em conjunto com a transcriptase reversa, integrase e protease, com o intuito de replicar o vírus (Figura 1) ¹⁰.

Figura 1: Estrutura genética do vírus HTLV.



Fonte: Imagem criada no BioRender. Autoria própria, 2022.

Epidemiologia

A verdadeira distribuição e estimativa global da prevalência do HTLV-1 é imprecisa, devido a falta de conhecimento que envolve alguns fatores como, áreas que não foram investigadas para infecção por HTLV-1; baixa especificidade dos ensaios usados nos testes sorológicos, levando nas décadas de 1980-1990 a uma prevalência superestimada. Grande parte dos trabalhos realizados para avaliar a prevalência do HTLV-1 baseia-se em estudos de séries de doadores de sangue, gestantes ou pacientes hospitalizados. Na maior parte das áreas estudadas, a distribuição do HTLV-1 não é homogênea. O mesmo está presente em aglomerados relativamente pequenos com uma prevalência alta de infecção, com áreas endêmicas próximas bastante baixas ¹¹.

Estima-se que 10 milhões de pessoas no mundo são portadoras do vírus HTLV-1. No continente Asiáticos, o Japão é considerado uma área de alta endemicidade para esse vírus. Assim como na América Latina, determinadas ilhas do Caribe, uma parcela do continente Africano, alguns países do Oriente Médio e Oceania. Em 2006-2007 a estimativa nacional do número de portadores de HTLV-1 no Japão foi de aproximadamente 1,08 milhão. As estimativas de incidência anual nacional de recém infectados com HTLV-1 no ano de 2016 foram de 3,8 por 100.000 pessoas por ano, com base nas taxas de soroconversão específicas da idade de doadores de sangue em quase todas as áreas do Japão. A taxa de incidência foi

três vezes maior em mulheres do que em homens, e estima-se que pelo menos 4.000 novas infecções por HTLV-1 ocorram anualmente ¹².

A África ocidental é composta por 16 países que juntos somam mais de 300 milhões de habitantes. Alguns estudos foram realizados no Senegal, Guiné-Bissau, Costa do Marfim, Gana e Nigéria, a soroprevalência do HTLV variou de 0,2 a 3% nesses países. No Senegal a prevalência foi de 0,16%, na Guiné foi de 1,2%, Costa do Marfim e Gana variam entre 0,5 e 2% e na Nigéria a prevalência foi de 0,7 a 3,7% ¹¹. Na América do Norte, mais precisamente nos Estados Unidos foram realizados alguns estudos de prevalência do HTLV-1 em doadores de sangue e usuários de drogas intravenosas. Em um desses estudos, com 40.000 doadores de sangue, apenas 10 (0,25%) positivaram para tal infecção. Anos depois foi realizado outro estudo com 21.000 indivíduos de várias populações e a prevalência desta infecção foi de 0,02%. Entretanto, estima-se que a média de prevalência da população geral dos Estados Unidos é de 0,1% a 0,2% ¹³.

Na América do Sul acredita-se que o HTLV-1 já existia na população indígena nativa vinda da Ásia, crê-se também que pode ter entrado no continente através do comércio de escravos africanos e por meio da imigração japonesa no início do século XX ¹³. No Brasil, o número de infectados gira em torno de 800 mil a 2,5 milhões de pessoas. Segundo dados do Ministério da Saúde, obtidos a partir de análises em bancos de sangue de 2008 até 2019, em 12 capitais dos estados do país, o número da taxa de prevalência por 1000 dos casos de infecção pelo vírus em cada cidade foi de : Acre (4,6/1000), Amazonas (1,3/1000), Bahia (4,8/1000), Goiás (0,9/1000), Maranhão (1,5/1000), Minas Gerais (0,8/1000), Paraná (0,4/1000), Pernambuco (2,2/1000), Piauí (0,6/1000), Roraima (3,2/1000), Santa Catarina (0,3/1000) e São Paulo (1,0/1000) ¹⁴.

As maiores áreas de prevalência são as regiões Norte e Nordeste, tendo como epicentro da infecção pelo HTLV-1 Salvador, capital do estado da Bahia. Dados apontam que a capital baiana tem uma prevalência acima de 1%, sendo na população geral 1,74%, entre doadores de sangue 1,35%, e entre mulheres grávidas 0.84% ¹⁵. Desde o ano de 2012 o governo Baiano tornou a notificação dos casos de HTLV como notificação compulsória, tendo como justificativa a alta taxa de infecção no estado ¹⁴.

Na amazônia foi realizado um estudo nas margens da usina hidrelétrica de Tucuruí, onde obteve-se o percentual de 4,7% de prevalência para infecção pelo HTLV-1. Em Belém do Pará a prevalência foi de 1,4% de infectados pelo HTLV na região metropolitana. Analisando

diversos grupos populacionais no Brasil, estudos apresentaram consideravelmente altas taxas de prevalência de infectados pelo HTLV-1 entre imigrantes e descendentes japoneses com 10% e 6,8% em Campo Grande (MS), e 11,8% em Tomé-Açu (PA). Do mesmo modo entre comunidades indígenas, chegando a 13% de prevalência da infecção pelo HTLV-1 em algumas tribos no Pará ¹³.

Fatores de risco

O Brasil apresenta alguns grupos com maior vulnerabilidade à infecção pelo HTLV-1, que são os usuários de drogas endovenosas, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, indivíduos submetidos a transfusão sanguínea antes de 1993, gestantes, bebês de mães soropositivas para o vírus e indígenas ¹⁶. Os povos indígenas destacam-se dentro desses grupos de maior vulnerabilidade, com taxas de prevalência consideradas altas, chegando a 20% em crianças menores de 9 anos ¹⁴.

Há uma prevalência da infecção pelo HTLV-1 em mulheres negras/pardas, com um menor grau de escolaridade e idade acima de 20 anos. Foi observado que em gestantes as infecções são mais frequentes do que em doadores de sangue, e essa frequência é maior nas regiões do norte e nordeste, com a Bahia apresentando a maior prevalência desse grupo. Uma das mais importantes vias de transmissão é a de mãe para filho, o que leva a um aumento de desenvolvimento de doenças relacionadas à infecção pelo HTLV-1 na infância ¹⁴.

Fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro são uma das principais causas que levam ao aparecimento de doenças associadas à infecção. Não se sabe ao certo como o vírus sobrevive a um sistema imunológico eficiente ou o que define o risco para o desenvolvimento das doenças associadas ao mesmo, por exemplo, dentre os fatores de risco para a passagem do quadro de portador assintomático para a presença de Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) e de outras doenças imunomediadas destaca-se uma carga viral alta como o fator de maior evidência ¹⁷.

Etiologia e Patogênese

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), é o agente etiológico de várias doenças humanas. Ele foi o primeiro Retrovírus descoberto no ano de 1980 nos Estados Unidos, onde a partir de um sobrenadante de linfócitos de um paciente afro-americano com leucemia/linfoma de células T do adulto, o vírus foi isolado. Em 1977, anos antes da descoberta do HTLV-1, Uchiyama e colaboradores descreveram 16 casos de um

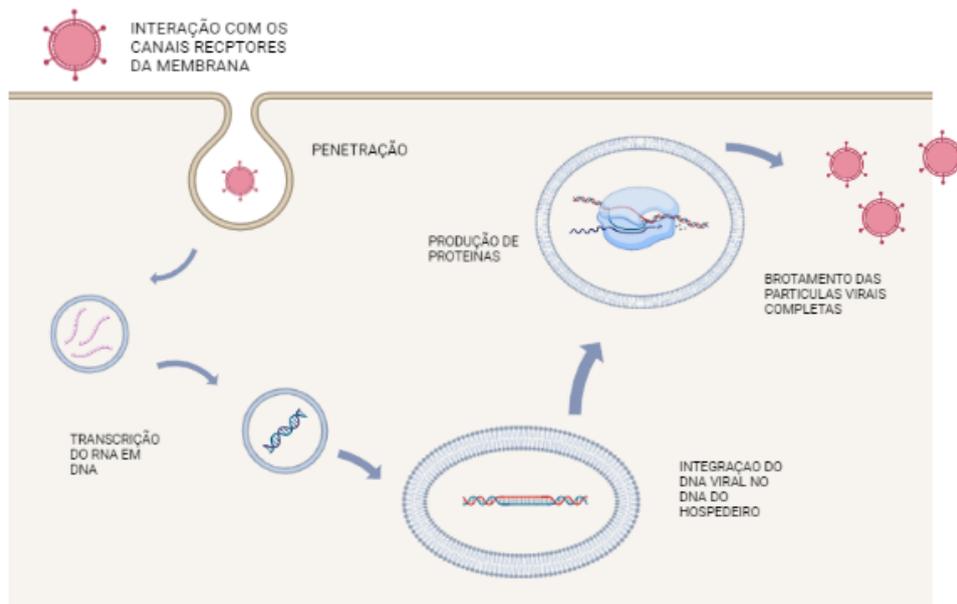
novo tipo de leucemia no Japão em uma população de Kyushu (região sudoeste do país), que frequentemente ocorria na fase adulta. Essa patologia foi denominada como leucemia de células T do adulto (ATL) ¹⁸.

Paralelamente, em 1983 baseado na detecção das partículas do HTLV-1 em pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto foi estabelecida a associação causal entre ATL e o HTLV-1. Portanto, essa associação tornou desde então o HTLV-1 o agente etiológico da ATL. Três anos após, foram realizados estudos sorológicos e epidemiológicos nas Antilhas Francesas, onde a infecção pelo HTLV-1 também foi associada a doenças neurológicas crônicas como paraparesia espástica tropical (TSP) e mielopatia associada ao HTLV (HAM), as mesmas no ano de 1988, foram descritas por Roman e Osame, como manifestações complementares conhecida hoje como HAM/TSP ¹⁸.

Mesmo com quatro décadas de descobrimento do vírus, sua origem é incerta. Entretanto, alguns estudiosos defendem três linhas de pensamento sobre a origem do subtipo HTLV-1, a primeira linha narra que por meio da migração de asiáticos pelo do estreito de Bering a infecção foi disseminada para o continente americano. Já a segunda linha propõe que o vírus surgiu no Continente Africano sendo transmitido para a América ao longo dos processos de migração. A terceira linha, por sua vez consiste na ideia que a disseminação aconteceu de maneira mais recente durante a migração da população japonesa para o ocidente ¹⁸.

O retrovírus possui afinidade com as células de defesa, principalmente com os linfócitos T. Logo após o indivíduo entrar em contato com o vírus, o mesmo procura sua célula-alvo, com isso ocorre o processo de infecção da mesma, onde após a interação com os canais receptores da membrana da célula, acontece liberação do canal ocorrendo a penetração, começando a atuação em cadeia de diversas proteínas. Sendo a primeira a transcriptase reversa, que atua na transcrição do RNA viral em DNA viral. Finalizado o processo inicia-se a integração do DNA viral no DNA da célula do hospedeiro, pela ação da integrase. Logo após, se tem a atuação da RNA polimerase que atua na produção das proteínas virais, possibilitando que as partículas virais completas saiam do meio intracelular em direção ao meio extracelular, assim infectando outras células ³. Esse processo do mecanismo de infecção é demonstrado a seguir (Figura 2).

Figura 2: Mecanismo de infecção do vírus na célula do hospedeiro.



Fonte: Imagem criada no BioRender. Autoria própria, 2022.

Vias de Transmissão

O HTLV-1 é transmitido pelas mesmas vias que as IST's mais conhecidas também são disseminadas, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o da hepatite B, ou seja, pela relação sexual desprotegida com um portador ou portadora; compartilhamento de seringas e agulhas durante o uso de drogas injetáveis; da mãe infectada para a o recém-nascido, incluindo destacando a infecção pelo aleitamento materno ¹⁹. Sendo diagnosticado durante o pré-natal que a mãe é soropositiva para a infecção, não é indicado a amamentação, com isso a alimentação do bebê passa a ser a base de fórmulas lácteas apropriadas ²⁰.

Geralmente, as partículas virais livres não são detectadas no leite, sugerindo que a transmissão acontece porque as células de defesas e epiteliais internas das mamas estão infectadas⁶. Diversos fatores colaboram para a disseminação do vírus por tal via, como índice da carga viral da genitora, período de lactação (superior a 6 meses), faixa etária da gestante e histocompatibilidade do complexo Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) da mãe para o bebê. Não se tem conhecimento do local específico por onde se inicia a infecção, entretanto estudos sugerem que tem início em regiões do intestino e das amígdalas ²¹.

A transmissão sanguínea pode ocorrer por transfusão de componentes celulares do sangue, no entanto, a disseminação através de componentes sanguíneos isentos de células não foi comprovada. As transfusões de sangue têm um alto nível de contágio, com o índice

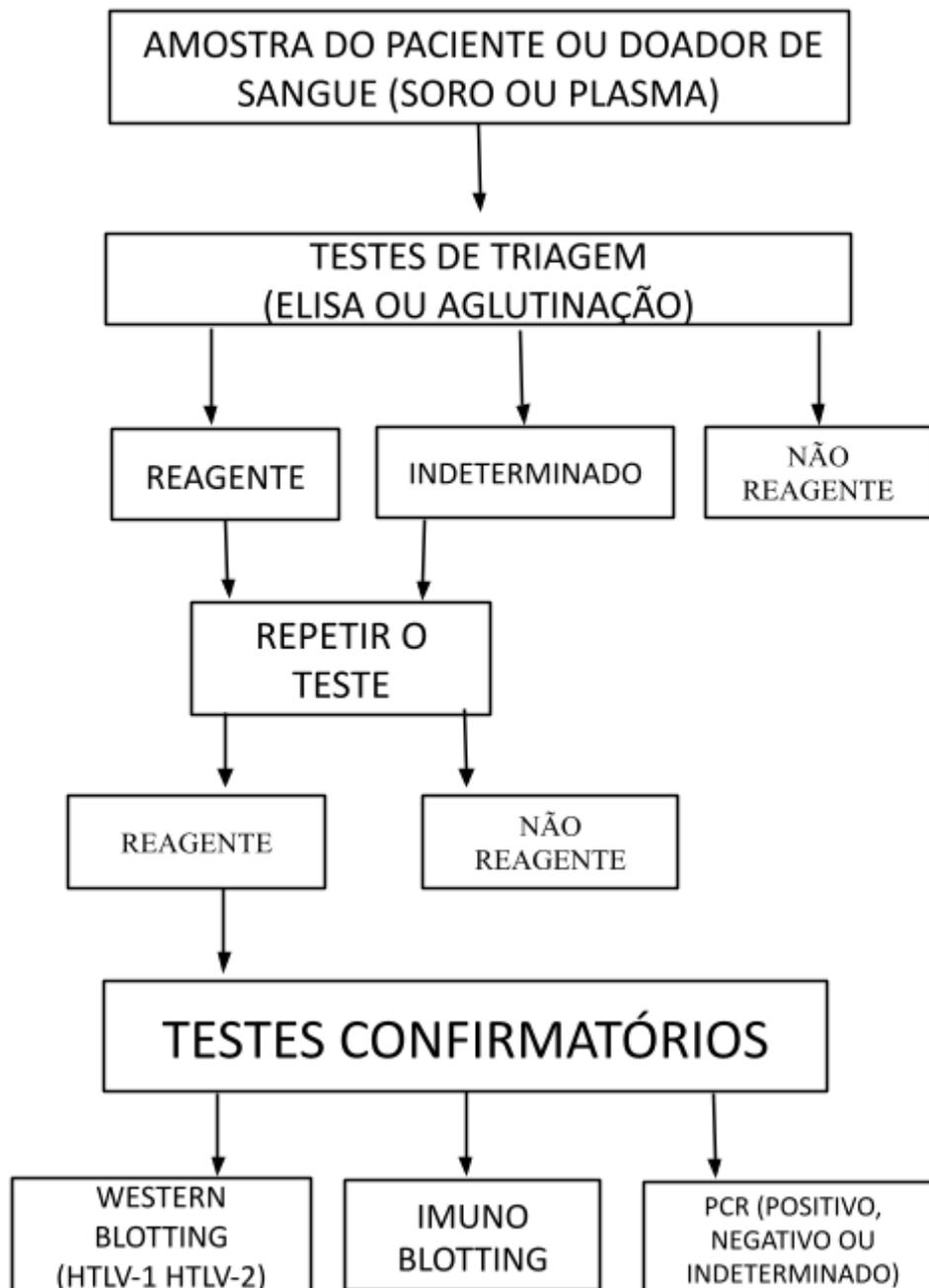
aproximadamente de 35-60% ²². Entretanto, com a adesão da triagem em bancos de sangue em regiões endêmicas, ocorreu uma redução considerável da transmissão por meio da transfusão sanguínea legal. No entanto, o compartilhamento de agulhas também é um meio eficaz de transmissão do vírus, comum entre usuários de drogas ¹⁹.

Durante o sexo desprotegido, o risco de transmissão do HTLV-1 é de aproximadamente 1% ao ano, entre parceiros sorodiscordantes ²³. A transmissão sexual acontece porque os provírus estão presentes nas secreções genitais (sêmen e secreções cervicovaginais). Isso acontece devido que o fluido liberado pelo homem durante a relação sexual é composto por diferentes células que podem ser infectadas pelo HTLV-1, como células T CD4 +, macrófagos e células dendríticas. O vírus entra por meio da penetração da mucosa danificada ou endocitose por células epiteliais. O período após o evento da menopausa deixa as mulheres mais suscetíveis a infecções, em decorrência da falta de proteção natural da mucosa genital ²¹.

Diagnóstico

O diagnóstico do HTLV-1 é dividido em duas etapas, a primeira é composta pelos testes de triagem (ELISA, aglutinação), a segunda é constituída de testes confirmatórios (IMUNOBLOT, Western Blot, PCR), os quais diferenciam o tipo de vírus em HTLV-1 e 2 ¹⁹. Para a realização dos exames clínicos laboratoriais é utilizado sangue total, soro e líquido, a partir das análises de um desses materiais biológicos é possível detectar anticorpos específicos do HTLV, como demonstrado no fluxograma a seguir (fluxograma 2).

Fluxograma 2: Esquema das etapas dos testes realizados para a identificação do HTLV-1.



Fonte: Autoria própria, 2022.

De maneira inicial é utilizado para diagnóstico da infecção os testes de imunoensaio enzimático (ELISA) ou de reações de aglutinação, todavia tais testes possuem a tendência de manifestar resultados de falso-negativos, em alguns casos isso acontece pelo baixo nível de anticorpo presente o soro do paciente. O método de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent*

Assay) é um teste sorológico, bastante utilizado como método para diagnóstico de doenças autoimunes, infecciosas e também alérgicas, classificado como imunoenzimático, pois o método dessa técnica consiste em detectar as reações enzimáticas entre antígenos e anticorpos. Para que o resultado seja tido como positivo é necessário que a reação detecte a presença de anticorpos contra o HTLV-1/2 ²⁴.

Outro meio de teste de triagem é o teste de reações de aglutinação na qual sua técnica consiste em utilizar antígenos virais inativos sensibilizando partículas de gelatina/látex, tal método é bastante utilizado em virtude da rapidez para obtenção do resultado, fácil manuseio, baixo custo boa sensibilização, sendo também útil para estudos de caráter epidemiológico ²⁵.

Para a confirmação e diferenciação do resultado positivo para a Infecção são realizados testes de biologia molecular, sendo eles o Western blotting (WB), Immunoblotting e PCR. O Western blotting (WB) é o método mais comum de ser utilizado, sua técnica é baseada na utilização da eletroforese em gel para o reconhecimento das partículas de imunoglobulinas, para diversos agentes virais, isso acontece quando são eletroforicamente separados, decorrente do peso da molécula e sua carga elétrica, sendo ligados a uma membrana de nitrocelulose. Com isso ocorre a revelação das bandas por meio do ensaio imunoenzimático, cada bandamento corresponde a um agente viral específico. Para o resultado ser positivo para HTLV-1, precisa ser identificada as seguintes bandas: rgp 46-1 associada a combinação gp21+p24 e/ou p19 ¹⁹.

A técnica de Immunoblotting se assemelha ao teste citado acima, se diferenciando pelo uso de antígenos para a detecção de anticorpos contra determinadas proteínas. A partir desse método se obtém resultados mais determinantes, pois os aglutinogênios específicos são acoplados às tiras de nitrocelulose ²⁵.

A reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction- PCR) é utilizada quando o resultado é indeterminado pelas técnicas anteriormente citadas. O método tem como base a pesquisa e detecção do DNA viral alvo. Neste teste é necessário a coleta de sangue total, para a partir da obtenção da amostra começar a pesquisa do DNA proviral ²⁵.

Manifestações Clínicas Associadas

A maioria dos infectados pelo vírus não expressam sintomas ao longo da vida. Entretanto, aproximadamente de 5 a 10% dos portadores apresentam algum tipo de

manifestação clínica, podendo apresentar quadro de patologias de características hematológicas, neurológicas, inflamatórias e imunodepressão ²⁶.

A Leucemia Linfóide de células T (ATLL), a Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/PET) e Uveíte (HAU) possuem associação direta com a infecção. É quase nula a chance de um portador do vírus vir a desenvolver as duas primeiras patologias citadas em conjunto. Porém, outras patologias podem vir a acometer o portador, como cistite crônica, bexiga neurogênico, carcinoma, tuberculose, estrogiloidíase, Síndrome de Sjögren, artrite, polimiosite, alveolite, dermatite infecciosa, tireoidite, podendo também deixar o mesmo imunodeprimido ³.

A leucemia linfóide de células T (ATLL), é uma neoplasia de mau prognóstico. Após um longo período de latência, tem uma porcentagem de progressão de 2 a 4%. A mesma pode causar diversas manifestações clínicas como hepatomegalia, linfadenopatia, lesões pulmonares e cutâneas, esplenomegalia, hipercalcemia e infiltração em órgãos. Também apresenta sintomas como tosse, febre, expectoração, icterícia, diarreia, ascite, infecções oportunistas e derrames pleurais ²⁷.

Existem quatro formas distintas de apresentação clínica da patologia, sendo elas: aguda, crônica, linfomatosa e indolente, o que gera ao portador um prognóstico ruim e limitado. As fases linfomatosa e aguda possuem sobrevida menor que 1 ano. Já os tipos crônicos com maior grau de agressividade se associam a um prognóstico mais letal, com sobrevida global de cerca de 6 a 10 meses. Já os tipos indolentes, geralmente, têm uma sobrevida global média de pelo menos 2 anos ⁴.

A forma aguda é a mais agressiva e comum, representa mais da metade dos casos. A imunodeficiência, acompanha os pacientes ocasionando infecções comuns. Expressa um grande número de células leucêmicas circulantes ⁴. Ocorre a infiltração na medula óssea o que leva à formação anormal de células, onde no sangue periférico observa-se linfócitos atípicos, pleomórficos, lobulados em formato de flor, as chamadas “flowers cells” ¹⁷. Linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesões de pele, lesões ósseas, lesões viscerais múltiplas ou infiltração pulmonar também estão presentes nessa fase da ATLL. Em 50% dos casos ocorre reabsorção óssea, causando uma hipercalcemia ⁴.

Na forma crônica a ocorrência é de 20% dos casos, geralmente são menos agressivos e não há presença de massas tumorais, porém, pode evoluir para forma aguda. Está associada a linfocitose periférica crônica por vários anos e pode, eventualmente, envolver

pele e pulmões. O paciente pode apresentar linfonomegalia e hepatoesplenomegalia. Normalmente não se observa hipercalcemia, infiltração associada ao sistema nervoso central (SNC), trato gastrointestinal ou ossos, apresenta os níveis de LDH normais ou ligeiramente aumentados ⁴.

A forma linfomatosa representa 20% dos casos, acomete cadeias superficiais ou profundas, com alargamento de mediastino. Com menos frequência do que a forma aguda, também provoca lesões cutâneas, lesões pulmonares, hepatomegalia, aumento da lactato desidrogenase (LDH) e hipercalcemia, há presença de células malignas no sangue periférico em 1% dos casos. Já a forma indolente acontece apenas em 5% dos casos. É caracterizada pela ausência de linfocitose, hipercalcemia, linfadenopatia, envolvimento do fígado, baço, SNC, ossos ou trato gastrointestinal. Todavia, lesões pulmonares e cutâneas podem estar presentes, assim como, a LDH pode apresentar-se normal ou ligeiramente aumentada ⁴.

A Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), também podendo ser chamada de Paraparesia Espástica Tropical (PET), é uma neuropatologia crônica, que atua no sistema nervoso central (SNC), ocasionando danos, como à falta parcial ou completa da mobilidade dos membros inferiores, lesões congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central (cérebro ou medula espinhal), como também aumento dos reflexos dos músculos e tendões ²³. O diagnóstico da patologia é obtido através da análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), também chamado de líquido cefalorraquidiano, e o auxílio de diagnóstico por imagem ¹⁹. Os linfócitos T infectados se acumulam causando uma inflamação no tecido da medula espinhal dorsal, com o auxílio da atuação de citocinas, células citotóxicas HTLV-1 e anti-HTLV-1 ²³. A patologia atinge principalmente pessoas do sexo feminino, podendo expressar seus sintomas a partir dos 40 anos de idade ⁴.

A HAM/PET caracteriza-se como uma doença de evolução lenta progressiva, ela acomete preferencialmente os níveis mais baixos da medula torácica, análises neurológicas normalmente mostram fraqueza e espasticidade nos membros inferiores com padrão adutor. A síndrome do neurônio motor superior é a principal manifestação sintomática, origina-se em uma das pernas, tornando-se evidente na parte proximal, progredindo para bilateralidade no curso da doença em meses ou anos, juntamente com a evolução da doença a mobilidade do paciente passa ao uso restrito da cadeira de rodas ²⁸.

Os sinais sensoriais apresentam diminuição das sensações vibratórias e proprioceptivas difusamente abaixo do nível torácico, além de dormência, dores lombares

que frequentemente irradiam para a perna. O avanço da doença colabora para o aparecimento de disfunções no intestino e bexiga, além disso, uma severa constipação e infecções urinárias recorrentes devido a dissinergia do músculo detrusor do esfíncter durante a micção. Pode ocorrer também, complicações atípicas como febre, mal estar, forte desconforto abdominal, litíase urinária, versículo-refluxo uretral, pielonefrite crônica, insuficiência renal crônica e sepse no trato urinário ²⁸.

A uveíte associada ao HTLV-1(HAU) é uma inflamação intraocular capaz de afetar completamente a úvea ou algumas de suas estruturas como, íris, corpo ciliar e coróide. A HAU apresenta os seguintes sintomas: Embaçamento visual, ardor, prurido, dor, sensação de corpo estranho e vermelhidão na região frontal ocular ²⁸.

A HAU acomete comumente adultos de meia idade, entretanto, há casos de crianças registrados na literatura, com a possibilidade de ser em razão da carga proviral elevada e também da resposta imunológica do indivíduo em relação a infecção pelo HTLV-1, O que também correlaciona ao fato de que, pacientes com HAM/PET são propícios a desenvolverem HAU, todavia, essa questão precisa ser melhor estudada ²⁸.

O diagnóstico da uveíte baseia-se a princípio na sorologia positiva ou negativa do paciente para o vírus HTLV-1, dessa forma, por meio de eliminação, é feito o diagnóstico diferencial em relação a outros tipos de uveítes associadas a moléstias como sífilis e doença de Behçet ²⁸.

Tratamento

Em 2016 a Sociedade Internacional de Retrovirologia publicou recomendações para o tratamento de leucemia linfoma de células T do adulto (ATLL) e Paraparesia espástica tropical mielopatia (HAM), doenças decorrentes do HTLV-1, resultando na autorização do uso do medicamento zidovudina para uso terapêutico ¹⁹. É importante ressaltar que a doença não tem um tratamento específico, podendo ser letal em alguns dos casos, pois o vírus é causador de diversas outras patologias secundárias, além do risco de coinfeção com outras doenças, com isso, as pessoas infectadas devem ser acompanhadas no serviço especializado para receber atendimento de suporte psicológico e terapêutico medicamentoso paliativo, com toda atenção especial ¹⁹. A tabela a seguir demonstra a terapêutica utilizada no tratamento dos sintomas em decorrência da infecção por HTLV-1.

Tabela 1 : Intervenção terapêutica para patologias e manifestações clínicas associadas ao HTLV-1.

Patologia/Manifestação clínica	Fármaco/Tratamento	Dose	Uso/Via Medicamentosa	Efeitos Colaterais
ATTL	associação de antirretroviral zidovudina (AZT) e do interferon-alfa (IFN)	(Depende do Paciente)	–	Possível hipercalcemia
HAM	Metilprednisolona Prednisona	1.5 g em 500 mL de soro glicosado 5%/dia 1mg (por peso) /dia	Intravenosa Oral	–
Uveíte	Colírio (sob orientação médica)	–	Tópico	–
Bexiga neurogênica	Oxibutinina Imipramina Sonda vesical intermitente	5 a 15 mg/dia 10-75 mg/dia 4 a 4 horas ou 6 em 6 horas	Oral Oral Uretral ou Suprapúbica	Boca seca/Constipação ITU
Constipação Intestinal	Muciloide Psyllium Óleo Mineral	5,8-17,4 mg/dia 7,5-30 ml/dia	Oral –	Cólica, diarreia Cólica, diarreia
Espasticidade	Baclofeno Diazepam Toxina Botulínica	10-80 mg/dia 5-40 mg/dia (Depende do Paciente)	Oral Oral	Sonolência, Fraqueza, Hipotonia.
Dores Neuropáticas	Gabapentina Carbamazepina Duloxetina	900 a 1.800 mg/dia 400-1200 mg/dia 60-120 mg/dia	Oral Oral Oral	Sonolência Ataxia, apraxia Náuseas
Infecção urinária de repetição	Nitrofurantoína Norfloxacina	100 mg/dia 400 mg/dia	Oral Oral	Náuseas, vômitos Náuseas, vômitos

Paciente Acamado	Heparina não fracionada	5.000 UI de 12/12 horas	Subcutânea	Hematomas e sangramento leve.
Xerose	Creme de ureia a 10% ou óleo mineral a 100%;	1 a 3 vezes ao dia	Tópico	–
Xeroftalmia	Colírios de lágrima artificial;	(Depende do Paciente)		–
Xerostomia	Salivas artificiais e aumentar a ingestão hídrica	(Depende do Paciente)		–
Paresia	Fisioterapia	(Depende do Paciente)	–	–
Fraqueza muscular	Fisioterapia	Individual	–	–
Disfunção erétil	sildenafil, tadalafila e análogos	(Depende do Paciente)	Oral	–

Fonte: Autoria própria, 2022.

Impacto social

Quando uma pessoa é diagnosticada com o vírus HTLV-1 geralmente isso causa um grande impacto psicológico na vida desse indivíduo, levando o mesmo a apresentar alterações de humor como a depressão e mudanças na qualidade de vida. Essas pessoas podem apresentar disfunção erétil, constipação, alteração da marcha e capacidade funcional, dor na região lombar, incontinência urinária, redução da sensibilidade superficial entre outros. Também foi observado que 30% dos portadores desse vírus após 10 anos são acometidos pela paraplegia, ou seja, deixando o indivíduo sem a possibilidade de movimentação dos membros inferiores ²⁹.

Essas deficiências ocasionam um estigma social que reflete em uma menor probabilidade de manutenção do emprego, diminuição das atividades sociais, disfunções sexuais, dificuldade no desempenho de tarefas domésticas e maior tendência a psicopatologias, principalmente a depressão. Alguns problemas psicossociais como aumento

da ansiedade, dificuldade em estabelecer relacionamentos, medo ou culpa por engravidar sendo soropositiva, podem estar relacionados ao diagnóstico da infecção ²⁹.

Alguns transtornos mentais e conseqüentemente o risco de suicídio é relacionado a pacientes com doenças crônicas, a exemplo do HTLV-1. Além disso, os sintomas causados por tais transtornos são capazes de favorecer o aparecimento de incapacidades e limitações no cotidiano, impactando a compreensão da qualidade de vida. Na maioria das vezes, a intensidade das manifestações psicossociais, a baixa qualidade de vida e a desinformação sobre o vírus estão correlacionados com a baixa renda, escolaridade e situação social ³⁰.

DISCUSSÃO

O HTLV-1 não é um vírus recente, apesar de ter sido identificado há décadas ele continua desconhecido por grande parte da população, e até por profissionais da saúde, favorecendo a invisibilidade da infecção e a continuidade da cadeia de transmissão. Não existem estatísticas precisas das doenças que ele causa, como a ATL e HAM, pois as mesmas não são notificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil não faz parte da lista de doenças e agravos de notificação compulsória, portanto é considerado um problema de saúde pública negligenciada ³¹.

Portadores do vírus sofrem preconceitos por membros familiares, parceiros sexuais e por amigos, devido à falta de informação sobre de fato o que é esse vírus, o que leva o silenciamento de sua condição sorológica como uma alternativa de se protegerem dos julgamentos alheios. O medo da possibilidade de exclusão social devido a condição sorológica faz com que os pacientes na maioria das vezes dissimulam sobre sua real infecção ou fale outro diagnóstico, omitindo ser um portador de HTLV-1 ³¹.

Apesar da incapacidade causada diversas vezes pelas doenças crônicas, que comprometem os aspectos psicológicos e físicos, para os indivíduos com HTLV-1 não existem benefícios sociais que assegurem ou apoiem os mesmos. Diferentemente dos soropositivos para o HIV, que no Brasil são amparados pela lei 8.213/91 que trata do direito à aposentadoria por invalidez e auxílio doença ³⁰. É lamentável essa desigualdade de direitos entre pacientes soropositivos para o HIV e os positivos para o HTLV-1. Muitos benefícios já foram alcançados pelos portadores de HIV, enquanto, os portadores de HTLV-1 não são contemplados da mesma forma. O que reitera a necessidade de uma mobilização social em torno da construção de agenda que influencie os rumos das políticas de saúde na área

específica e favoreça a garantia de benefícios dessas pessoas afetadas por esse vírus, e sejam garantidos acesso a direitos igualitários ³².

Depois de décadas do descobrimento do HTLV-1, ainda não vemos uma clara determinação ou orientação do ministério da saúde quanto à implementação de políticas abrangentes para o controle do vírus ³². Apesar de uma recente conquista para o controle da disseminação do HTLV-1 através da portaria GM/MS nº715 de 04 de abril de 2022, onde foi incluso o teste de identificação do vírus no rastreamento de IST's no pré-natal para as gestantes ⁷. Ainda é insuficiente e frágil a divulgação a respeito do HTLV-1, e também experiências restritas de prevenção e controle desta ISTs, com isso a probabilidade de crescimento no número de novos casos é uma realidade ³².

O estado da Bahia é um exemplo a ser seguido pelo país, que por meio da portaria no. 125 de 24 de janeiro de 2011, começou a notificar os casos de HTLV a partir do ano seguinte. Essa ação de vigilância epidemiológica trouxe como resultado a obrigatoriedade do teste sorológico nos exames solicitados no pré-natal, o que possibilitou o rastreio e intervenção na via de transmissão vertical, através da oferta de orientação de como proceder depois do resultado soropositivo. No ano de 2016, foi tudo como obrigatório a notificação dos casos de HTLV, através da norma técnica N 12/2016 ³³.

Quando um paciente é detectado com a infecção pelo HTLV-1, é necessário que ele receba orientações e esclarecimentos quanto às diferenças entre esse vírus e o HIV, pois esses vírus são confundidos, também é necessário que seja informado sobre o baixo risco de desenvolvimento de doenças relacionadas ao vírus HTLV-1. Até o momento, não há vacinas ou tratamento eficaz para esta infecção, e pelo fato de ser transmissível, o controle das vias de transmissão, é até o momento a melhor forma de evitar a disseminação do vírus. Dentre essas formas o recomendado é que, portadores do HTLV-1 não doem sangue, órgãos, leite ou esperma, não compartilhem seringas ou outros objetos perfurocortantes, usar preservativos nas relações sexuais e não amamentar ¹³.

Como políticas de prevenção e controle é importante considerar a utilização do índice de carga parcial (PLV), pois pode ser utilizado em diversos tipos de amostra biológicas, como urina, sêmen, saliva, leite materno. O uso de tal ferramenta ajudaria ao portador e aos órgãos de saúde pública na verificação da atividade do vírus no organismo, também possibilitando analisar se o indivíduo assintomático possui chances de desenvolver outras patologias associadas ao vírus ³⁴.

CONCLUSÃO

Diante das informações analisadas foi observado que o HTLV-1, descoberto no século XX, pertence à família dos retrovírus, sendo uma das variantes do HTLV, possuindo tropismo por células T. Causador de diversas patologias consideradas complexas, na maioria das vezes sem diagnóstico, pois a grande maioria dos seus portadores são assintomáticos. A infecção sexualmente transmissível possui números alarmantes de portadores no Brasil, fazendo com que o país seja o número um no ranking de infectados. Mesmo assim, não tem a devida atenção, sendo negligenciada na saúde pública.

Observou-se também que o vírus gera ao longo da vida do seu portador diversos obstáculos, partindo pelo tardio diagnóstico clínico-laboratorial, pois a maioria dos portadores não apresentam sintomas, a identificação do subtipo, o aparecimento das manifestações clínicas depois da idade adulta, o risco do desenvolvimento de patologias associadas, e o uso de medicação não específica. Sendo importante ressaltar a ausência de um fármaco eficaz com capacidade de promover a cura ou controle da multiplicação do retrovírus no corpo humano, como também não existe vacina para combater a disseminação do vírus.

Dessa maneira, o melhor método para combater a transmissão do HTLV-1 é a prevenção, através da promoção de campanhas públicas de saúde específicas para a intervir nas vias de transmissão, o rastreamento do número de casos através do registro na lista nacional de notificação compulsória de doenças e agravos, como também o uso da medição da carga proviral em indivíduos infectados, que seriam um diferencial necessário para o estabelecimento de um conjunto de práticas e de normas específicas, levando a um precoce diagnóstico de doenças graves, como também proporcionando ao indivíduo infectado uma melhor qualidade de vida.

É necessário que a sociedade tome conhecimento do quão importante é ter informações preventivas e dados de casos acessíveis da patologia, principalmente por profissionais da saúde para que saibam como proceder a partir do diagnóstico positivo, assim orientando corretamente o portador. Também fazendo-se crucial a atenção às regiões Norte-Nordeste, pelo alto índice de infectados. Por fim, se alguém suspeitar o mínimo possível de ser soropositivo ou conhecer algum portador, procure orientações específicas nos órgãos públicos de saúde, para que assim seja feito todo o procedimento de diagnóstico e tratamento de forma segura.

REFERÊNCIAS

1. HEDAYATI-MOGHADDAM MR, Teerã F, Bayati M. Human T-Lymphotropic vírus tipo I (HTLV-1) infecção entre doadores de sangue iranianos: Primeiro estudo caso-controle sobre os fatores de risco. *Vírus* 7 . 2015.
2. IAM/Fiocruz Pernambuco. Pesquisa da Fiocruz PE busca identificar a presença do vírus HTLV entre gestantes [Internet]. *Portal Fiocruz Brasil: IAM/Fiocruz Pernambuco*. 2021.
3. ARAÚJO, T. Caracterização genômica proviral, clínica e epidemiológica da infecção pelo linfotrópico de células T do tipo 1 (HTLV-1). 106 f. il. Tese (Doutorado) - *Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2016*.
4. LIMA, V. Vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2): revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v.4, 24. 2021.
5. AL SHARIF S, et al. Heather Branscome and Fatah Kashanchi. Extracellular Vesicles in HTLV-1 Communication: The Story of an Invisible Messenger. 2020.
6. EUSEBIO-PONCE E, et al. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter*. 2019.
7. BRASIL SUS. PORTARIA GM/MS Nº 715, DE 04 DE ABRIL DE 2022 [Internet]. *Brasilsus*; 2022.
8. PROIETTI, ABFC. Cadernos Hemominas - HTLV. 6. ed. *Minas Gerais: Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais*. v.XVI, 2015.
9. BEZERRA, A. Identificação do provirus defectivo e classificação da sequência tax do htlv- 1 em pacientes com paraparesia espástica tropical/ mielopatia (pet/mah) e doadores de sangue. *UFPE*.2011.
10. SANTOS, R. Prevalência do vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (htlv-1) nos pacientes em hemodiálise de manutenção em salvador. *UFPB*. 2013.
11. GESSAIN A; CASSAR O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012.
12. IWANAGA M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front Microbiol*. 2020.
13. BANDEIRA, L. et al. *infecção pelo htlv: uma visão geral*. Editora UFMS. V1. 2021.
14. MS. Boletim Epidemiológico-Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil. *Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde*. 2020.
15. NUNES D, et al. O HTLV-1 é predominantemente transmitido sexualmente em Salvador, a

cidade com maior prevalência de HTLV-1 no Brasil. *Sexual transmission of HTLV in Brazil*, 10. 2017.

16. ROSADAS C, et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). *Epidemiol. Serv. Saúde*, 24. 2021.

17. ROMANELLI, L. et al. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1(HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010.

18. AMOUSSA, A. Origem do HTLV-1 aA no Brasil: Contribuição da população africana na introdução do vírus. 97 f. il. Tese (Doutorado em Patologia) - Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2018.

19. MS/Ministério da Saúde. Guia do manejo clínico da infecção do HTLV. *Ministério da Saude*. 2021.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*. 2019.

21. RIVERA-CALDON, C. et al. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y paraparesia espástica. Avances y diagnóstico 35 años después de su descubrimiento. *iatreia*. 2017.

22. LOPES, M; PROIETTI, A. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008

23. MARTIN F, TAYLOR GP, JACOBSON S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014.

24. MORENO, C. et al. Serological diagnosis of HTLV-1/2: combination of screening assays to define the serological status in blood donors. *Rev Argent Microbiol*. 2013.

25. MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.

26. SCHIERHOUT, G. et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis*. 2020.

27. ANJOS, G; TENÓRIO, K. HTLV-1: fatores genéticos e epigenéticos associados ao desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T do adulto. 2022.

28. DIAS, D. et al. Fisiopatologia das Principais Doenças Associadas ao Vírus Linfotrópico de Células T Humano Tipo I. *Editora Brazilian Journals*. 2021.
29. REUTER, L. Qualidade de vida e depressão em pessoas vivendo com htlv-1. *Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica*. 2016.
30. OLIVEIRA, L. et al. qualidade de vida e individuos soropositivos para o virus linfotropico humano de celulas t. *UFRB*. 2020.
31. GARCIA, I; HENNINGTON, E. HTLV: uma infecção estigmatizante?. *Cad. Saúde Pública*. 2019.
32. GARCIA, I. Políticas públicas para pessoas vivendo com HTLV: análise da agenda governamental. *FIOCRUZ*. 2020.
33. SESAB. Boletim Epidemiologico: HTLV. *SESAB*. 2021.
34. FURTADO, M. et al. Monitoring the HTLV-1 pro- viral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *Journal of Medical Virology*. 2012.