



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO NO ESTADO DO MARANHÃO

FELIPE ALBERTH FERREIRA DE SOUSA

São Luís - MA

2024

FELIPE ALBERTH FERREIRA DE SOUSA

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO VÍRUS T-LINFOTRÓPICO
HUMANO NO ESTADO DO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Silvio Gomes Monteiro.

Coorientadora: Dra. Hivana Patricia Melo Barbosa Dall'Agnol.

São Luís - MA

2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

ALBERTH FERREIRA DE SOUSA, FELIPE.

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO
NO ESTADO DO MARANHÃO / FELIPE ALBERTH FERREIRA DE SOUSA.
- 2024.

1 f.

Coorientador(a): HIVANA PATRICIA MELO BARBOSA
DALLAGNOL.

Orientador(a): SILVIO GOMES MONTEIRO.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO, 2024.

1. EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR. 2. PREVALÊNCIA. 3.
QUILOMBOS. 4. SAÚDE PÚBLICA. I. GOMES MONTEIRO, SILVIO.
II. PATRICIA MELO BARBOSA DALLAGNOL, HIVANA. III. Título.

FELIPE ALBERTH FERREIRA DE SOUSA

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO VÍRUS T - LINFOTRÓPICO HUMANO NO ESTADO DO MARANHÃO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

São Luís - MA, _____ de Janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Silvio Gomes Monteiro
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Hivana Patricia Melo Barbosa Dall'Agnol
Universidade Federal do Maranhão

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio Carlos Rosário Vallinoto (UFPA)

1º Examinador (a)

Prof. Dr. Valério Monteiro Neto (UFPA)

2º Examinador (a)

Profª. Drª. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo (UFMA)

3º Examinador (a)

São Luís - MA

2024

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos e desafios encontrados ao longo dessa jornada.

Aos meus pais e família por todo apoio, admiração e esforço junto comigo, com muito incentivo nos momentos difíceis.

A todos os professores envolvidos em bancas ao longo do caminho, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo profissional.

Em especial, ao professor Silvio, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade.

Em especial, a professora Hivana, por ter sido minha orientadora com muito zelo e dedicação, por toda disciplina ensinada.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado. Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

Aos representantes e a todos das comunidades quilombolas e movimentos sociais, pela receptividade, apoio e imenso aprendizado.

Agradecimentos também ao PPGCS, ao CNPq, a CAPES e a FAPEMA, por todo o apoio e incentivo.

“O maior erro que um homem pode cometer é sacrificar a sua saúde a qualquer outra vantagem” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Sendo um retrovírus oncogênico, o vírus T-linfotrófico humano (HTLV) tem um potencial de causar manifestações clínicas graves, como doenças neurodegenerativas e leucemias. Com transmissão de mãe para filho, sexo desprotegido e materiais contaminados compartilhados. Apesar de ser pouco conhecido, foi o primeiro retrovírus descoberto, e apresenta uma distribuição global, onde a América do Sul possui endemismo para esse vírus. Com sua origem apontando para África, o HTLV chegou ao Brasil devido ao intenso tráfico de pessoas escravizadas no século XVI, e hoje os estados que apresentam as maiores prevalências foram os estados que mais receberam esses escravizados naquela época, como a Bahia, Pará e Maranhão. Este estudo é uma pesquisa inédita, se tratando do rastreamento e a caracterização molecular do HTLV em comunidades tradicionais quilombolas no estado do Maranhão. Assim a pesquisa tem como objetivo, identificar e caracterizar os casos de infecção ao HTLV no estado. Para isso, foram coletadas amostras sanguíneas para análises biomoleculares a fim de identificar o vírus e seus subtipos, assim como o estudo filogenético. Em nossos resultados, a maioria dos indivíduos relataram baixa escolaridade e uma taxa de analfabetismo de 20,2%, além disso foi observado baixa utilização de preservativos (51,8%) nas relações sexuais. O caso positivo encontrado se trata de uma mulher de 70 anos, onde relatou ter tido 12 filhos, citou que sua primeira relação foi aos 14 anos, atualmente é sexualmente ativa e relatou ter tido até 30 parceiros sexuais. Nos resultados da filogenia realizadas com a amostra positiva do quilombo e com outras 8 amostras de um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, foi possível observar relação de proximidade dos genomas com localidades que apresentam o mesmo processo histórico. Em conclusão, os fatores sociodemográficos identificados nesta pesquisa são preocupantes, pois o vírus HTLV já está presente nesses grupos, e a árvore filogenética contribui com outros estudos que demonstram a possível entrada do vírus no Brasil. Portanto, é crucial implementar o rastreamento intrafamiliar, bem como promover políticas públicas e conscientização sobre o HTLV.

Palavras chave: Quilombos; Saúde pública; Prevalência; Epidemiologia molecular.

ABSTRACT

As an oncogenic retrovirus, the human T-lymphotropic virus (HTLV) has the potential to cause serious clinical manifestations, such as neurodegenerative diseases and leukemias. With transmission from mother to child, unprotected sex and shared contaminated materials. Despite being little known, it was the first retrovirus discovered, and has a global distribution, where South America is endemic for this virus. With its origins pointing to Africa, HTLV arrived in Brazil due to the intense trafficking of enslaved people in the 16th century, and today the states with the highest prevalence were the states that received the most enslaved people at that time, such as Bahia, Pará and Maranhão. . This study is unprecedented research, dealing with the screening and molecular characterization of HTLV in traditional quilombola communities in the state of Maranhão. Therefore, the research aims to identify and characterize cases of HTLV infection in the state. For this, blood samples were collected for biomolecular analysis in order to identify the virus and its subtypes, as well as the phylogenetic study. In our results, the majority of individuals reported low education and an illiteracy rate of 20.2%, in addition, a low use of condoms (51.8%) during sexual relations was observed. The positive case found is a 70-year-old woman, who reported having had 12 children, said that her first relationship was when she was 14, she is currently sexually active and reported having had up to 30 sexual partners. In the phylogeny results carried out with the positive sample from the quilombo and with 8 other samples from a previous study by our research group, it was possible to observe a close relationship between the genomes and locations that present the same historical process. In conclusion, the sociodemographic factors identified in this research are worrying, as the HTLV virus is already present in these groups, and the phylogenetic tree contributes to other studies that demonstrate the possible entry of the virus into Brazil. Therefore, it is crucial to implement intrafamilial screening, as well as promote public policies and awareness about HTLV.

Key words: Quilombos; Public health; Prevalence; Molecular epidemiology.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATL - Leucemia/linfoma de células T humana do adulto

DNA - Ácido desoxirribonucleico

HAM - Mielopatia associada ao HTLV

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPV - Papiloma vírus humano

HTLV 1 - Vírus T-linfotrópico humano 1

HTLV 2 - Vírus T-linfotrópico humano 2

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

IST- Infecção sexualmente transmissível

MTB - *Mycobacterium tuberculosis*

PVHTLV - Pessoas que vivem com HTLV

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

RNA - Ácido ribonucleico

STLV - Vírus T-linfotrópico de símios

TSP - Paraparesia espástica tropical

WB - Western Blot

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Árvore filogenética da família *Retroviridae*. Adaptado de Paiva, 2020.
- Figura 2:** Representação esquemática do HTLV: 1. proteína de membrana gp21, 2. proteína de superfície gp46, 3. cápsula lipídica, 4. matriz, 5. transcriptase reversa, 6. capsídeo, 7. nucleocapsídeo, 8. ácido ribonucléico. Fonte: Adaptado de Olindo e Jeannin (2014).
- Figura 3:** Representação genômica do vírus HTLV. Fonte: Adaptado de Brito (2022).
- Figura 4:** Transmissão contato célula-célula. BARROS et al., 2014.
- Figura 5:** Ciclo de replicação do vírus HTLV. MARTIN et al., 2014.
- Figura 6:** Distribuição geográfica do HTLV-1/2 e STLV-1 (Adaptado de GESSAIN, 2004).
- Figura 7:** Distribuição geográfica e incidência do HTLV-1/2 no Brasil (Adaptado de Catalan-Soares et al., 2005).
- Figura 8:** Formas de transmissão do vírus HTLV. Próprio autor. 2023.
- Figura 9:** Esquema para o diagnóstico do vírus HTLV. Adaptado de Rosadas, 2021.
- Figura 10:** Interpretação de genes e proteínas para o teste de Western Blot. Ministério da Saúde, 2003.
- Figura 11:** Sistemas de referência de Coordenadas (SRC). EPSG 4674 - SIRGAS 2000. Autor: Luan Sousa. Engenheiro Ambiental. Data: 03/02/2023.
- Figura 12:** Procedimento do teste imunoenzimático de ELISA. Próprio autor, BIORENDER. 2023
- Figura 13:** Procedimento do teste de Western Blot. Próprio autor, BIORENDER. 2023.
- Figura 14:** Fitas do teste de Western Blot. kit BLOT HTLV 2.4 da MP Diagnostics. Próprio auto, BIORENDER. 2023.
- Figura 15:** Procedimento de extração do material genético em tubos de sílica. Próprio autor, BIORENDER. 2023.
- Figura 16:** Procedimento de PCR-RT. Próprio autor, BIORENDER. 2023.
- Figura 17:** Conhecimento do tipo sanguíneo em quilombos estudados.
- Figura 18:** Número de parceiros sexuais dos indivíduos quilombolas.
- Figura 19:** Uso do preservativo nas duas comunidades quilombolas.
- Figura 20:** Fatores encontrados no paciente com positividade ao HTLV-1.

Figura 21: Árvore filogenética das sequências da região 5'LTR do HTLV-1 das nove amostras do analisadas e outras 51 sequências do GenBank, enraizadas partir do genoma de STLV. Árvore filogenética construída pelo programa Geneious, com base no método de Máxima Verossimilhança e Bayesiano, o suporte para a ramificação foi determinado por 1000 réplicas de *bootstrap* e apenas valores de 70% ou superiores foram mostrados para máxima verossimilhança.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sequências das primers utilizados na qPCR. Próprio autor, 2023.

Tabela 2: Sequências das sondas utilizadas na qPCR. Próprio autor, 2023.

Tabela 3: Iniciadores utilizados na PCR para amplificação da região 5'LTR do HTLV.

Tabela 4: Protocolo da PCR seguido de NESTED para região 5' LTR do HTLV-1.

Tabela 5: Termociclagem da NESTED PCR para região 5' LTR do HTLV-1.

Tabela 6: Associação das variáveis sociodemográficas e os quilombos avaliados. Próprio autor, 2023.

Tabela 7: Genomas utilizados do GenBank para montagem da relação filogenética.

Tabela 8: Comparação das amostras utilizadas com outros genomas do mesmo subtipo HTLV-1 cosmopolita.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 RETROVÍRUS.....	10
2.1.1 O HTLV	11
2.1.2 ESTRUTURA VIRAL E GENOMA	12
2.1.3 REPLICAÇÃO VIRAL	15
2.1.4 HISTÓRICO DO HTLV	17
2.1.5 EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL	20
2.1.6 VIAS DE TRANSMISSÃO	21
2.1.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
2.1.7.1 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV (HAM/TSP)	24
2.1.7.2 LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL).....	25
2.1.7.3 COINFECÇÕES RELEVANTES COM O HTLV.....	26
2.1.8 DIAGNÓSTICOS E IMUNOLOGIA	26
2.1.9 TRATAMENTO.....	29
2.1.10 QUILOMBOLAS E VULNERABILIDADES.....	30
2.1.10.1 QUILOMBO DE ITAMATATIUA - ALCÂNTARA - MA	32
2.1.10.2 QUILOMBO DE SANTA ROSA DOS PRETOS - ITAPECURU MIRIM - MA	32
3. OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL.....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4. MATERIAS E MÉTODOS.....	34
4.1 TIPO DE ESTUDO, LOCAL E POPULAÇÃO ABORDADA	34
4.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	35
4.3 COLETA DE INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E DE VULNERABILIDADE PARA O HTLV	36
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO.....	36

4.5 CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4.7 TESTES BIOMOLECULARES	37
4.7.1 TESTE DE ELISA.....	37
4.7.2 TESTE DE WESTERN BLOT	38
4.7.3 EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DE MATERIAL GENÉTICO	40
4.7.4 TESTE DE PCR	40
4.7.5 SEQUENCIAMENTO E ANÁLISE FILOGENÉTICA	41
4.7.5.1. AMPLIFICAÇÃO DA REGIÃO 5'LTR POR NESTED PCR	41
4.7.5.3. ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE	42
4.7.5.4. PURIFICAÇÃO DOS PRODUTOS DA PCR	43
4.7.5.5. SEQUENCIAMENTO E ANÁLISE BIOINFORMÁTICA DAS SEQUÊNCIAS DO HTLV	43
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSSÃO	51
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXOS	66

1. INTRODUÇÃO

O HTLV (Vírus T-Linfotrófico Humano) se trata de um vírus oncogênico e o primeiro da família dos retrovírus humano a ser relatado, associado a doenças clínicas graves, incluindo linfoma, e outras doenças inflamatórias (GARCÍA-HUIDOBRO et al., 2014). Tal vírus apresenta basicamente duas formas de transmissão: a vertical, em que a mãe transmite ao filho através do aleitamento materno e a via horizontal, por relação sexual, transfusão sanguínea ou compartilhamentos de objetos perfurocortantes contaminados (CARDOSO, 2013). É descrito que apenas 3% a 7% das pessoas infectadas pelo HTLV-1 desenvolvem algum tipo de sintoma associado ao vírus, mas esse dado clínico pode estar subestimado. Devendo ser revisado à medida que novos resultados clínicos, anteriormente não associados à infecção, continuam a ser descritos, indicando que este valor pode ser maior e não deve ser ignorado (ARAUJO, 2015).

A hipótese predominante sugere que o HTLV teve origem na África e foi disseminado nas Américas durante o tráfico de escravizados na era colonial, afetando principalmente populações de ascendência africana (ABREU et al., 2023). A distribuição da infecção por HTLV-1 no Brasil, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, parece estar relacionada aos descendentes de africanos escravizados durante o tráfico negreiro (CAMPOS, 2018). Além disso, a prática de amamentação por escravas africanas a crianças brancas contribuiu para a disseminação do vírus, um fenômeno conhecido como 'ama de leite' (ARAUJO, 2015). Em relação entre a infecção pelo HTLV e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), juntamente com os fatores de desigualdades sociais e comportamentais de exposição, é fundamental para compreender sua epidemiologia (DE AGUIAR et al., 2017).

A Organização das Nações Unidas (ONU) em um pacto global com 193 países-membros, incluindo o Brasil, definiu inúmeros objetivos de desenvolvimento sustentável na agenda para 2030, que no âmbito da saúde determinou a redução e controle da transmissão de doenças transmissíveis e negligenciadas. Na conferência de Durban, na África do Sul, foi discutido o racismo contemporâneo e institucional e as sequelas do colonialismo em comunidades afrodescendentes no mundo todo.

E para compreender a origem, a evolução e rotas de disseminação deste retrovírus em populações infectadas, é utilizada ferramenta molecular para demonstrar a filogenia entre os casos encontrados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 RETROVÍRUS

O genoma humano representa um registro fóssil de antigos retrovírus que uma vez se replicaram nos ancestrais dos humanos, e dessa forma considera-se que aproximadamente 8% do DNA humano é composto por sequências que são reconhecidamente retrovirais (GOFF, 2004). Assim os DNAs retrovirais e elementos semelhantes aos retrovírus residem nos genomas de todos os eucariontes e constituem uma fração surpreendentemente alta do conteúdo genético total de muitas espécies (LANDER et al., 2001; LEE, 2007).

Os retrovírus apesar de já serem conhecidos pela comunidade científica desde o século passado, só se tornaram notórios para o público leigo, a partir da descrição do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (HALL et al., 1994). Mas antes disso o HTLV já tinha sido descrito pela primeira vez em 1980, isolado a partir de cultura de células do sangue periférico de pacientes com linfoma cutâneo de células T (POIESZ et al., 1980). A partir de então foi denominado o grupo (figura 1) de vírus chamado *Retroviridae* (Reverse transcriptase) com semelhança em uma enzima específica que apresenta uma função de leitura de um molde de RNA viral, e a partir daí sintetiza uma molécula de DNA, enzima essa denominada transcriptase reversa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

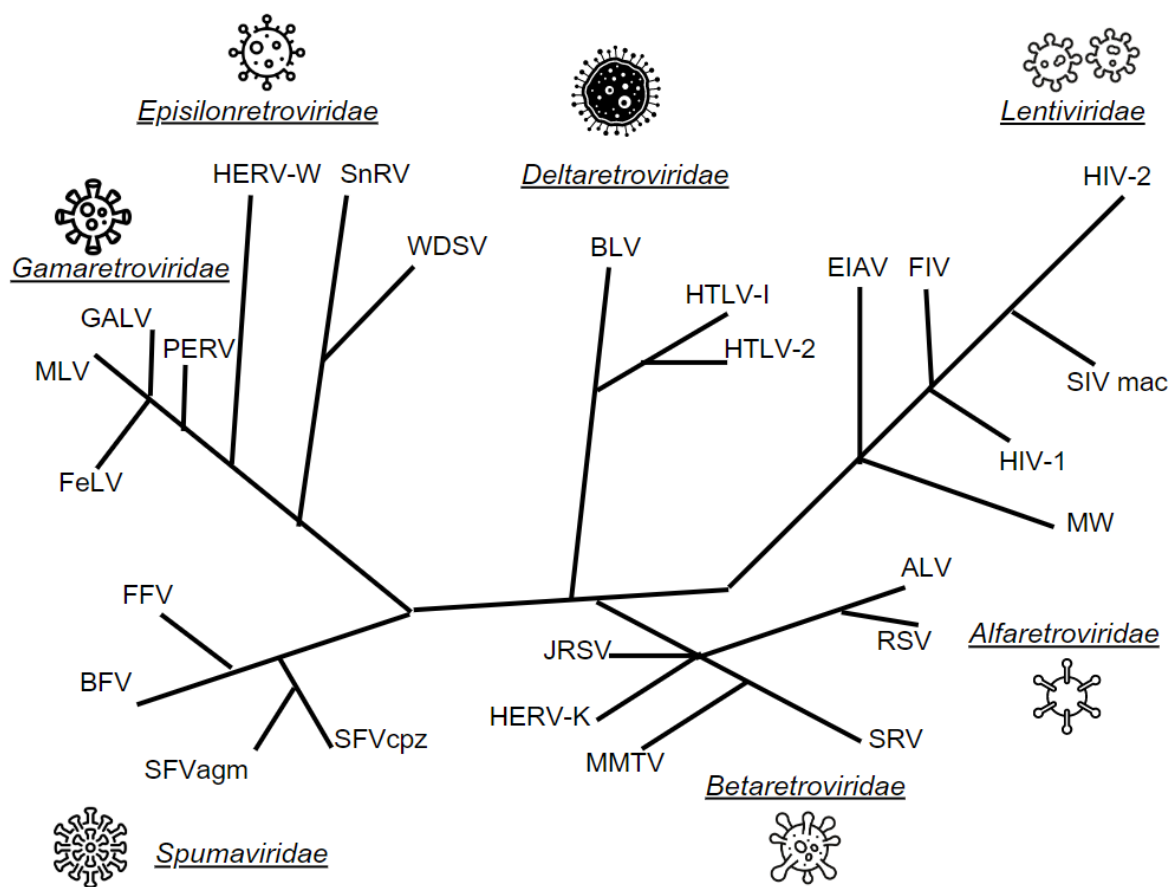


Figura 1: Árvore filogenética da família *Retroviridae*. Adaptado de Paiva, 2020.

2.1.1 O HTLV

HTLV é um retrovírus membro da família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*. É um vírus com envelope lipoprotéico, com diâmetro em torno de 100 nanômetros (nm) e morfologia esférica (Figura 2) e apresenta estrutura morfológica similar à de outros retrovírus diferindo morfológicamente do mais conhecido, o HIV (vírus da imunodeficiência humana), por apresentar nucleocapsídeo arredondado (BARROS et al., 2014). Seu genoma viral é constituído por duas moléculas idênticas de RNA de fita simples, com polaridade positiva (SILVA et al., 2006). O genoma viral do HTLV-1 e do HTLV-2 tem demonstrado similaridade na organização gênica, o genoma completo do HTLV-1 possui 9032 pb e o do HTLV-2 possui 8952 pb, sendo observado também uma baixa variabilidade genética, visto que aparentemente a replicação do HTLV, diferentemente dos outros retrovírus, é principalmente por meio da expansão clonal das células que estão infectadas, via mitose, e não tanto pelo uso da enzima transcriptase reversa, fazendo com

que haja pouca mutação, como novas combinações genômicas (MAGRI, 2013).

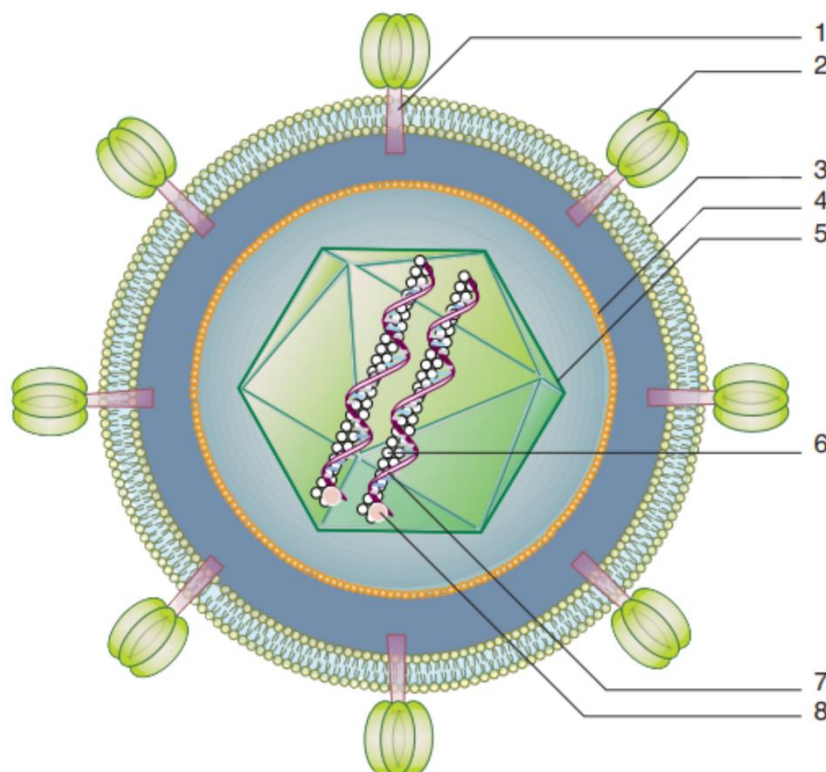


Figura 2: Representação esquemática do HTLV: 1. proteína de membrana gp21, 2. proteína de superfície gp46, 3. envelope lipídico, 4. matriz, 5. capsídeo, 6. nucleocapsídeo, 7. ácido ribonucleico, 8. transcriptase reversa. Fonte: Adaptado de Olindo e Jeannin (2014).

2.1.2 ESTRUTURA VIRAL E GENOMA

Neste esquema (figura 3) são apresentadas as principais proteínas do HTLV-1. As glicoproteínas que compõem o envelope viral são gp46, também conhecida como SU, e gp21. A proteína p19 forma a matriz e a p24 o capsídeo viral. O nucleocapsídeo é formado pela p15 e contém as fitas de RNA genômico além, das proteínas p62/p32 que formam a transcriptase reversa (COOK, 2017).

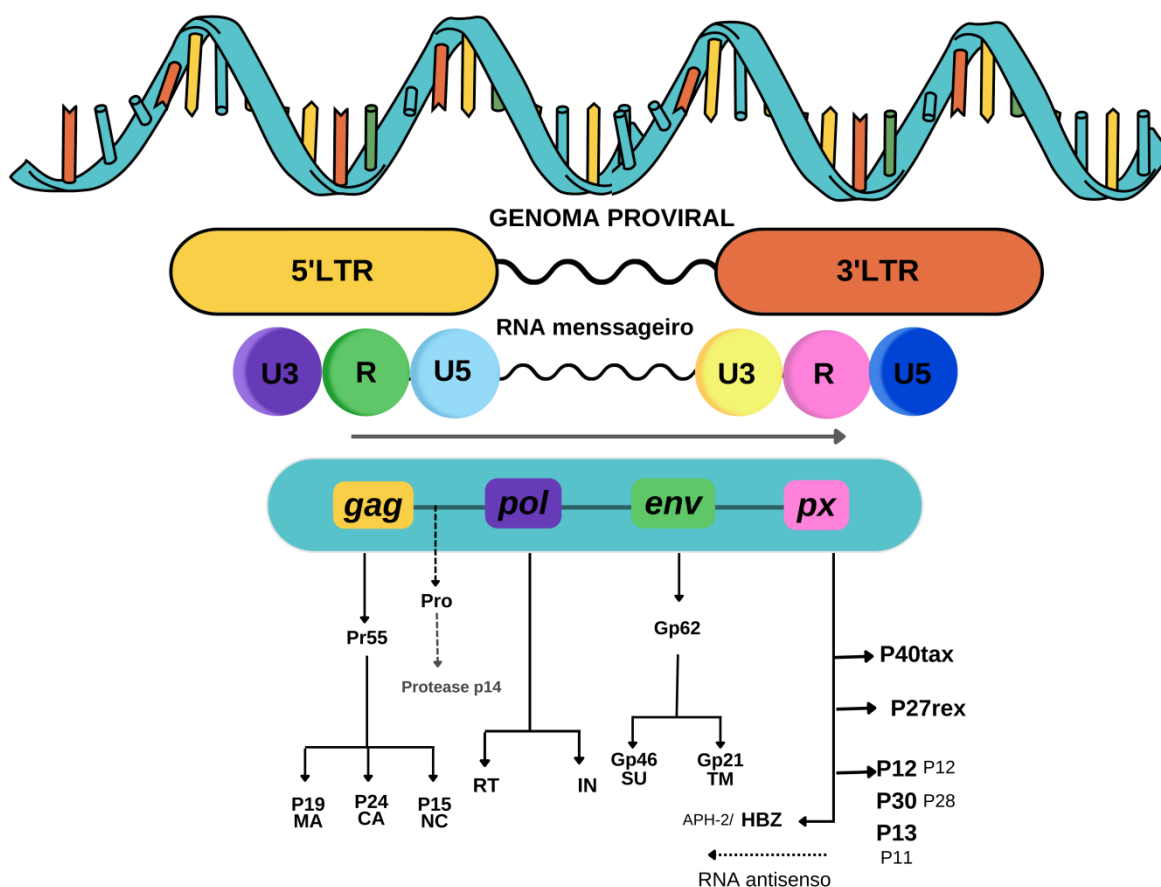


Figura 3: Representação genômica do vírus HTLV. Fonte: Adaptado de Brito (2022).

O genoma é composto por 2 fitas simples de RNA de polaridade positiva. Nas fitas estão contidos os genes *gag*, *pol* e *env* flanqueados por terminais de longa repetição nucleotídica (LTR). O gene Gag codifica as proteínas do capsídeo viral, a região Gag-Pol sintetiza a protease p14, Pol codifica a transcriptase reversa e a integrase, e o gene Env codifica as proteínas que compõem o envelope viral. Além desses genes, o HTLV-1 contém uma região chamada pX, dentro da região env, contendo um gene adicional próximo a extremidade 3' que codifica as proteínas transativadoras (Tax) e reguladoras (Rex) (COOK, 2017). Tax vem ser importante para a transcrição viral, mas também é capaz de ativar diversos genes celulares. Os genes celulares induzidos por Tax em linfócitos T são constituídos pela cadeia alfa do receptor de Interleucina 2 (CD25), e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos). A proteína Rex, por sua vez regula a saída de mRNA que codificam proteínas estruturais e promove a produção viral. Dessa forma, a Rex é uma proteína do genoma do HTLV-1 que induz o processamento do RNA mensageiro (mRNA) viral favorecendo o acúmulo de proteínas estruturais em detrimento

de proteínas acessórias, levando à produção de partículas virais (BARROS et al., 2013).

A semelhança entre HTLV-1 e HTLV-2 vem ser maior na região dos genes Tax e Rex, com semelhança genética de 75%, e sendo menor na região LTR, com cerca de 30%. Entretanto a variabilidade genética observada em amostras tanto de HTLV-1 quanto de HTLV-2, permitem a formação de subtipos e subgrupos que podem fornecer maiores informações sobre as relações evolutivas entre eles (ROSENBLATT et al., 1986).

Em se tratando da protease, tal enzima é codificada pela sequência que compreende a parte 3' da região gag e a parte 5' da região pol. Dito isso, a síntese da protease é realizada como parte precursora do poliprotéico gag, auxiliada por uma leitura ribossomal. A protease vem ser responsável pelo processamento dos produtos gag e autoclivagem, para gerar a molécula de protease madura (LE BLANC et al., 2001). O gene *env* é agente da codificação de glicoproteínas externas do envelope (proteína precursora de gp61/68 e sua derivada gp46) e também pela proteína transmembrana (gp21) (DELAMARRE et al., 1996).

A Tax que é uma proteína importante que vai induzir a tradução (*translator*, Tax). Codificando a proteína p40tax transativadora do segmento LTR (Long Terminal Repeat) e de genes da célula eucariótica infectada, na capacitação das células infectadas em transpor a barreira hematoencefálica, ao mesmo tempo em que é o principal alvo da resposta imune. É indispensável no papel da replicação viral e para a transformação celular, que estimula a expressão de genes virais na interação com fatores celulares e com a região LTR do genoma proviral, sendo sintetizada nas mesmas taxas que os demais produtos de replicação viral. Dessa forma, quando produzido em níveis elevados, ela inibe a transcrição de novas fitas de RNA mensageiro (ROMANOS et al., 2002; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Se tratando da proteína Rex, essa é responsável por regular a expressão (*regulator of expression*, rex), essa então que vai codificar a proteína p27rex, por fim fazer a regulação pós-transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus. A Rex é indispensável para a multiplicação ativa do HTLV, sendo responsável assim pela infecção e propagação do vírus no organismo, regulando também a indução das fases latentes e produtivas do ciclo celular do HTLV (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006). Os efeitos da Tax e Rex são relevantes na patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 e HTLV-2 (FERREIRA et al., 1997).

Sendo assim, durante anos as investigações sobre a toda a imunopatogênese do vírus HTLV-1 focaram na Tax. Porém, estudos posteriores identificaram que a proteína HBZ possui papel importante no desenvolvimento de doenças relacionadas ao HTLV, como a ATLL (Leucemia/linfoma de células T humana do adulto) (MATSUOKA et al, 2009).

Tal proteína HBZ é resultado da codificação da fita negativa do provírus, que está envolvida na regulação da transcrição gênica viral e na proliferação de células T (ZHAO et al., 2011). Levando em consideração a patogênese do vírus, estudos realizados por Zhao e Matsuoka (2012), mostram pontualmente que o gene dessa proteína é significativamente expresso em células de ATL, ao contrário de Tax, que geralmente é inativado por modificações epigenéticas ou pela deleção de 5' LTR. Sendo assim a expressão de HBZ, embora não sendo considerada suficiente para promover a imortalização de linfócitos T *in vitro*, é capaz de induzir a proliferação de células T, e de aumentar a infecciosidade e a persistência de HTLV-1 *in vivo* (ARNOLD et al., 2006), podendo ser detectada na maioria dos casos de ATL (SATOU et al., 2010), e correlacionada com a severidade de HAM (SAITO et al, 2019). Por isso, é provável que HBZ desempenhe importante papel na ATL, proporcionando a manutenção de células transformadas e no desenvolvimento de HAM (SATOU et al, 2006).

2.1.3 REPLICAÇÃO VIRAL

Nos estudos que tratam da transmissão do HTLV-1 se relata através do contato célula-célula (figura 4), assim como por expansão clonal das células CD4+ infectadas, transmitindo o vírus para as células filhas. As células dendríticas tanto mielóides quanto plasmocitóides podem ser infectadas por vírus livre no sobrenadante e facilitar a transferência do vírus para células T CD4+ (BARROS et al., 2014).

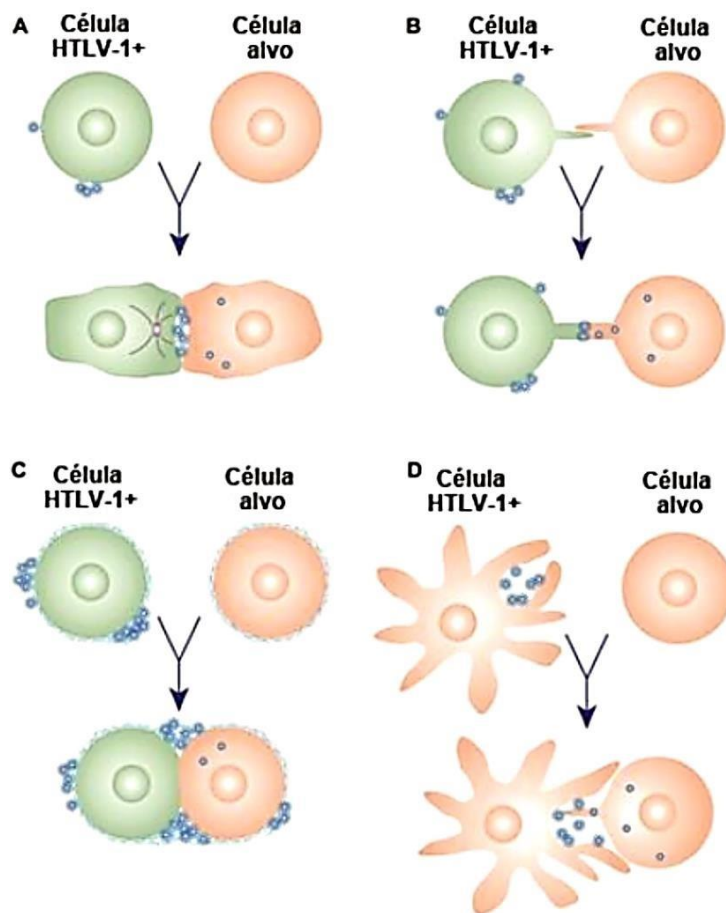


Figura 4: Transmissão contata célula-célula. Fonte: BARROS et al., 2014.

O ciclo de replicação do HTLV (Figura 5) necessita basicamente da enzima transcriptase reversa. Nesse processo, no início da replicação temos a adsorção dos vírus por uma via específica por meio de receptores da membrana plasmática da célula sendo mediada com ajuda das glicoproteínas de superfície e, logo depois a entrada do vírus na célula (penetração), ocorre por fusão do envelope com a membrana celular ou por endocitose. Posteriormente ocorre o desnudamento com o momento da liberação do material genético viral no citoplasma da célula hospedeira e assim ocorrendo todo o processo de transcrição do genoma. A fita simples de RNA viral é transcrita a DNA de fita dupla pela transcriptase reversa da fita de DNA, sendo direcionada para o núcleo e unifica-se ao genoma do hospedeiro pela ação de uma integrase viral. Parte do RNA viral que é sintetizado é processado e gera o RNA mensageiro (mRNA) que é traduzido nas proteínas virais adequadas no citoplasma. Por último, o core viral é preparado e o vírus liberado da superfície celular (SILVA et al., 2016).

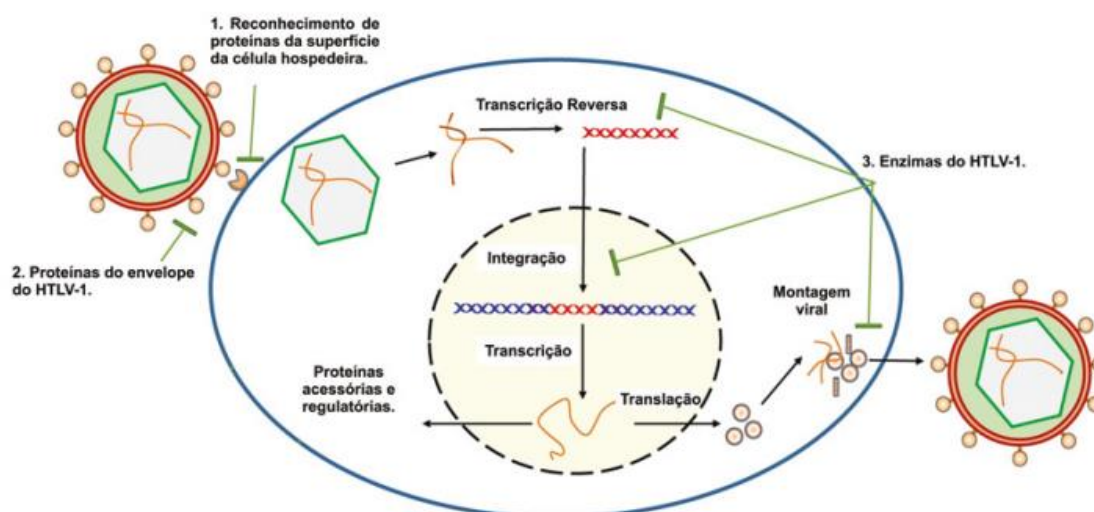


Figura 5: Ciclo de replicação do HTLV. Fonte: Adaptado de SOLTANI et al., 2019.

2.1.4 HISTÓRICO DO HTLV

Há várias origens possíveis para a presença do HTLV na população humana. Na mais aceita, teria ocorrido a passagem de um vírus presente em chimpanzés para os humanos. Tal processo teria ocorrido originalmente no continente africano. Tais hipóteses se baseiam na descoberta de notável semelhança de sequência (97/98%) entre a proteína de envelope gp21 do STLV-1 (vírus T-linfotrópico de símio) presente no chimpanzé e a do HTLV-1. A transmissão do HTLV-1 na espécie humana parece estar exclusivamente ligada à passagem de linfócitos CD4+ infectados de um indivíduo para outro. Portanto, é razoável propor que a transmissão do STLV-1 do macaco para o homem também ocorre pela passagem de linfócitos infectados. A infecção ocorre provavelmente por diferentes condições como mordidas profundas de um animal no homem ou esfolamento de um animal caçado com cortes acidentais, tendo em vista a prática de consumo de “carne de caça” (de muitas espécies de macacos naturalmente infectados com STLV-1) muito difundida em muitos países da África (GESSAIN, 2004).

Epidemiologicamente existe uma classificação de subtipos para ambos os tipos de HTLV (HTLV 1 e HTLV 2), esta classificação parece estar fortemente relacionada a fatores geográficos no Brasil. Assim são conhecidos sete subtipos do HTLV-1, e cada um é considerado endêmico para uma região geográfica (MAGRI, 2013):

- Subtipo HTLV-1a: cosmopolita (subtipo mais frequente em circulação no mundo);
- Subtipos HTLV-1b, HTLV-1d, HTLV-1e, HTLV-1f, HTLV-1g: África Central;
- Subtipo HTLV-1c: Melanésia/Austrália.

O HTLV-2 é classificado em quatro subtipos, cada um tem sido associado com subpopulações e região geográfica específicas:

- Subtipos HTLV-2a e HTLV-2b: Europa e América, com distribuição esporádica na Ásia e África; em áreas urbanas e populações indígenas das Américas;
- Subtipo HTLV-2c: população indígena da Amazônia brasileira e populações urbanas do Brasil;
- Subtipo HTLV-2d: tribo de pigmeus na África.

O HTLV ocorre em todo o mundo (figura 6), e vem variando de acordo com a região geográfica. O HTLV-1 é considerado endêmico em várias regiões como no Japão, Caribe, África, América do Sul e algumas ilhas da Melanésia. No Brasil, estima-se que 2,5 milhões de pessoas estão infectadas, sendo os casos confirmados espalhados por todos os estados (figura 7). A capital do estado da Bahia, Salvador apresenta a maior população de soropositivos para HTLV do Brasil (FERREIRA et al., 2010). Estudos apontam preocupantes taxas de prevalência em outros estados brasileiros como o Pará e em várias regiões da Bahia, Norte e Nordeste, respectivamente, estados estes com população negra elevada, sendo considerados epicentros, com casos em diversas regiões e grupos (PERREIRA et al., 2019). Em contrapartida, vale lembrar que poucos estudos populacionais foram conduzidos de forma adequada, sendo assim grande parte da informação epidemiológica sobre HTLV-1 e 2 decorrente de estudos antigos, os quais, muitas vezes, não definem apropriadamente taxas de incidência e prevalência atuais (ROSADAS et al., 2021). A questão étnico-racial relacionada à IST são temas frequentes de estudos nos países da América do Norte e da África, mas no Brasil são escassas as pesquisas que abordam essa temática, principalmente quando se trata da população rural (DIAS et al., 2021).

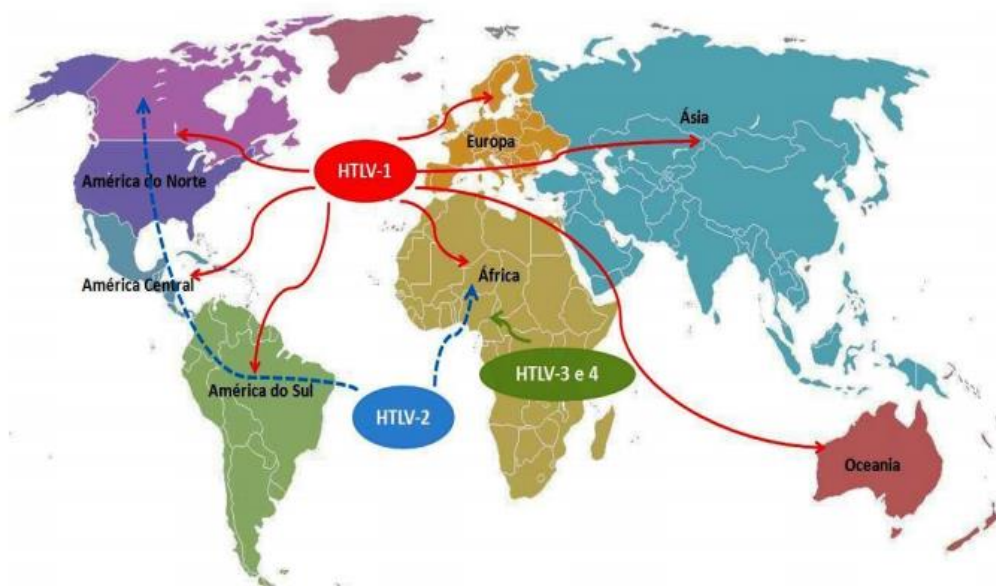


Figura 6: Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV (Adaptado de MAHIEUX e GESSAIN, 2009).

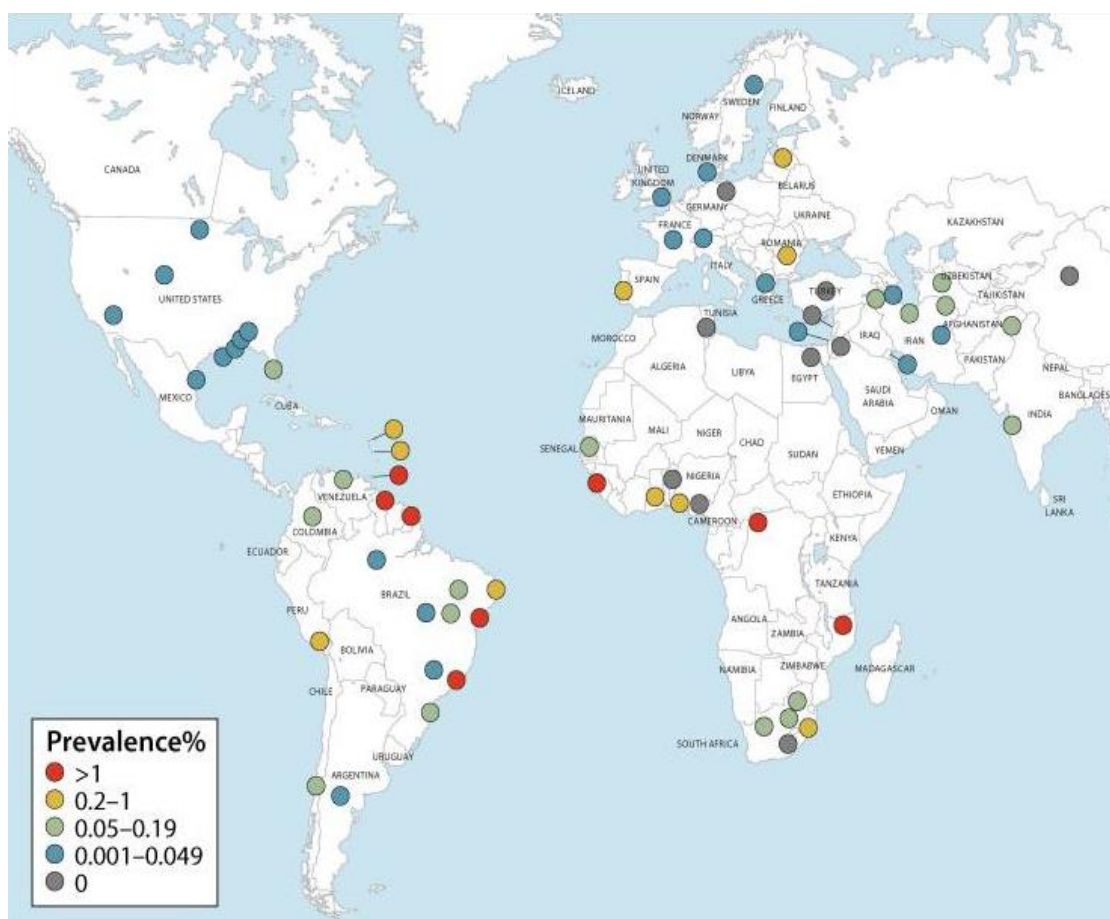


Figura 7: Distribuição geográfica e incidência do HTLV, Fonte: LEGRAND, 2022.

Entende-se, a princípio, que a entrada do vírus na América do Sul ocorreu pontualmente pela costa leste do Brasil no século XVI devido ao intenso tráfico de pessoas, onde a entrada de cerca de 5 milhões de escravizados do continente africano, possibilitou que o HTLV-1 tivesse sua disseminação amplificada no país (ISHAK et al, 2020). Posteriormente, o HTLV-1 fez uma segunda entrada em larga escala no Brasil através de grande número populacional de japoneses que ocorreu no século XX pelas regiões Norte e Sul do país (HANDA, 1987), onde a prevalência ao HTLV já se fazia presente em imigrantes japoneses e observada desde ano de 1986 (KITAGAWA et al., 1986). E assim a introdução desse vírus no Brasil ocorreu com sucesso ao longo dessas duas ondas migratórias que ajudaram a propagar o vírus por todas as áreas geográficas do país de forma diferenciada (AMOUSSA et al, 2017). Sendo interessante salientar que atualmente o maior número de descendentes de japoneses fora do Japão está localizado no Brasil, assim como a maior população de afrodescendentes fora da África (ISHAK et al, 2020).

No que se trata da entrada do HTLV-2 no continente americano, tal tipo surgiu aparentemente no continente africano e foi trazido para as Américas com os movimentos migratórios humanos cruzando o Estreito de Behring até chegar ao Alasca, onde foi disseminado na América do Norte e Central, chegando sem demora na América do Sul de forma mais específica (ISHAK et al, 2020). Visto que esse segundo vírus é encontrado em altas prevalências com maior intensidade em populações indígenas na América do Sul, bem como em alguns países do continente, e em algumas regiões da Argentina (BERINI et al, 2013).

2.1.5 EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

O Brasil é a nação onde encontra-se, em número absoluto, com cerca 2 a 5 milhões de portadores, os maiores índices de indivíduos infectados por HTLV. Até o momento, quatro subtipos de vírus são conhecidos, sendo o HTLV tipo 1 e tipo 2 os mais significativos em termos de epidemiologia e patogênese. Em escala global, tal vírus é um dos principais responsáveis por infecções em humanos pois está intimamente relacionado à ocorrência de várias doenças (DE SOUZA SILVA, 2022).

Embora muitos segmentos da população brasileira estejam em situação de vulnerabilidade, há maior prevalência de negros entre as populações vulneráveis, incluindo aqueles que vivem em comunidades remanescentes de quilombos (DOS SANTOS, 2020). Estudos realizados por Vallinoto et al. (2006) constataram que a taxa de prevalência do

HTLV-1 em populações quilombolas em regiões do Brasil vem mostrando prevalências semelhantes e elevadas. No estado do Pará, por exemplo, a prevalência é de 1,0% nos Arquipélago do Marajó e na comunidade Ponta de Pedras e 2,06% em Santana do Arari. Já em comunidades quilombolas dos estados de Goiás e Mato Grosso do Sul a prevalência foi de 0,5% (NASCIMENTO, 2009).

Ainda na região Norte, o Amazonas mostrou menor prevalência (PASSOS et al., 2014; MORAIS et al., 2017), enquanto Roraima apresentou prevalência aumentada (CATALAN-SOARES; PROIETTI; PROIETTI et al., 2005; SEMEÃO et al., 2015). Já na região Nordeste, a cidade de Salvador uma prevalência média de 0,48% entre doadores de sangue entre 2000 e 2003 (MOTA et al., 2006). Assim as regiões de Barreiras, Salvador e Porto Seguro apresentaram altas taxas de infecção por HTLV-1 e HTLV-2, bem como de coinfeção por HTLV-1/2. O HTLV-1 também foi predominante nas regiões de Ilhéus-Itabuna e Itapetinga. Taxas mais elevadas de infecção pelo HTLV-2 foram encontradas nas regiões de Livramento do Brumado e Juazeiro. A coinfeção com HTLV-1/2 foi mais prevalente nas regiões de Entre Rios e Valença (PEREIRA et al., 2019). Todavia, a prevalência na população geral na cidade de Salvador foi de 1,48% (NUNES et al., 2017), sendo possível observar que estudos limitados a doadores de sangue subestimam a real prevalência da infecção na população.

A respeito da região Sudeste, São Paulo apresenta a maior prevalência da infecção pelo HTLV-1, com uma variação de 0,1% nas cidades de São Paulo, Ribeirão Preto, Serrana e Araçatuba a 0,04% em Franca, Olímpia e Bebedouro (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2012; PINTO et al., 2012, 2016). Em Minas Gerais, Belo Horizonte apresenta prevalência de 0,08%, e Uberaba, de 0,02% (LIMA et al., 2010). Na região Sul, as taxas mostraram-se mais baixas entre doadores de sangue nos estados de Curitiba e Paraná (MARESCH et al., 2008; SEMEÃO et al., 2015)

2.1.6 VIAS DE TRANSMISSÃO

A infecção por HTLV-1/2 resulta basicamente da transmissão de linfócitos infectados, presentes em fluidos corpóreos como sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno (ROSADAS ET AL., 2021). Assim a via de transmissão dos HTLVs é semelhante a outro retrovírus bem conhecido no mundo todo, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ALENCAR et al., 2020).

O HTLV infecta preferencialmente os linfócitos T, o HTLV-1 afeta os linfócitos T CD4+ já o subtipo HTLV-2 do vírus afeta os linfócitos T CD8+. Apesar dos sintomas e manifestações serem raras, são associadas doenças bastante graves na fase sintomática, podendo ser de origem neurológica como a paraplesia espástica tropical (TSP) e mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), temos ainda as de origem hematológica com manifestações agressivas como a leucemia/linfoma de células T (ATL) (CAMPOS, 2018).

Assim como o HIV (vírus da imunodeficiência humana) e o HCV (vírus da hepatite C), o HTLV tem rotas de transmissão horizontal e vertical (figura 8). A transmissão horizontal decorre da via sexual (relações sexuais desprotegidas) e hematogênica ou parenteral (transfusões de sangue, uso compartilhado de seringas e agulhas, transplantes de órgãos, exposição a sangue ou componentes contaminados). No caso da transmissão vertical ocorre da mãe para o filho durante a gestação e amamentação. Em áreas endêmicas, essa última via tem o papel principal na cadeia de transmissão, principalmente pelo aleitamento materno (GARCIA, 2019).

Portanto a transmissão vertical é a mais comum e é provavelmente a via mais importante para a manutenção e permanência do HTLV principalmente dentro de comunidades epidemiologicamente fechadas. Como visto em comunidades indígenas, por exemplo, o que resulta também na transmissão do vírus atravessando uma ou mais gerações (ISHAK R; ISHAK MOG; VALLINOTO, 2020).

No contexto de comunidades indígenas e outros grupos epidemiologicamente fechados ou semifechados, a transmissão também pode ocorrer por meio de procedimentos como a escarificação da pele ou por autoflagelação, que se observa em diversas tribos e povos africanos (EINSIEDEL et al., 2016; ISHAK et al., 1995; TANG; TAYLOR; DHASMANA, 2019).

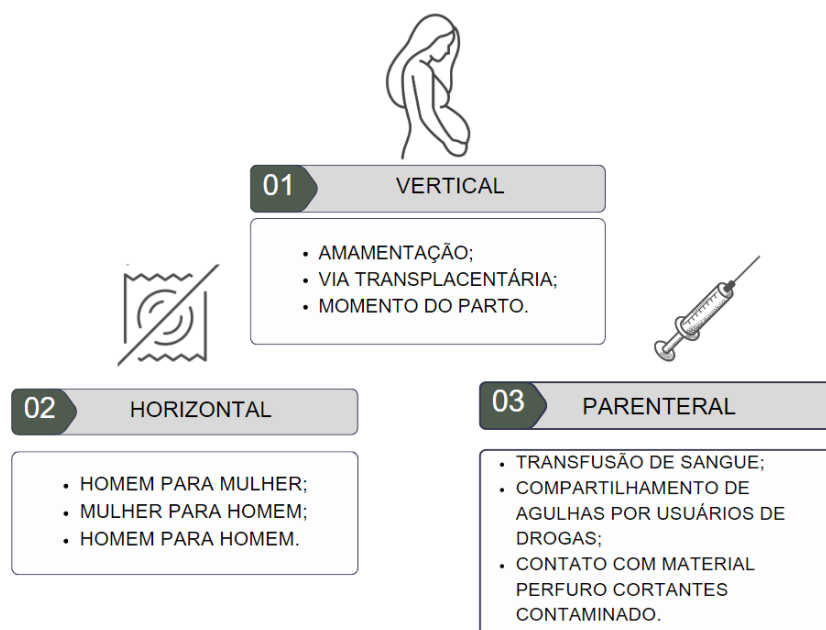


Figura 8: Formas de transmissão do HTLV. Fonte: Próprio autor. 2023.

2.1.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar da grande semelhança biológica e molecular entre HTLV 1 e HTLV 2, o HTLV-1 é mais patogênico, e maioria dos indivíduos infectados por este permanecem assintomáticos. Já a infecção pelo HTLV-2 vem demonstrando ter caráter benigno (SILVA, 2006), apresentando risco bem menor de desencadear manifestações clínicas. A sintomatologia e vias de transmissão são ainda pouco compreendidas, sendo relacionado como estudo migratório de populações nessa infecção (MAGRI, 2013).

Entretanto, em relação a infecção ao HTLV-1, já foram identificadas manifestações clínicas importantes nos olhos, pele, pulmão, articulações, tireoide, coração, intestino, bexiga e entre outras. Isso nos revela a complexidade clínica da infecção, se fazendo de suma importância a atenção multidisciplinar no diagnóstico e cuidado aos infectados. Mesmo atualmente os sinais clínicos das infecções pelo HTLV serem consideradas baixas, cerca de no mínimo 5%, o número de casos clínicos associados à essa infecção pode alcançar níveis maiores (SANTOS *et al.*, 2017), com manifestações clínicas intermediárias mais frequentes. Assim como na infecção com do HIV, a carga viral no organismo é importante na progressão para doença, nos indivíduos assintomáticos a carga se encontra baixa quando comparados àqueles que apresentam doenças relacionadas ao HTLV (ROSADAS *et al.*, 2021).

Foi observado que o desenvolvimento dessas doenças tem relação com a forma de transmissão. Sabe-se que há maior risco de desenvolver ATL quando a transmissão ocorre de forma vertical. Já quando se trata do desenvolvimento de HAM / TSP é mais frequentemente observado quando a transmissão ocorre por meio de sangue contaminado ou pela via sexual. Mas tais doenças não podem apenas ser associadas com a via de transmissão, pois já foram relatados casos de pacientes com HAM / TSP que também desenvolveram ATL. Além do que, tanto HAM / TSP quanto a ATL podem ocorrer em pacientes jovens que contraíram o vírus por meio da amamentação (FUTSCH, 2018).

2.1.7.1 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV (HAM/TSP)

HAM/TSP vem sendo definida como uma desmielinização crônica progressiva da medula espinhal. Isso parece ocorrer pelo acúmulo de células infectadas com HTLV-1 que são alvo de um infiltrado de células T CD8+. Essas células imunes tem como alvo antígenos do HTLV-1, presentes tanto no líquido cefalorraquidiano (LCR) quanto no tecido neural. Dessa forma tal doença se trata de uma inflamação crônica na medula espinhal, devido a elevada carga viral do HTLV-1 no sangue periférico (FUTSCH, 2018; BANDEIRAS et al., 2021). Os sintomas mais descritos são: fraqueza, dor na região lombar, dor e dormência nos membros inferiores, comprometimento da marcha pela perda gradual de movimentos, rigidez muscular e disfunção erétil. As incontências urinárias são bem comuns, com alterações miccionais se apresentando em 90% dos casos (GARCIA et al., 2020).

A HAM tem frequência de cerca de 4% entre os portadores do HTLV, embora manifestações clínicas possam acometer mais de 10% desses portadores (HAZIOT, 2019). A HAM se manifesta, predominantemente, entre a quarta e a quinta décadas de vida, sendo incomum antes dos 20 ou após os 70 anos de idade. Geralmente, ela tem início insidioso e sem avisos, progredindo lentamente e de forma grave, sobretudo no sexo feminino. A ocorrência de casos de HAM em mulheres é duas a três vezes superior à observada nos homens. Como principal característica dos primeiros sintomas temos os distúrbios de marcha que são consequências da diminuição gradual da força muscular, da espasticidade e mobilidade dos membros inferiores (CHAMPS, 2010).

O diagnóstico de HAM é deveras importante, pois o tratamento precoce pode levar a resposta terapêutica mais eficaz e melhor prognóstico, quando instituído até cinco anos após os primeiros sintomas (ARAUJO, 2019). Os níveis de carga proviral são de suma

importância para a correlação da progressão da doença especialmente com a fraqueza muscular. Apesar dos altos níveis de carga proviral no sangue periférico está associada a HAM, não é o único fator diagnóstico ou prognóstico da doença (MATSUZAL, 2020). No entanto, a carga proviral no líquido pode ser importante para determinação da progressão da HAM, tendo em vista que as células infectadas pelo HTLV-1 no sistema nervoso central estimulam e aceleram o processo inflamatório local. Entretanto, diversos outros marcadores de valor prognóstico deveriam ser avaliados, para identificar pessoas sob maior risco de adoecimento (ROSADAS, 2021).

2.1.7.2 LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL)

A doença conhecida como leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) é uma neoplasia de linfócitos T maduros relacionada a infecção ao HTLV-1, caracteriza-se como uma proliferação desordenada e irregular de células T CD4+ infectadas com HTLV-1 altamente progressiva. São conhecidos quatro subtipos clínicos, sendo eles: latente, crônico, agudo e subtipos de linfoma, sendo esses subtipos classificados com base nos critérios diagnósticos propostos por Shimoyama et al. 1986: local de infiltração, presença e grau de manifestação leucêmica, nível de desidrogenase láctica hipercalcemia. Os sintomas descritos para a ATL 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).

A leucemia, que é caracterizada como a neoplasia de células T periféricas causada pelo HTLV-1, apresenta leucocitose, caracteriza-se pela presença de linfócitos anormais (células em flor– flower cells) e, clinicamente, por linfadenopatias, lesões de pele, também as disfunção de múltiplos órgãos decorrente da invasão das células neoplásicas, além da presença de infecções oportunistas que são bem características dessa doença (TAJIMA, 2020).

Diferente da HAM, na leucemia oriunda do HTLV, sabe-se que o risco de adoecimento é maior no sexo masculino, e os sintomas têm início 20 a 30 anos após a infecção. Na ATL raramente ocorre manifestação antes dos 30 anos de idade e o risco de manifestação aumenta até os 70 anos (AVERSA, 2020).

Em países como o Japão, onde a probabilidade de desenvolver ATL é de 5%, são conhecidos alguns fatores de risco como a transmissão materna, a idade avançada, o

aumento da carga proviral no sangue periférico, o histórico familiar de ATL e o teste prévio positivo para anti-HTLV-1 (NOSAKA, 2017. IWANAGA, 2020). A ATL é rara em outros países, não chegando a 2% dos casos (PHILLIPS, 2020) apesar de termos que levar em consideração as evidências da falta de diagnóstico (SOHLER, 2020. VAN TIENEN, 2019).

2.1.7.3 COINFEÇÕES RELEVANTES COM O HTLV

A infecção pelo HTLV é uma condição negligenciada, considerada fator de risco para outras infecções (DE SOUSA MENDE, 2022). Compreendendo o cenário inflamatório do HTLV-1, estudos apontam fortes evidências em portadores do HTLV (PVHTLV), quando infectados por outros patógenos, possuem uma deficiência na capacidade de combatê-los. Assim, tais indivíduos acabam sendo mais suscetíveis a patógenos como o vírus do papiloma humano (HPV), a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), o helminto *Strongyloides stercoralis* (*S.stercoralis*) e outros parasitas. Essas evidências sustentam a suspeita de que o HTLV-1 pode ocasionar imunossupressão e comprometimento na resposta imunológica (SILVA, 2021).

Na coinfeção HTLV/*Strongyloides stercoralis*, a principal explicação para agravamento da doença devido a presença do HTLV, está na resposta polarizada para o perfil Th1 durante a infecção pelo HTLV-1. Isso leva a diminuição da produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e da imunoglobulina IgE, que são características e responsáveis pela resposta imune do perfil Th2, que é justamente a resposta mais efetiva contra helmintos (PORTO et al., 2001). Nesse sentido, sugere-se que os pacientes que vivem com HTLV (PVHTLV) podem ser altamente suscetíveis a doenças parasitárias. Justamente por essas respostas de polarização para o Th1 causada pelo HTLV leva a uma resposta enviesada contra helmintos (FINKELMAN et al., 1994), dessa forma já foi observado essa relação da coinfeção com *Strongyloides stercoralis* (TAM et al., 2019).

2.1.8 DIAGNÓSTICOS E IMUNOLOGIA

No Brasil, a testagem para os dois principais tipos de HTLV em doadores de sangue começou a ser realizada em 1993, e para os doadores de órgãos vem sendo realizada desde 2009 (MAGENDAZ, 2022). Em ambos os casos, a infecção é critério de exclusão do doador. No Brasil, apesar de não haver uma política nacional de triagem para HTLV-1/2 no

pré-natal, o exame vem sendo feito como rotina em alguns dos estados brasileiros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Os testes de triagem apresentam elevada sensibilidade e o resultado negativo exclui a possibilidade de infecção – a não ser que haja evidência de exposição recente ao vírus, já que o recomendável é repetir o exame após 90 dias nesses casos (COOK, 2016). No que diz respeito à especificidade desses testes de triagem usados no Brasil, são considerados excelentes, variando de 92 a 99,5%. É indicada a realização de testes confirmatórios com maior especificidade, além de boa sensibilidade (figura 9) para exclusão de resultados falso-positivos em exame de triagem (CASSAR, 2017. DA SILVA BRITO, 2018)

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV está fundamentado na detecção de anticorpos específicos ao vírus, os quais estão presentes em fluidos orgânicos e essas moléculas são geradas a partir de uma resposta imunológica direcionada contra antígenos virais codificados por genes estruturais e reguladores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). O teste ELISA deve ser preferencialmente do tipo sanduíche, com antígenos específicos para os dois tipos, já que ambos podem ser encontrados na população quilombola (DE SOUZA, MC; GABLIANI, LH, 2020). Assim no teste de ELISA, os antígenos (Ag) específicos são adsorvidos a uma placa de polietileno, onde são incubados com os soros em teste. A reação é positiva em intensidade colorimétrica, medida em densidade óptica (DO), sendo o resultado positivo (“soro reagente”) quando indica a presença de anticorpos contra o HTLV 1 e 2, o resultado negativo (“soro não reagente”) indicativo da ausência desses anticorpos. Já os resultados podem ainda ser inconclusivos, quando indicativos da presença de anticorpos em baixos níveis, necessitando investigação complementar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

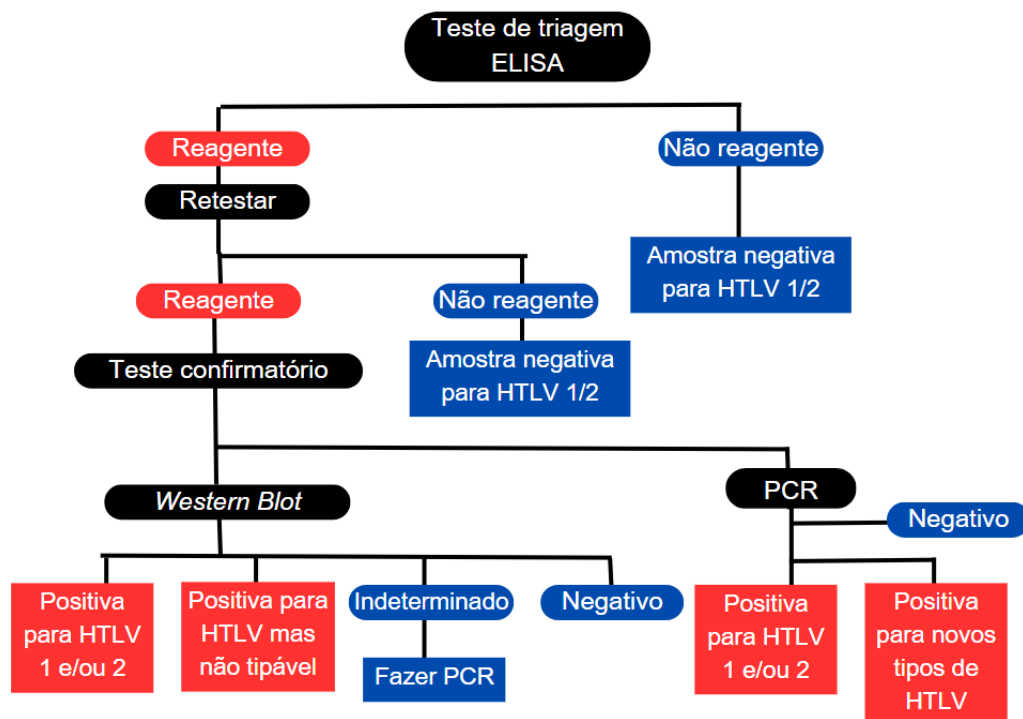


Figura 9: Fluxograma do manual técnico para o diagnóstico do HTLV. Onde se leva em consideração a especificidade e sensibilidade dos testes em cada etapa. Fonte: Adaptado de Rosadas, 2021.

Como alternativa ao ELISA, utiliza-se o teste de aglutinação com partículas de látex, tendo como alvo proteínas virais, antígenos que diferenciam os tipos de vírus. Já o *Western Blot* nos permite a diferenciação entre a infecção pelo HTLV 1 e 2, capaz de confirmar infecções com sua maior sensibilidade (CATERINO-DE-ARAUJO, AC; GONÇALVEZ, MG, 2021). Tal teste nos permite assim reconhecer se há presença de anticorpos para diferentes antígenos (Ags) virais, separados e seguindo seu peso molecular e carga elétrica, e sendo aderidos a um papel sólido de nitrocelulose. Chegando na identificação dos anticorpos, se faz por um ensaio imunoenzimático, revelado pela visualização de bandas correspondentes aos diferentes Ags virais (figura 10) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A reação imunológica frente ao HTLV 1 e 2 não é bem clara, mas estudos apontam que quando ocorre a infecção, os linfócitos CD8+ apresentam uma resposta de defesa eficiente. Isso leva a baixos níveis de carga viral no organismo, tornando o indivíduo assintomático, mas por fatores genéticos e/ou imunológicos os linfócitos citotóxicos apresentam pouca resposta no início da infecção. Isso possibilita a multiplicação do vírus,

acarretando à altos níveis de carga viral que leva a danos teciduais (LLANOS et al., 2021).

Proteínas virais	Genes	Características
gp46	<i>Env</i>	proteína de superfície do envelope viral
rgp46	<i>Env</i>	proteína recombinante derivada da gp 46
gp21	<i>Env</i>	proteína transmembrana do envelope viral
gd21	<i>pol</i>	Proteína recombinante contendo o epítipo imunodominante da gp 21
p24	<i>Gag</i>	proteína do capsídeo viral
p19	<i>Gag</i>	proteína da matriz viral

Critérios de interpretação do <i>Western blot</i> anti- <i>HTLV</i>	
Resultado	Bandas encontradas
Positivo para HTLV-I	p19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I
Positivo para HTLV-II	P19 e/ou p24 + qd21 + rgp 46-II

Figura 10: Interpretação de resultados para o teste de Western Blot. Fonte: Ministério Da Saúde, 2003.

2.1.9 TRATAMENTO

Atualmente a infecção ao HTLV não tem cura, e não existem terapias para diminuição de carga viral como existe do tratamento do HIV. Portanto, não há nenhum tipo de abordagem de tratamento para indivíduos assintomáticos, dessa forma o que acontece é um direcionamento para o manejo de pessoas com sintomatologia graves relacionadas ao vírus. Onde os pacientes com manifestações neurológicas comprovadamente associadas ao HTLV deverão ser acompanhados em serviço médico que disponha de neurologista clínico (CASTRO E COSTA et al., 2005).

No caso de linfomas desenvolvidos pela ATL, dentre os tratamentos disponíveis atualmente estão os antivirais que representam uma importante alternativa para redução do avanço de sintomas relacionados à infecção e não da infecção em si. Combinações de altas doses de zidovudina (AZT) e interferon-alfa (IFN) vêm sendo testados em pacientes durante a última década. Principalmente naqueles com subtipo agudo sem tratamento prévio, mas a duração do efeito terapêutico ainda é relativamente baixa (TSUKASAKI et al., 2016).

Sendo de suma importância nesses casos os centros especializados para o encaminhamento, pois não há consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico comprovadamente eficaz para as manifestações neurológicas do HTLV. São diversas as manifestações relatadas e poucos estudadas. No caso da mielopatia relacionada a HAM/TSP, a bexiga e o intestino neurogênicos são delicadas questões encaminhadas a nutricionistas e médicos. Já as dores de origem medular, radicular ou neural periférica geralmente são tratadas com Amitriptilina, Nortriptilina ou Imipramina, Gabapentina, Carbamazepina ou Hidantoína (CASTRO E COSTA et al., 2005).

2.1.10 QUILOMBOLAS E VULNERABILIDADES

O Brasil tem uma característica muito relevante, possuindo a maior população negra fora do continente africano. Dessa forma, não é aceitável o desconhecimento das necessidades dessa parcela significativa da população. Em particular na definição de políticas públicas de melhorias na qualidade de vida, do ponto de vista do acesso à educação, ao mercado de trabalho e à saúde principalmente (DA SILVA, 2016). Devido a tais demandas da população negra em relação à saúde, em 2007 o governo brasileiro elaborou a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra (PNSIPN), aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde (VIEGAS, 2016).

No Brasil existem aproximadamente 3.524 comunidades quilombolas mapeadas, mas especula-se que existam cerca de 5 mil (FUNDAÇÃO PALMARES, 2014). Só no estado do Maranhão encontram-se 1.121 comunidades quilombolas, dentro destas mais de 600 comunidades já possuem a certificação da Fundação Cultural Palmares (GOVERNO DO MARANHÃO, 2022).

A história da escravidão nos mostra todo o processo de luta e organização que leva a formação dos quilombos. Tendo como símbolo de resistência o quilombo de Palmares e desde então a interiorização como forma de recomeço, resistência e proteção. Permitindo a formação de uma sociedade livre com comunidades em todo o Brasil, mas em sua maioria concentrada na região do nordeste, como no estado do Maranhão que possui mais de 600 comunidades registradas (SILVA, 2012).

Os grupos quilombolas tem como característica histórica o isolamento. Tal característica é responsável pela dificuldade em obter assistência principalmente de ações

de saúde, pela característica de serem distante dos centros urbanos, sem acesso fácil aos mesmos (FERREIRA et al., 2010). No tocante à saúde, o descaso é evidenciado justamente na ausência de postos e agentes de saúde nas proximidades. O que dificulta o acesso das famílias ao atendimento médico, inviabilizando o acompanhamento preventivo de mulheres que exigem atenção específica, tanto pela precariedade das condições de trabalho a que estão expostas, quanto em relação à saúde reprodutiva (DA SILVA, 2016).

Em um estudo recente conduzido por Pinto (2022), que investigou a desigualdade social em uma população específica, destacando disparidade significativa em relação ao sexo feminino. Os resultados mostraram associação entre sexo, idade e ocorrência de múltiplas morbidades, sugerindo que o envelhecimento nas comunidades quilombolas está associado a necessidades sociais e de saúde elevadas, com diferenças significativas entre os sexos em relação aos comportamentos de cuidado com a saúde e uso dos serviços de saúde (VALE, 2022).

Exemplificando essa problemática temos o uso de preservativos por indivíduos dessas comunidades que é inconsistente, seja por fatores educacionais ou culturais. Comportamento esse que se faz presente no estado do Maranhão, assim como no Pará, Goiás e Mato Grosso do Sul (PASSOS, 2021). Isso é retratado por estudos que exemplificam essa problemática, onde mostram os casos de alto risco de HPV (Papilomavírus Humano) em mulheres quilombolas. Tudo isso só afirma os desafios desses grupos e os fatores que servem como porta de entrada para diversos acometimentos por ISTs, sendo um deles o HTLV (DIAS, 2014).

No que diz respeito a comunidade negra quilombola se faz necessário relacionar também a vulnerabilidade de mulheres quilombolas à ISTs, as mulheres negras no Brasil já enfrentam diversas situações de vulnerabilidade que as deixam suscetíveis nas questões que envolvem a morbidade, acesso e atenção à saúde, particularmente no que corresponde à saúde sexual e reprodutiva. Já que é nesse contexto de desigualdades e vulnerabilidades que estão inseridas as comunidades quilombolas. Sendo importante ressaltar que essas comunidades são tradicionais e dispõem de uma forma própria de organização social com reprodução de hábitos culturais e ancestralidade relacionados a resistência histórica que influencia fatores pesquisados (DIAS et al., 2021).

Outro fator que agrava essa situação é o racismo estrutural dentro dos espaços de saúde. Isso se revela no baixo interesse dos profissionais tanto nessa população quanto

em acessar essas localizações. Esses comportamentos colaboram para a fragilidade e desigualdades da saúde desse grupo. Fazendo com que essas pessoas percam interesse em cuidar da própria saúde, e não busquem atendimentos (NUNES et al., 2022).

2.1.10.1 QUILOMBO DE ITAMATATIUA - ALCÂNTARA - MA

O município de Alcântara possui mais de 150 comunidades certificadas, contendo mais de 22.000 habitantes. Entre essas a comunidade quilombola do Itamatatiua fica localizada na região norte do Maranhão, há cerca de 70 km da sede do município de Alcântara-MA. A qual se limita ao leste com o município de Cajapió e a bacia de São Marcos, a Oeste e norte com oceano Atlântico e ao sul com o município de Cajapió. O acesso ao povoado se dá por meio da rodovia MA - 106, quilômetro 308, pela estrada de Pinheiro. Acesso mais direto a comunidade pode ser feito pela baía de São Marcos através de barco. Esse quilombo é o mais influente da rede de 42 povoados que recebem o título conhecido como terras de Santa Tereza (PEREIRA, 2019).

O município de Alcântara concentra o maior número das comunidades quilombolas certificadas no Brasil. Segundo a Fundação Palmares, são contabilizadas 156 comunidades certificadas. No caso de Itamatatiua, documentos históricos relatam a origem do povoado a uma fazenda da Ordem Carmelitana na região. Após o declínio do período escravocrata, a fazenda foi extinta e as terras remanescentes foram deixadas para a população afrodescendente, que iniciaram a ocupação da área. A comunidade quilombola de Itamatatiua, possui aproximadamente 320 anos, sendo formada por 130 famílias e cerca de 500 habitantes. “A líder da comunidade é Dona Neide de Jesus, é ela quem define a forma de administração das terras e os fatores primordiais para continuidade da tradicionalidade social e religiosa do local. A posse da terra é definida por meio de uma “pedra documento” deixada na igreja da comunidade pelos membros da ordem do Carmo”. E por conta disso, torna-se um documento comprovador de doação de terras para Santa Teresa e guardada pela comunidade (BANDEIRA, AM; DA SILVA, VMN; SOARES, LS, 2022).

2.1.10.2 QUILOMBO DE SANTA ROSA DOS PRETOS - ITAPECURU MIRIM - MA

O município de Itapecuru-Mirim possui cerca de 63 comunidades certificadas, população com mais de 68.000 habitantes. Dentro desse município está localizado o

quilombo Santa Maria dos Pretos, formado por 5 povoados: Santa Rosa dos Pretos, Piqui, Santa Joana, Morros e Mandioca. A formação do quilombo, às margens do Rio Itapecuru, começou na década de 1830, em um período de 50 anos antes da abolição formal da escravatura. Nessa época a fazendeira Maria Rita Gomes Belfort transferiu em testamento parte de suas terras aos escravizados e seus descendentes; Ponciano de Souza Gomes, Julião e outros 81 negros. Com a tradição de consciência sobre seu direito ao território ancestral e de resistência frente às sucessivas invasões e apropriações indevidas, os quilombolas desses povoados reuniram-se para reivindicação da titulação de suas terras em 2003. Obtiveram o certificado de autorreconhecimento como comunidade remanescente de quilombo pela Fundação Cultural Palmares em 2004. Em 2014 tiveram 607,5252 hectares titulados em nome da Comunidade Quilombola (COLEÇÃO TERRAS DE QUILOMBOS, 2017).

2.1.10.3 REMANESCENTES DE QUILOMBOS EM OUTROS MUNICÍPIOS DO ESTADO

Os municípios com população quilombola no estado do Maranhão apresentam aspectos importantes em relação a estas comunidades tradicionais, com existência das denominadas como comunidades urbanas ou peri-urbanas.

O município de Santa Rita possui uma população quilombola muito expressiva e reconhecida, a comunidade de Cariongo, onde possuem terras demarcadas e fazem parte do conjunto de comunidades quilombolas que se localizam às margens da rodovia BR-135, assim como a comunidade de Itapecuru-Mirim (CENTRO DE CULTURA NEGRA DO MARANHÃO, 2022). A noroeste do estado temos o município de Rosário, com a principal comunidade quilombola de Boa Vista, possuindo mais de 97 famílias registradas (SEDIHPOP MA, 2022). Já na região dos Lençóis Maranhenses do estado, o município de Barreirinhas possui várias comunidades quilombolas em seu território, como a comunidade de Cantinho, que se destaca por estar incluída em projetos turísticos de qualificação do município (GOV MA, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar os fatores de risco e a ocorrência do HTLV, seus tipos e subtipos virais, em municípios com remanescentes de quilombos no estado do Maranhão;
- Proceder a caracterização molecular, junto a análise filogenética de todos os casos encontrados no estado do Maranhão pelo nosso grupo de pesquisa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os tipos e subtipos de HTLV circulantes nas localidades investigadas;
- Estabelecer a relação filogenética dos isolados virais do estado do Maranhão com os descritos na literatura;
- Realizar a caracterização sociodemográfica, descrever o comportamento sexual, identificando as características de vulnerabilidade à infecção pelo HTLV a que esses grupos estão expostos.

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO, LOCAL E POPULAÇÃO ABORDADA

Trata-se de estudo transversal, realizado no período de julho a setembro de 2022. Realizada com indivíduos das comunidades tradicionais quilombolas de Itamatatua no município de Alcântara e Santa Rosa dos Pretos no município de Itapecuru-Mirim, ambas no estado do Maranhão (Figura 11). Os municípios foram selecionados por conveniência, por se tratarem de comunidades em que as lideranças locais foram receptivas à realização do estudo. Durante a ação de coleta dos dados foram realizadas palestras informativas e oficinas educativas para a comunidade.

A pesquisa incluiu 184 indivíduos residentes nos referidos quilombos; em Alcântara-MA (QA, N=83), e em Itapecuru-Mirim-MA (QI, N=101).

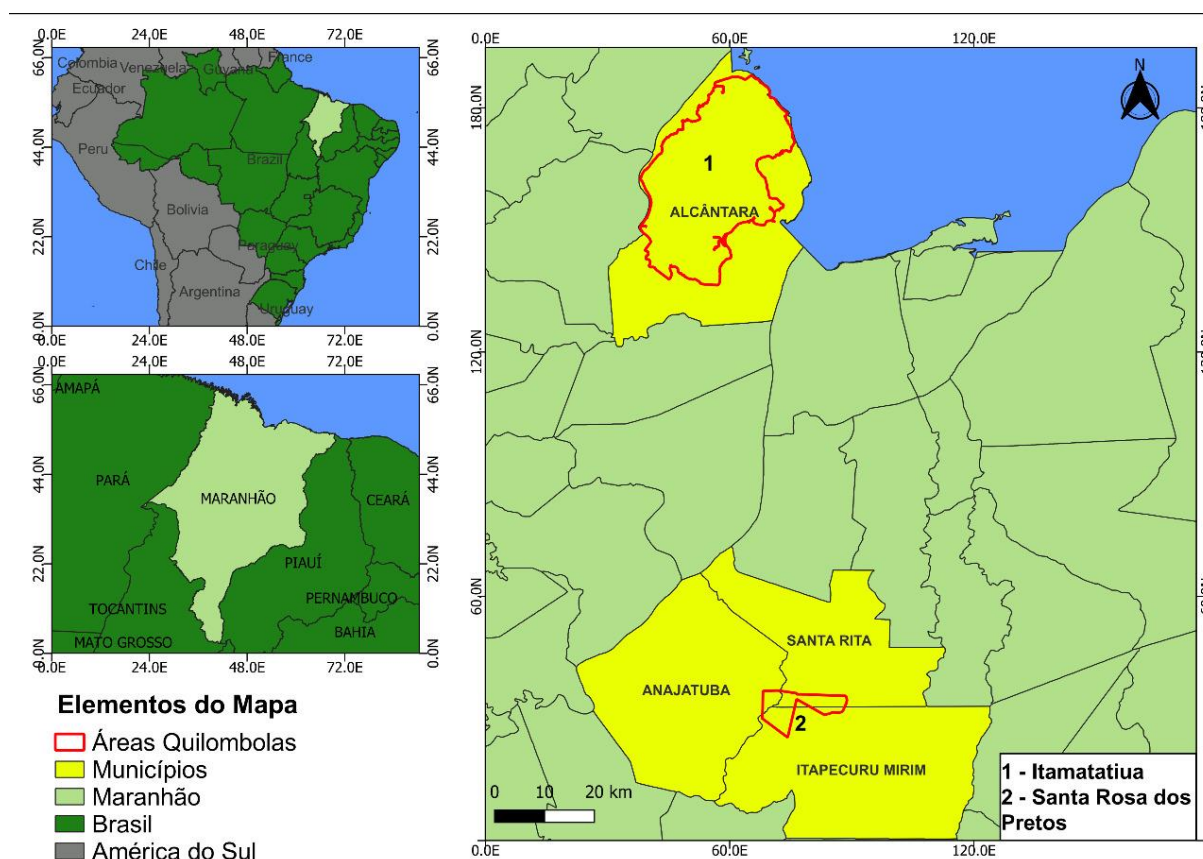


Figura 11: Localização geográfica das comunidades estudadas. Sistemas de referência de Coordenadas (SRC). EPSG 4674 - SIRGAS 2000. Autor: Luan Sousa. Engenheiro Ambiental. Data: 03/02/2023.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os moradores com idade a partir de 7 anos de idade foram convidados a participar do projeto, esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo, dos riscos e dos benefícios; os que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) individualmente, ou em conjunto com seu responsável para os menores de 18 anos, e para estes últimos também foi solicitada a assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Aceitando participar da pesquisa, os participantes responderam o questionário estruturado sobre HTLV.

Com a responsabilidade ética da pesquisa científica nessas comunidade tradicionais, buscamos sempre levar informação e prestação de serviço em vez de simplesmente

realizar coleta de dados e materiais biológicos. Toda pesquisa em campo foi realizada no formato de ação social, em conjunto com outros grupos de atendimentos. Assim foram realizadas palestras, distribuição de folhetos e preservativos, assim como a oferta de testes rápidos para outras ISTs, aplicação de vacinas e coleta dos dados para nosso projeto. Por fim, os resultados foram disponibilizados de forma acessível e dentro do prazo pactuado com essas comunidades.

Dessa forma o estudo respeitou as diretrizes e critérios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estando aprovado no CEP/CONEP, CAAE: 27290619.2.0000.0018.

4.3 COLETA DE INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E DE VULNERABILIDADE PARA O HTLV

As informações sobre os aspectos sociodemográficos (tais como sexo, idade, escolaridade, renda familiar, dentre outros) e comportamentais (como idade da primeira relação sexual, orientação sexual, número de parceiros, uso de preservativo, e outras) foram coletadas por meio de questionários epidemiológicos em forma de entrevista.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, que após convidados aceitaram participar voluntariamente do estudo e assinaram o TCLE e tiveram as amostras biológicas necessárias coletadas. Os critérios de não inclusão foram: Indivíduos que não tiveram sua amostra biológica coletada, que não concordaram em responder as perguntas do questionário epidemiológico e com qualquer tipo de déficit mental ou cognitivo.

4.5 CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho amostral foi feito utilizando os programas *PASS* e *EpiInfo*. Com isso verificou-se a frequência mínima de 50% da comunidade para obter o maior tamanho amostral estabelecendo um nível de confiança de 95%, com erro amostral de 2% e acrescentado uma taxa de não resposta (percentual de perda de elementos amostrais) de 20%, atingindo um número amostral mínimo de 175 indivíduos no total.

Todos os dados foram submetidos a análises usando o programa estatístico *IBM SPSS Statistics 22* (2013). Para avaliar a associação das variáveis classificatórias e os municípios das comunidades quilombolas investigados junto com análises estatísticas dos

dados advindos das amostras. Foram feitas pelo teste não paramétrico de Qui-quadrado de independência. A normalidade das variáveis numéricas foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. A variável numérica da idade dos pacientes foi avaliada pelo teste T de *student* independente. O nível de significância foi de 5%, ou seja, considerando como estatisticamente significativa um valor de $p < 0,05$.

4.6 COLETA E PROCESSAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Foi coletado de todos os participantes 5 ml de sangue periférico, por um sistema de coleta a vácuo em um tubo contendo EDTA como anticoagulante. O plasma foi separado por centrifugação (8.000 rpm por 15 minutos) e, juntamente com a massa celular, armazenado à -20°C até o momento do uso.

4.7 TESTES BIOMOLECULARES

As amostras foram analisadas no laboratório de virologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), parceiro do projeto de pesquisa do qual essa dissertação de mestrado faz parte, durante visita e treinamento do discente autor.

4.7.1 TESTE DE ELISA

O diagnóstico sorológico da infecção pelos HTLV-1/2 foi realizado pela detecção plasmática de anticorpos totais anti-HTLV-1/2 (anti-gp46 e gp21). Para isso foi utilizado o método de ELISA (Kit Murex HTLV-I+II, DiaSorin, Dartford, Reino Unido), seguindo o protocolo do fabricante (figura 12).

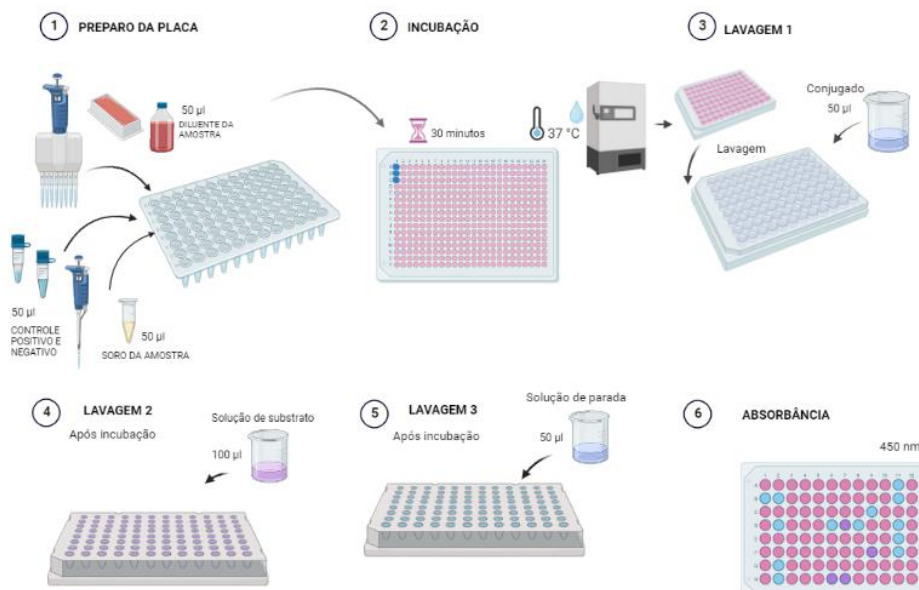


Figura 12: Procedimento do teste imunoenzimático de ELISA. Fonte: Próprio autor, BIORENDER. 2023.

4.7.2 TESTE DE WESTERN BLOT

Após a triagem foi realizado o método diagnóstico sorológico complementar de Western Blot (Figura 13) para detecção de proteínas recombinantes do HTLV-1 (rgp46-I) e do HTLV-2 (rgp46-II) e de GD21. Sendo a análise da gp-46 que permite a diferenciação dos tipos virais, e essa última um epítipo da proteína de envelope comum a ambos os tipos, assim fixadas em uma fita de nitrocelulose.

Utilizou-se o kit BLOT HTLV 2.4 da MP Diagnostics que é um teste imunoenzimático qualitativo para a detecção *in vitro* de anticorpos para HTLV-I e HTLV-II no soro ou plasma humano sendo observado as bandas e interpretou-se os resultados (figura 14). Usado como um teste complementar mais específico para amostras de soro ou plasma humano que apresentaram resultados reativos ou indeterminados por procedimentos de triagem de ELISA.

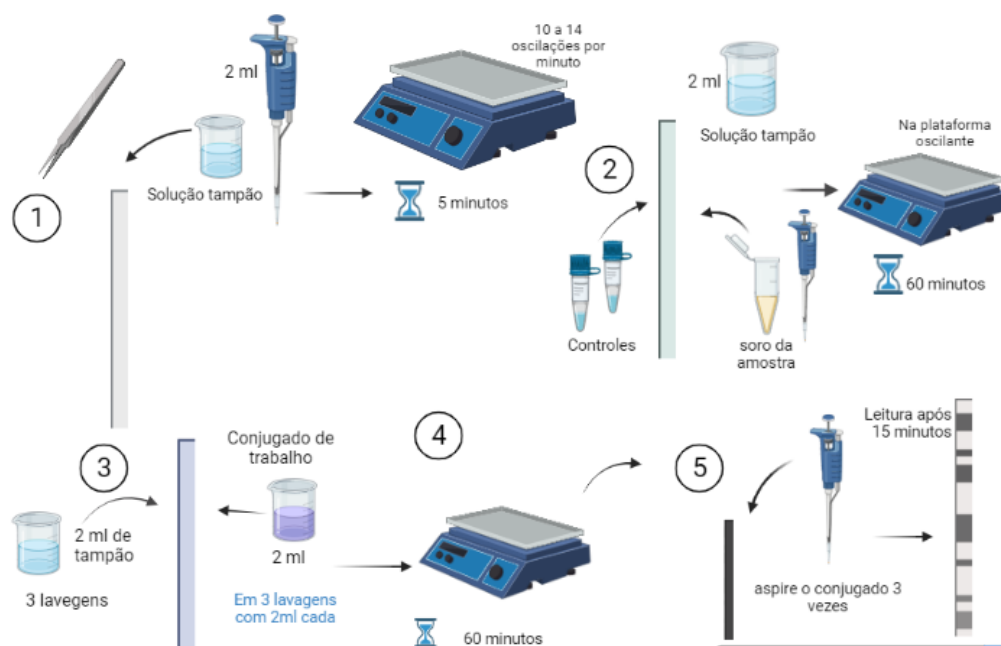


Figura 13: Procedimento do teste de Western Blot. Fonte: Próprio autor, BIORENDER. 2023.

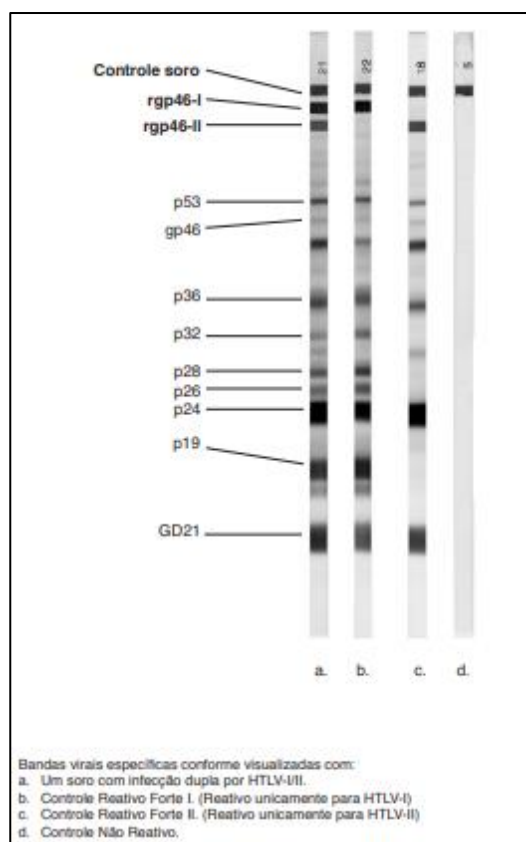


Figura 14: Fitas do teste de Western Blot. kit BLOT HTLV 2.4 da MP Diagnostics.

4.7.3 EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DE MATERIAL GENÉTICO

As amostras soropositivas ou indeterminadas, foram submetidas à extração de DNA total a partir de células brancas do sangue periférico, e seguiram para pesquisa do DNA proviral do HTLV.

Foi utilizado 200 μ L de sangue para a extração com o auxílio do Kit QiaAmp DNA mini kit (Qiagen, Germany), seguindo as orientações do fabricante (figura 15). Após a extração, as amostras foram quantificadas usando o fluorímetro Qubit 2.0 (Invitrogen, USA). Os espécimes considerados válidos para a PCR contendo pelo menos 20ng de DNA.

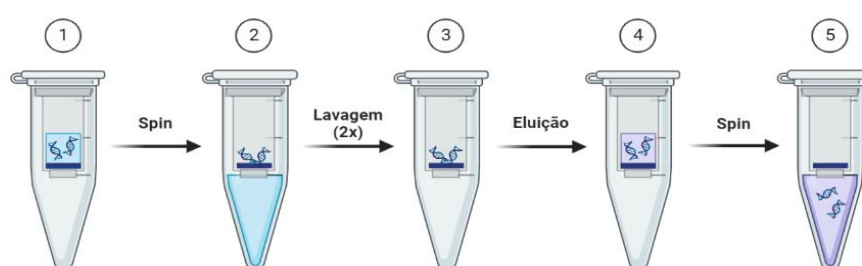


Figura 15: Procedimento de extração do material genético em tubos de sílica. Fonte: Próprio autor, BIORENDER. 2023.

4.7.4 TESTE DE PCR

O produto da extração foi utilizado para a confirmação molecular da infecção pelo HTLV, e diferenciação do tipos virais, por PCR em tempo real (qPCR), pelo sistema TaqMan (Applied Biosystems Step One Plus Real Time PCR) (Figura 16). Na qPCR três sequências alvo foram amplificadas: o gene pol (186 pb) do HTLV-1, o gene tax-2 (75 pb) do HTLV-2, e o gene da albumina (141 pb), como controle endógeno. As sequências de iniciadores e de sondas utilizadas na técnica de PCR em tempo real estão descritas nos quadros 1 e 2.

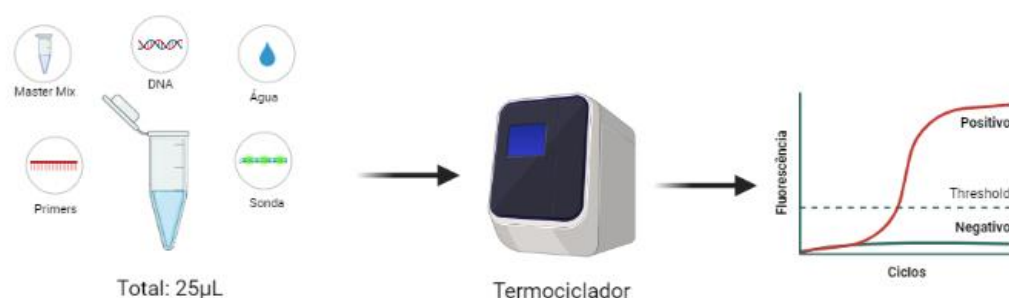


Figura 16: Procedimento de PCR-RT. Fonte: Próprio autor, BIORENDER. 2023.

Quadro 1: Sequências dos primers utilizados na qPCR.

Iniciadores	Sequência 5' – 3'	Amplicon (pb)
HTLV-1F	CCCTACAATCCAACCAGCTCAG	186
HTLV-1S	GTGGTGAAGCTGCCATCGGGTTTT	
HTLV-2F	CGATTGTGTACAGGCCGATTG	75
HTLV-2S	CAGGAGGGCATGTTCGATGTAG	
Albumina F	GCTGTCATCTCTTGTGGGCTGT	141
Albumina R	AAACTCATGGGAGCTGCTGGTT	

Quadro 2: Sequências das sondas utilizadas na qPCR.

Iniciadores	Sequência 5' – 3'
HTLV-1	FAM-CTTTACTGACAAACCCGACCTACCCATGGA-MGB
HTLV-2	FAM-TGTCCCGTCTCAGGTGGTCTATGTTCCA-MGB
Albumina	FAM-CCTGTCATGCCACACAAATCTC-MGB

4.7.5 SEQUENCIAMENTO E ANÁLISE FILOGENÉTICA

Nesta etapa; DNA de amostras positivas para HTLV e com tipo viral já determinado seguiram para amplificação e sequenciamento das regiões terminais longas (LTRs) do genoma viral, habitualmente utilizadas em análises filogenéticas de isolados virais, com objetivo de aqui determinar os subtipos virais.

Para esta análise, foram incluídas:

- 1- Amostras positivas coletadas/diagnosticadas no contexto do presente estudo, de indivíduos residentes nos já citados quilombos localizados nos municípios Alcântara-MA (QA), e no município de Itapecuru Mirim (QI).
- 2- Amostras coletadas/diagnosticadas no contexto de estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (Mohana, 2023), que investigou a prevalência do HTLV na população geral, residente/atendida em São Luís – MA. No citado estudo, foram detectados 8 casos de HTLV-1.

4.7.5.1. AMPLIFICAÇÃO DA REGIÃO 5'LTR POR NESTED PCR

O DNA proviral já extraído foi utilizado em duas etapas (round) sequenciais de

amplificação (Nested PCR), utilizando os primers descritos na tabela 3, com protocolo e condições especificados nas tabelas 4 e 5, respectivamente. Dessa forma o produto da amplificação da região 5'LTR (800 pb) foi obtido.

Tabela 3: Sequências de primers utilizados na PCR para região 5' LTR do HTLV-1.

Iniciadores	Etapa	Sequência 5'-3'
LTR-I.01	1º round	5'-TGACAATGACCATGAGCCCCAA-3'
LTR-I.02	1º round	5'-CGCGGAATAGGGCTAGCGCT-3'
LTR-I.03	2º round	5'-GGCTTAGAGCCTCCCAGTGA-3'
LTR-I.04	2º round	5'-GCCTAGGGAATAAAGGGGCG-3'

Tabela 4: Protocolo da PCR seguido de NESTED para região 5' LTR do HTLV-1.

Reagentes Concentração	Volume (µL) / 1º round	Volume (µL) / 2º round
H2O	11,45 µL	12,45 µL
Buffer [10x]	1,25 µL	1,25 µL
MgCl ₂ [50mM]	3,0 µL	2,0 µL
dNTPs [10mM]	6,0 µL	6,0 µL
LTR-I.1 [20pmol]	0,5 µL	LTR-I.3: 0,5 µL
LTR-I.2 [20pmol]	0,5 µL	LTR-I.4 :0,5 µL
Taq	0,3 µL	0,3 µL
DNA	2,0 µL	2,0 µL
Volume final	25,0 µL	25,0 µL

Tabela 5: Termociclagem da NESTED PCR para região 5' LTR do HTLV-1.

Desnaturação	Duração
94 °C	5'
Ciclos x35	
94 °C	40''
62 °C	30''
72 °C	40''
Extensão final	
72 °C	10'

4.7.5.3. ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE

Ao término da amplificação, os produtos da Nested PCR foram analisados por meio

de eletroforese horizontal em gel de agarose 2,0% impregnados com intercalante de DNA (Hydragreen safe DNA dye). A visualização dos amplicons foi feita em transiluminador com luz UV.

4.7.5.4. PURIFICAÇÃO DOS PRODUTOS DA PCR

As amostras que apresentaram o fragmento de interesse foram submetidas à purificação do produto da PCR, utilizando o kit comercial QIAquick PCR Purification (QIAGEN), seguindo as instruções do fabricante. O produto purificado foi estocado a -20°C ou imediatamente submetido à reação de sequenciamento.

4.7.5.5. SEQUENCIAMENTO E ANÁLISE BIOINFORMÁTICA DAS SEQUÊNCIAS DO HTLV

Ambas as fitas dos produtos amplificados foram sequenciadas por meio da metodologia de Sanger, de término da cadeia com a tecnologia de bases marcadas, com fluorescência utilizando-se o Kit Big Dye terminator Ready Reaction Cycle Sequencing. Após a precipitação do produto da reação, as amostras foram desnaturadas e sequenciadas com o auxílio da plataforma 3130xl Genetic Analyzers (Applied Biosystems).

As sequências obtidas dos genes foram montadas e alinhadas utilizando o software BioEdit, e comparadas com sequências de outros vírus disponíveis no NCBI a partir da plataforma BLAST.

A análise filogenética foi realizada primeiro, utilizando-se o programa IQ-TREE v.1.3.2 para a escolha do modelo evolutivo mais adequado para a realização da análise de máxima verossimilhança, e reconstrução filogenética com o teste de confiabilidade não-paramétrico de 1000 réplicas por meio do método de bootstraps. Por último, o software FigTree v.1.4.2 e o Geneious foram utilizados para a edição da árvore filogenética gerada.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização sociodemográfica

De todos os 184 indivíduos, as análises estatísticas nos mostram que a maioria era

composta por mulheres autodeclaradas negras, de 30 a 50 anos de idade. Em relação a orientação sexual dos indivíduos, 78,3% (n=65) na comunidade de Alcântara se declararam heterossexuais, enquanto 92,1% (n=94) se declararam heterossexuais na comunidade de Itapecuru. Quanto à escolaridade na comunidade de Alcântara 28,9% (n=24) relataram ensino fundamental incompleto e na comunidade de Itapecuru Mirim 33,7% (n=34) relataram ensino médio completo (Tabela 6).

Tabela 6: Associação das variáveis sócio-demográficas e os quilombos avaliados, n=184.

Dados sóciodemográficos		Município				χ^2	p
		Alcântara		Itapecuru Mirim			
		n	%	n	%		
Gênero	Feminino	57	68.7	71	70.3	0.06	0.812
	Masculino	26	31.3	30	29.7		
Faixa etária	< 10	5	6.1	5	5.0	10.09	0.183
	10-19	21	25.6	16	15.8		
	20-29	9	11.0	15	14.9		
	30-39	11	13.4	21	20.8		
	40-49	9	11.0	15	14.9		
	50-59	12	14.6	14	13.9		
	60-69	9	11.0	3	3.0		
	70 ou +	6	7.3	12	11.9		
Grupo etário	Ignorado	1	1.2	0	0.0	8.98	0.110
	Criança	6	7.2	8	7.9		
	Adolescente	15	18.1	10	9.9		
	Jovem Adulto	0	0.0	6	5.9		
	Adulto	46	55.4	62	61.4		
	Idoso	15	18.1	15	14.9		
Orientação sexual	Ignorado	14	16.9	7	6.9	9.96	0.019
	Bissexual	3	3.6	0	0.0		
	Heterossexual	65	78.3	94	92.1		
	Homossexual	1	1.2	0	0.0		
Raça-cor	Ignorado	11	13.3	3	3.0	14.66	0.006
	Amarela	0	0.0	1	1.0		
	Branca	1	1.2	8	7.9		
	Negra	55	66.3	60	59.4		

Dados sóciodemográficos	Município				χ^2	p	
	Alcântara		Itapecuru Mirim				
	n	%	n	%			
	Parda	16	19.3	29	28.7		
Estado civil	Ignorado	12	14.5	8	7.9	2.97	0.705
	Casado	34	41.0	47	46.5		
	Separado	3	3.6	4	4.0		
	Solteiro	31	37.3	37	36.6		
	Víuvo	3	3.6	4	4.0		
	NA	0	0.0	1	1.0		
		Ignorado	12	14.5	6		
Nível de escolaridade	Analfabeto	11	13.3	7	6.9	16.98	0.049
	EFC	7	8.4	3	3.0		
	EFI	24	28.9	22	21.8		
	EFI (9ºano)	0	0.0	2	2.0		
	EMC	17	20.5	34	33.7		
	EMI	9	10.8	21	20.8		
	ESC	2	2.4	3	3.0		
	ESI	1	1.2	2	2.0		
	PÓS G. Completa	0	0.0	1	1.0		
Renda familiar (SM)	Ignorado	14	16.9	7	6.9	6.87	0.143
	<1	37	44.6	46	45.5		
	1	27	32.5	37	36.6		
	2	5	6.0	8	7.9		
	3	0	0.0	3	3.0		
Recebe algum tipo de auxílio	Ignorado	14	16.9	5	5.0	18.59	0.002
	Não	26	31.3	33	32.7		
	Aposentadoria	0	0.0	2	2.0		
	Aux. Brasil	25	30.1	41	40.6		
	Bolsa família	0	0.0	8	7.9		
	Sim	18	21.7	12	11.9		

Valores de $p > 0,05$ estão em negrito.

Dentro dessas comunidades a lavoura foi referida como a principal forma de trabalho. O tempo de permanência como residente nessas comunidades ultrapassando os 7 anos, referida por 79,5% (n=66) dos indivíduos no quilombo de Alcântara (QA) e 90,1% (n=91) dos habitantes da comunidade de Itapecuru (QI). Sobre os relatos sobre algum tipo

de acompanhamento em saúde por parte desses indivíduos, apenas 25,3% (n=21) de QA e 45,5% (n=46) QI relataram algum tipo de tipo de acompanhamento. Dito isso, a grande maioria dos entrevistados das duas comunidades relataram desconhecimento do seu tipo sanguíneo (figura 17), e na resposta ao tipo de serviço em saúde utilizado 49,4% (n=47) se referiram ao serviço público do SUS (Sistema Único de Saúde).

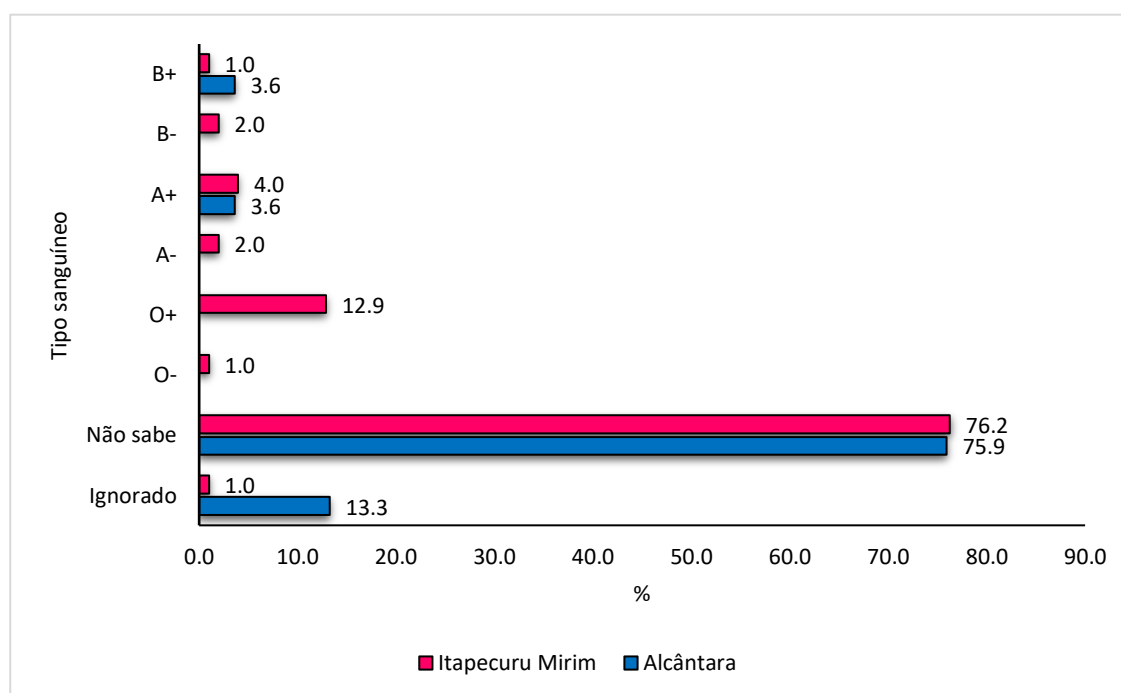


Figura 17: Conhecimento do tipo sanguíneo em quilombos estudados.

5.2. Possíveis fatores de risco analisados.

Sobre o consumo de álcool, 95% dos indivíduos de QA relataram como frequência de ingestão de álcool de 1 a 3 vezes por semana, enquanto 40% em QI relataram a frequência de consumo em 1 vez por semana. Já em relação às atividades sexuais, a maioria afirmou serem sexualmente ativos, em QA 26,5% (n=22) relataram que sua primeira relação sexual foi entre os 14 a 15 anos de idade, e já em QI 30,7% (n=31) dos indivíduos relataram sua primeira relação sexual entre 16-17 anos. No que se refere ao número de parceiros sexuais, dentro da comunidade QA 31,3% (n=26) relataram ter tido até 4 parceiros sexuais (figura 18), e dentro da comunidade QI 34,7% (n=35) relataram ter tido até 5 parceiros. Dito isso, o não uso de preservativos nas relações sexuais é comumente declarado por tais indivíduos nessas comunidades (figura 19).

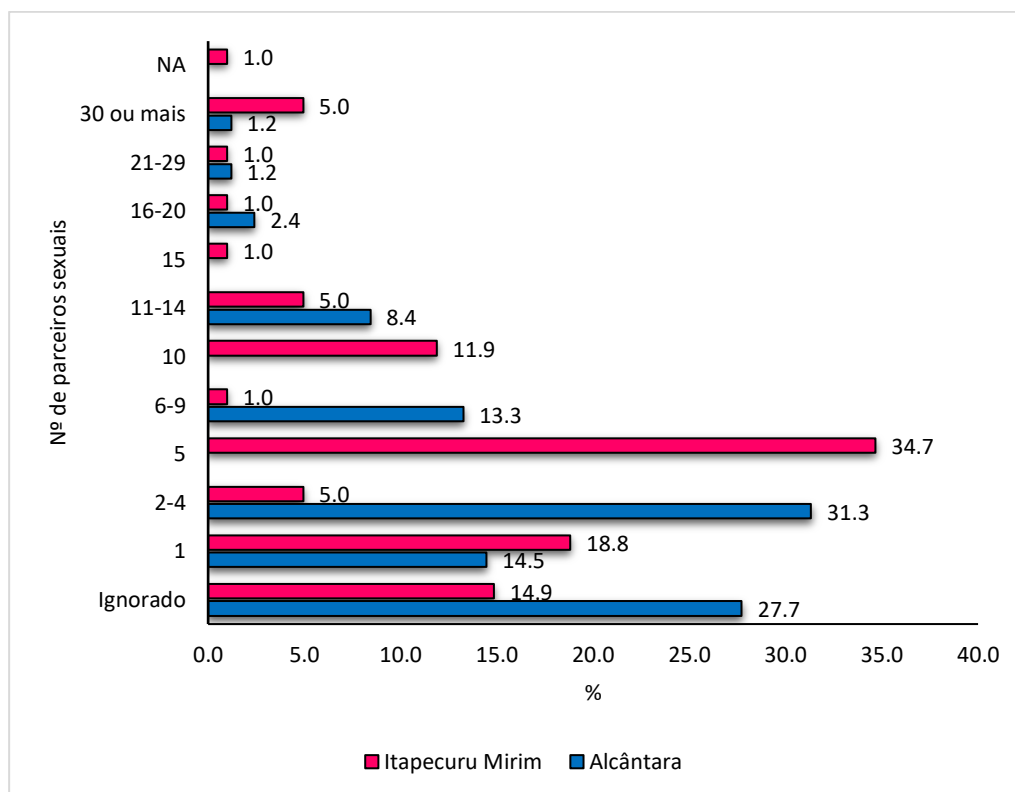


Figura 18: Número de parceiros sexuais dos indivíduos quilombolas.

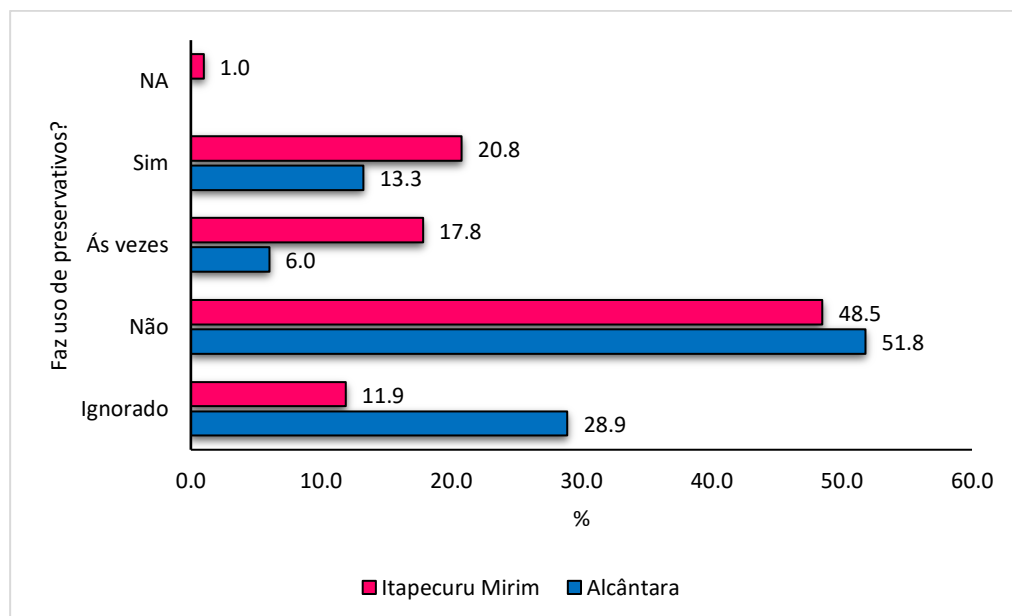


Figura 19: Uso do preservativo nas duas comunidades quilombolas.

Grande parte das mulheres dessas comunidades relataram gestação, tratando-se de 43,4% (n=36) em QA e 53,5% (n=54) em QI, sendo relatadas de 3 a 4 gestações pela maioria. No que se diz respeito a amamentação, as mães da

comunidade de QA relataram a amamentação de seus filhos em 39,8% (n=33), enquanto 49,5% (n=50) para as mães de QI. Sendo relatado em sua maioria a amamentação de seus filhos por um tempo maior que seis meses.

5.3. Análise da ocorrência do HTLV nas comunidades visitadas

Nenhum dos 83 indivíduos residentes no quilombo de Itamatatua, Alcântara-MA foram reagentes no teste de triagem ELISA para anticorpos anti-HTLV 1/2.

No Quilombo de Santa Rosa dos Pretos, Itapecuru-mirim-MA, um total de 101 amostras foram analisadas pelo teste de ELISA, e uma (N=1) apresentou resultado positivo para anticorpos anti-HTLV; as análises de WB e RT-PCR, confirmaram o tipo viral 1; o que resultou num cálculo de 0,99% de prevalência do HTLV-1 nesta comunidade tradicional. As características deste caso positivo estão descritas na figura 20.

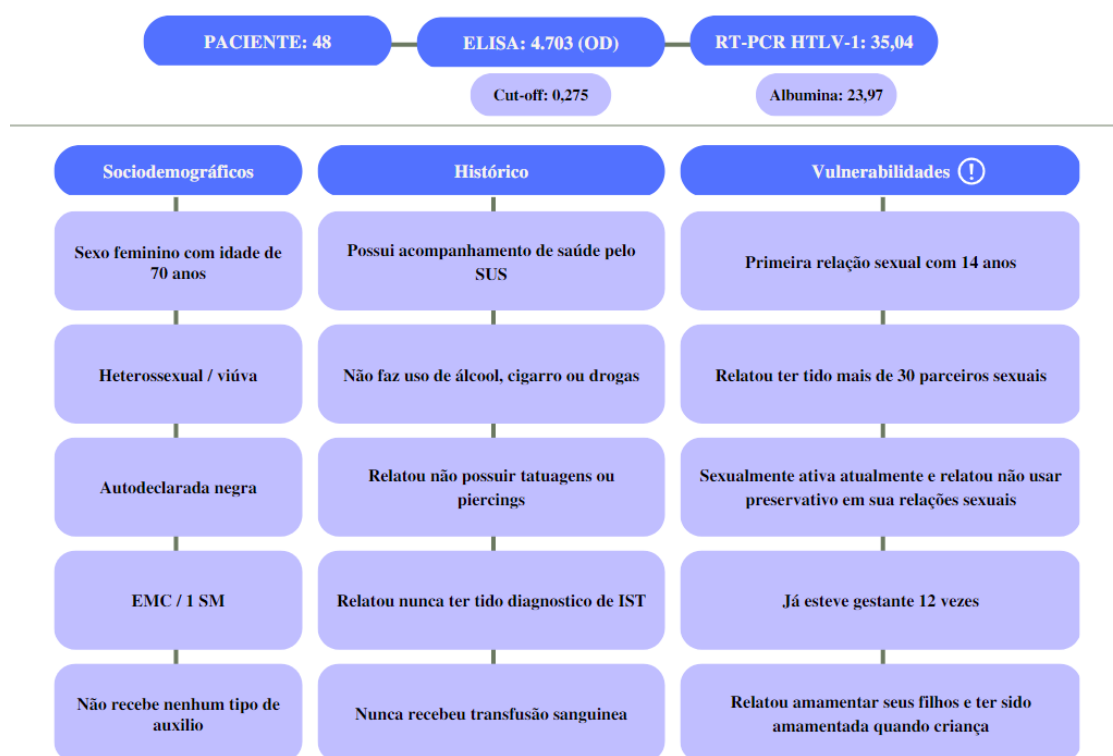


Figura 20: Descrição do caso com positividade ao HTLV-1.

5.4. O subtipo HTLV-1 aA está presente em municípios com remanescentes de quilombos no estado do Maranhão.

Inicialmente apresentamos os resultados desta etapa para as três amostras dos indivíduos nascidos em municípios do interior do estado com alta população quilombola e quilombos registrados (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação das amostras com as sequências genômicas virais com maior identidade depositadas no GenBank do NCBI.

Código * de Identificação	Município Maranhense	Percentual de identidade	Código de acesso Genbank	Referência de origem	Subtipo
48 - IS	Itapecuru- mirim (comunidade quilombola)	99,59%	DQ070892	Comunidades quilombolas da ilha de Marajó-PA.	HTLV-1aA / cosmopolita
163 - VI	Lago da Pedra	98,91%	JF271837	Pacientes coinfectedos HIV (região sul e sudeste)	HTLV-1aA / cosmopolita
165 - VA	Penalva	99,37%	KM023762	Imigrantes Japoneses	HTLV-1aA / cosmopolita
166 - VA	Penalva	99,62%	KY490581		HTLV-1aA / cosmopolita
167 - VA	São Luís	98,51%	JF271837	Pacientes coinfectedos HIV (região sul e sudeste)	HTLV-1aA / cosmopolita
219 - VA	São Luís	99,16%	DQ471139	Doadores de sangue de Salvador - Bahia	HTLV-1aA / cosmopolita
296 - BS	Barreirinhas (MB)	99,44%	DQ471196	Doadores de sangue de Salvador - Bahia	HTLV-1aA / cosmopolita
317 - BA	Rosário (MR)	99,44%	DQ471194	Doadores de sangue de Salvador - Bahia	HTLV-1aA / cosmopolita
329 - BS	Santa Rita (MS)	100,00%	GQ443755	Comunidades quilombolas	HTLV-1aA / cosmopolita

* S= sênior (indivíduo acima de 60 anos), A=adult (indivíduo entre 18-59 anos)

As sequências da região LTR destes três isolados, foram alinhadas com outros 51 genomas de HTLV (Apêndice 1), de diferentes subtipos, obtidos a partir do GenBank do NCBI, e utilizados na reconstrução de uma árvore filogenética (Figura 21), que revelou

que os isolados Maranhenses são do tipo HTLV-1, subtipo 1a (cosmopolita) e subgrupo A (transcontinental), sendo assim denominado subtipo HTLV-1aA (Figura 21).

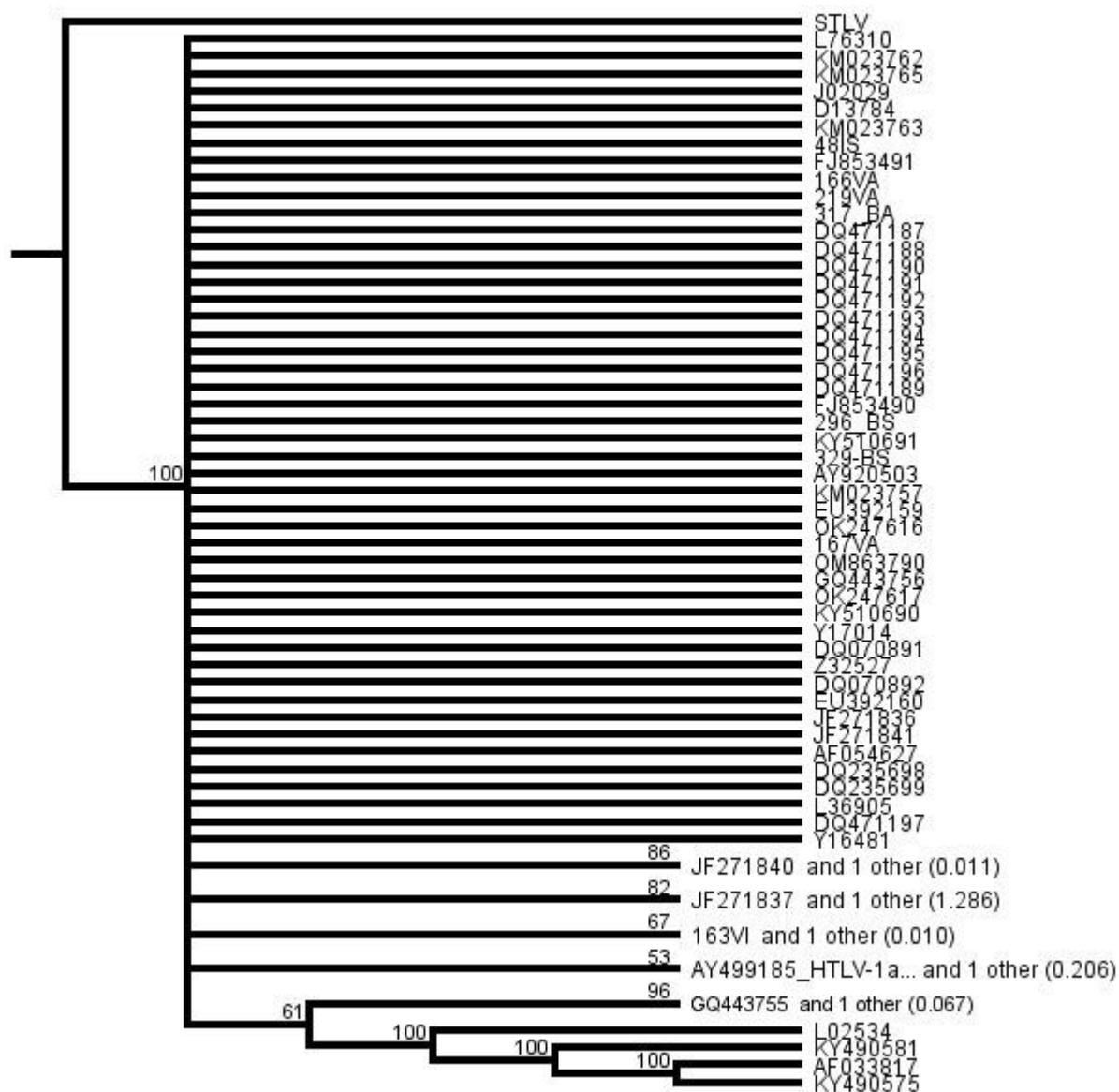


Figura 21: Árvore filogenética das sequências da região 5'LTR do HTLV-1 das nove amostras do analisadas e outras 51 sequências do GenBank, enraizadas partir do genoma de STLV. Árvore filogenética construída pelo programa Geneious, com base no método de Máxima Verossimilhança e Bayesiano, o suporte para a ramificação foi determinado por 1000 réplicas de *bootstrap* e apenas valores de 70% ou superiores foram mostrados para máxima verossimilhança.

6. DISCUSSÃO

Este trabalho apresenta, pela primeira vez, dados epidemiológicos relativos ao HTLV em duas comunidades tradicionais do estado do Maranhão, de grande importância para o rastreamento do vírus, já que essas comunidades são representativas dentro do grupo populacional de quilombos do estado.

Sendo assim, epidemiologicamente o primeiro levantamento a se fazer é sobre o isolamento dessas duas comunidades. A comunidade de Itamatatua fica a 70km do centro de Alcântara, sendo bastante isolada e distante de outros povoados, Santa Rosa dos Pretos, por sua vez fica às margens da rodovia 135, próxima do comércio e mais próxima que a primeira comunidade do centro do município. Nunes et al. (2020) discutem justamente de como esse nível de isolamento ou semi-isolamento, assim como o pequeno tamanho populacional, padrões de endogamia (cruzamento entre parentes), a migração, as proporções elevadas de ancestralidade africana e interação com o meio ambiente têm reflexos em padrões que refletem na situação de vulnerabilidade social, no acesso restrito a saneamento básico, assim como fatores de saúde e educação.

Diversos estudos como Segundo Mohana (2023), a prevalência do HTLV-1 na população de São Luis-MA é de 0,81%. Entretanto, nosso estudo encontrou prevalência de 0,99% em uma das comunidades, sendo similar a outros estudos realizados anteriormente para HTLV-1, como a encontrada na população de remanescentes de quilombos do Arquipélago do Marajó, Estado do Pará, em que Vallinoto et al. (2006) mostraram uma prevalência de 1,0%, superior a encontrada no Brasil Central, com prevalência de 0,5% (NASCIMENTO et al., 2009). A capital do Pará, no estudo realizado por Abreu et al. (2022) com indígenas venezuelanos refugiados, encontrou índices de 1% ao subtipo 1 do vírus. Se tornando semelhante à prevalência encontrada na comunidade do município de Itapecuru-Mirim nesse estudo.

O HTLV é encontrado em todo o mundo, com sete subtipos conhecidos, possuindo maior incidência em regiões localizadas da África, América Central e do Sul, vários estados nos EUA assim como Japão, Irã, Taiwan e Austrália (GRUBER, 2018). Ishak (2020) fala justamente que existe uma característica epidemiológica que favorece essas situações de acometimento, ocorrendo justamente em grupos isolados, onde os quilombos se apresentam com tais características que chamam atenção.

Na América do Sul, evidências da alta prevalência do HTLV têm sido observadas,

principalmente no Caribe e Jamaica (Carneiro et al., 2006). No contexto brasileiro, Ishak (2020) destaca a endemicidade do HTLV entre os povos originários da região amazônica. Já em outra região do mundo, Talukder (2019) mostra que a Austrália vem sendo considerada endêmica para tal infecção, pontualmente em comunidades de aborígenes a prevalência chega a 40%.

Outra região importante, é o Japão, onde comunidades fechadas desde o início do século XX, determinadas pelo isolamento geográfico de suas diversas ilhas e seu sistema fechado de hábitos e cultura mostram alta prevalência desse mesmo vírus (ISHAK, 2020). O mesmo padrão é encontrado em províncias isoladas do Irã e Malásia (MEHRABI HABIBABADI et al. 2021). Assim como diversos estudos realizados em comunidades quilombolas onde é muito comum se rastrear diversas comunidades, e a apenas algumas demonstrarem prevalência para o vírus (BRITTO, 2022). Nesta perspectiva, Antoine Gessain (Instituto Pasteur e Rede Global de Vírus, França) se referiu de tal modo a infecção; “Uma das principais características do HTLV-1 é a existência de focos de alta prevalência perto de populações com baixa prevalência” (GRUBER, 2018).

Encontramos alta taxa de analfabetismo (20,2%, n=18) e baixa escolaridade que evidenciam as dificuldades enfrentadas por essas comunidades. Essas vulnerabilidades resultam da falta de informação em relação à saúde pessoal e coletiva. Sousa (2017) destaca em sua pesquisa a associação entre baixo nível de instrução e infecções, especialmente o risco de HIV/AIDS, no estado do Maranhão.

A prevalência em mulheres também foi vista nesse estudo, corroborando com as pesquisas anteriores que já mostravam prevalências maiores aos indivíduos do sexo feminino. Explicado por questões biológicas, já que o canal vaginal é uma região rica em linfócitos T, e propícia para troca de fluídos e contato célula a célula, e dessa forma essa prevalência por gênero foi evidenciada tanto em grupos urbanos quanto em grupos originários da Amazônia (BRAÇO, 2019).

Outro dado encontrado é o não uso de preservativo nas relações sexuais pela maioria dos indivíduos nessas comunidades tradicionais. Esse comportamento que já é conhecido como uma barreira no enfrentamento a ISTs, sendo evidenciado nos resultados de Oliveira-Filho et al. (2019). O sexo desprotegido é identificado como uma forte vulnerabilidade, especialmente quando associado com múltiplos parceiros e histórico prévio de outras ISTs.

Visto que o caso HTLV - positivo encontrado relatou ter tido 12 filhos e ser sexualmente ativa, um estudo realizado por Costa et al (2013) demonstrou que a infecção pelo HTLV circula facilmente dentro de agregações familiares, apresentando pelo menos dois parentes positivos para o vírus, assim caracterizado como membros específicos para a infecção, chegando a uma prevalência alta de 25,6%. Assim se fazendo necessário nesse caso um rastreio intrafamiliar, a fim de observar e identificar tal característica de transmissão.

Nos resultados acerca da relação filogenética, identificamos e concluímos a aproximação genômica dos casos encontrados no Maranhão, e assim a análise filogenética dos casos do presente estudo corroboram com outros que mostra subgrupo Transcontinental A do HTLV-1 como o mais circulante no país.

É possível notar semelhança com comunidades quilombolas de outras regiões do Brasil e com grupos de doadores de sangue de Salvador, estado da Bahia. Nos mostrando que tal estudo original no estado do Maranhão, apresenta abeiramento a outras regiões do Brasil com população e processos históricos semelhantes, confirmando preliminarmente a introdução da infecção pelo HTLV inicialmente por estados como a Bahia, devido ao processo migratório humano proveniente do tráfico de escravizados, dessa forma a filogenia nos proporciona a melhor compreensão da entrada do vírus no Brasil (AMIANTI, et al, 2022).

Em relação a aproximação dos genomas com os de origem japonesa, deve-se levar em consideração que o Brasil possui a maior população japonesa foram do Japão, no estado de São Paulo. E tal estado permanece como o principal destino de migrantes do Nordeste, representando quase 13% da população total (DE ALMEIDA FRANÇA, 2021).

É importante mencionar que em nossa amostra, um casal em cônjuge onde ambos vivem com o HTLV, a filogenia revelou descendência diferente para cada indivíduo. Sendo sugerível assim que cada infecção ocorreu de forma independente em diferentes momentos de suas vidas, necessitando assim novos estudos para elucidar a infecção intrafamiliar dessas amostras.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Em síntese, este trabalho mostrou a prevalência do HTLV e seus subtipos em comunidades remanescentes de quilombos estudadas. Assim os aspectos epidemiológicos e comportamentais de risco foram descritos. A amostra apresentou

em sua maioria mulheres adultas, heterossexuais, autodeclaradas negras, com renda familiar de menos de um salário-mínimo, além da baixa adesão ao uso do preservativo.

- Considerando os riscos que esses indivíduos estão expostos em tal contexto, sob a análise sociodemográfica, se faz necessária assistência em saúde afim de reduzir a morbimortalidade. Bem como a educação sexual e esclarecimento dessas infecções afim de fortalecer a saúde desses grupos. Políticas públicas são fundamentais para colaborar no controle da transmissão do HTLV, fazendo-se necessário o rastreio entre familiares e parceiros para reduzir a incidência, teste no pré-natal e inquérito em populações quilombolas

SÁBADO - DIA 23/07/22
DAS 8:30 ÀS 17:30

Quilombo Itamatatua
AÇÃO EM SAÚDE

- Você já ouviu falar no vírus HTLV ?
Faça o teste conosco !
- Você sabe sobre sua saúde sexual?
- Suas vacinas estão em dia?

UFMA
 Universidade Federal do Maranhão

LabGeM
 Laboratório de Genética e Evolução Molecular - UFMA

GRUPO DE PESQUISA

QR Code | @gb3_ufma | @abcmicrobiologia | htlv.ufma@gmail.com

UFMA
 Universidade Federal do Maranhão

06 DE AGOSTO
DAS 8:30 ÀS 17HRS

ITAPECURU MIRIM - MA
QUILOMBO SANTA ROSA DOS PRETOS

Ação em saúde

- Você já ouviu falar no vírus HTLV ?
FAÇA SEU TESTE CONOSCO !
- Você sabe como esta sua saúde sexual?

UFMA
 Universidade Federal do Maranhão

LEEMA
 Epidemiologia e Estatística

LabGeM
 Laboratório de Genética e Evolução Molecular - UFMA

GRUPO DE PESQUISA

QR Code | @gb3_ufma | @abcmicrobiologia | htlv.ufma@gmail.com

Esperamos você

Figura 22: Flyer digital das ações em saúde realizadas nas comunidades quilombolas investigadas.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Isabella Nogueira et al. HTLV-1/2 in Indigenous Peoples of the Brazilian Amazon: Seroprevalence, Molecular Characterization and Sociobehavioral Factors Related to Risk of Infection. **Viruses**, v. 15, n. 1, p. 22, 2023.
- ALENCAR, SAMIRA ET AL. Prevalence and molecular epidemiology of human T-Lymphotropic virus (HTLV) infection in people living with HIV/AIDS in the Pará State, Amazon Region of Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 2589, 2020.
- AMIANTI, Carolina et al. HTLV infection in Brazil's second-largest indigenous reserve. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 16701, 2022.
- AMOUSSA, Adjile Edjide Roukiyath et al. HTLV-1aA introduction into Brazil and its association with the trans-Atlantic slave trade. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 48, p. 95-101, 2017.
- ARAUJO, Abelardo QC. Update on neurological manifestations of HTLV-1 infection. **Current Infectious Disease Reports**, v. 17, n. 2, p. 1-7, 2015.
- ARAUJO, Abelardo QC; WEDEMANN, Diego. HTLV-1 Associated neurological complex. What is hidden below the water. **AIDS Rev**, v. 21, n. 4, p. 211-217, 2019.
- ASSONE, Tatiane; CASSEB, Jorge. HTLV-1 in Brazil: epidemiological scenario in the highest endemic country in the world. **AIDS reviews**, v. 25, n. 4, p. 181-183, 2023.
- BANDEIRA, Arkley Marques; DA SILVA NETA, Virginia Marques; SOARES, Leonardo Silva. UM SABER ANCESTRAL. **REVISTA ELETRÔNICA HUMANA RES**, v. 1, n. 5, 2022.
- BANDEIRAS, L. M.; PUGA, M. A. M.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Infecção pelo HTLV: uma visão geral. Campo Grande, MS, 2021.
- BARROS, Luciana Rodrigues Carvalho et al. **Células epiteliais do timo são possível reservatório viral e transmitem o HTLV-1 para linfócitos T CD4**. 2014. Tese de Doutorado.
- BERINI, Carolina A. et al. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. **Sexually transmitted infections**, v. 89, n. 4, p. 333-335, 2013.
- BRAÇO, Isabel Luís Jocene. **EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO 2 (HTLV-2) EM TRÊS ALDEIAS DO GRUPO KAYAPÓ**, Mestrado em Biológica de Agente Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Pará, p.53. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Guia do manejo clínico do HTLV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003**.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde vai repassar até R\$ 27 milhões para cadastro de quilombolas. [Brasília]: **Ministério da Saúde, 02 set. 2020**. Disponível em:<<http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1344-perda-que-o-sus-poder-em-2021-e-igual-a-22-vezes-o-orcamento-anual-para-aquisicao-de->

da Universidade CEUMA.25

COSTA, Carlos Araujo da et al. Familial transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. e2272, 2013.

CATERINO-DE-ARAUJO, Adele; GONÇALVES, Maria Gisele. Diagnóstico molecular de vírus T-linfotrópico humano (HTLV): histórico e estado da arte. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 18, n. 212, p. 14-62, 2021.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F. et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 19, n. 1, p. 44-53, 2006.

DELAMARRE, Lélia et al. The HTLV-I envelope glycoproteins: structure and functions. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 13, p. S85-S91, 1996.

DA SILVA, Carlos Benedito Rodrigues; FERREIRA, Carla Georgea Silva; RODRIGUES, Fernanda Lopes. **Saúde quilombola no Maranhão. Revista Ambivalências**, v. 4, n. 7, p. 106-133, 2016.

DA SILVA BRITO, Vanessa et al. Performance of commercially available serological screening tests for human T-cell lymphotropic virus infection in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 12, p. e00961-18, 2018.

DE AGUIAR, Samantha Assis et al. Human T-lymphotropic virus 1aA circulation and risk factors for sexually transmitted infections in an Amazon geographic area with lowest human development index (Marajó Island, Northern Brazil). **BMC infectiousdiseases**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2017.

DE ALMEIDA FRANÇA, Victor Hugo. Do Interior baiano à selva de pedra paulistana: desafios frente a migração nordestina em São Paulo. **Das Amazônias**, v. 4, n. 1, p. 190-200, 2021.

DE SOUZA MENDES, Bruno et al. HTLV E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA EM IMIGRANTE PROVENIENTE DO HAITI-RELATO DE CASO. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102617, 2022.

DE SOUSA, Mariana Maryelle Ferreira et al. Detection and differentiation of dengue virus serotypes by one-step multiplex reverse transcription PCR assays. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 227-246, 2020.

DE SOUZA, Michelle Campelo; GAGLIANI, Luiz Henrique. HTLV-VÍRUS LINFOTRÓPICO HUMANO: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICO, DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA DOENÇA. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 49, p. 132-155, 2021.

DE SOUZA SILVA, Tatiana Cibelle et al. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOTIFICADOS DE HTLV NA BAHIA NO PERÍODO DE 2010 A 2019. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101961, 2022.

DIAS, Jerusa Araujo et al. Sexually transmissible infections in African-descendant women in maroon communities in Brazil: prevalence and associated factors. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

DIAS, Isadora Clarissa Cordeiro et al. Câncer de colo do útero, genotipagem do

Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres quilombolas de um município brasileiro: aceitabilidade da vacina. **Cadernos de Pesquisa**, p. 159-169, 2014.

DE SOUSA, Mariana Maryelle Ferreira et al. Detection and differentiation of dengue virus serotypes by one-step multiplex reverse transcription PCR assays. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 227-246, 2020.

DOS SANTOS, Regiane Padilha et al. Condições habitacionais e de saúde da comunidade remanescente de Quilombo Mangueiras, Ilha do Marajó, Pará, Brasil. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 10, n. 1, p. 43-5

EINSIEDEL, L. et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: Epidemiological insights from a hospital-based cohort study. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1–11, 2016.9, 2020.

FERREIRA JR, O. C.; PLANELLES, V.; ROSENBLATT, J. D. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. **Blood reviews**, v. 11, n. 2, p. 91-104, 1997.

FERREIRA, Louise de Souza Canto et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 103-108, 2010.

FERREIRA, Louise de Souza Canto et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas em parturientes de maternidade pública de Belém, Pará, Brasil. 2014.

FINKELMAN, Fret D. et al. Effects of interleukin 12 on immune responses and host protection in mice infected with intestinal nematode parasites. **The Journal of experimental medicine**, v. 179, n. 5, p. 1563-1572, 1994.

FUNDAÇÃO PALMARES. Informações quilombolas. Disponível em <https://www.palmares.gov.br/?page_id=52126#main>. Acesso em 25 de novembro de 2022.

FUTCH, N.; PRATES, G.; MAHIEUX, R.; CASSEB, J.; DUTARTRE, H. Cytokine Networks Dysregulation during HTLV-1 Infection and Associated Diseases. **Viruses**, v.10, n. 12, p. 691, 2018.

GARCIA, Ionara Ferreira da Silva; HENNINGTON, Élide Azevedo. HTLV: uma infecção estigmatizante?. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00005419, 2019.

GARCIA, I. F. D. S.; HENNINGTON, E. A. **Políticas públicas para pessoas vivendo com HTLV: análise da agenda governamental**. 2020. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

GARCIA, Ionara Ferreira da Silva; HENNINGTON, Élide Azevedo. HTLV na agenda de governo: o caso da Bahia e de Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00303420, 2021.

GARCÍA-HUIDOBRO, Isidora et al. Manifestaciones cutáneas en donantes de sangre portadores de HTLV-1 en comparación con donantes de sangre no portadores de HTLV-1. *Revista médica de Chile*, v. 142, n. 7, p. 859-866, 2014.

GESSAIN, A. Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2. **EMC-Maladies infectieuses**, v.

1, n. 3, p. 203-220, 2004.

GOFF, Stephen P. Retrovirus restriction factors. **Molecular cell**, v. 16, n. 6, p. 849-859, 2004.

GOVERNO DO MARANHÃO. Palmares certifica 57 comunidades rurais quilombolas no Maranhão. Disponível em <<https://igualdaderacial.ma.gov.br/palmares-certifica-57-comunidades-rurais-quilombolas-no-maranhao/>>. Acesso em 20 de novembro de 2022.

GRUBER, Karl. Australia tackles HTLV-1. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 10, p. 1073-1074, 2018.

HALL, William W. et al. Human T cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. In: **Seminars in virology**. Academic Press, 1994. p. 165-178.

HANDA, Tomoo O.; JAPONÊS, Imigrante. História de sua Vida no Brasil. **São Paulo: TA Queiroz: Centro de Estudos Nipo Brasileiros**, 1987.

HAZIOT, Michel E. et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 5, p. e0006967, 2019.

ISHAK, Ricardo; ISHAK, Marluísa de Oliveira Guimarães; VALLINOTO, Antonio Carlos R. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. **Retrovirology**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2020.

ISHAK, R. et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 813–821, jul. 1995.

IWANAGA, Masako et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*, **The Journal of the American Society of Hematology**, v. 116, n. 8, p. 1211-1219, 2010.

Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J cancer* [Internet]. 1989 Jun [cited 2020 Oct 15]; 43(6):1061-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910430618>

KOZLOWSKI, Aline Garcia et al. Prevalence and genetic characterisation of HTLV-1 and 2 dual infections in patients with pulmonary tuberculosis in Central-West Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 118-121, 2013.

KOZLOWSKI, Aline Garcia et al. Seroprevalence of htlv in a population of HIV1-infected patients in midwestern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 58, 2016.

LANDER, ES., et al. **Sequenciamento inicial e análise do genoma humano**. *Natureza* 409, 860–921. 2021.

LE BLANC, I. et al. HTLV-1 structural proteins. **Virus research**, v. 78, n. 1-2, p. 5-16, 2001.

LEE, Young Nam; BIENIASZ, Paul D. Reconstitution of an infectious human

endogenous retrovirus. **PLoS pathogens**, v. 3, n. 1, p. e10, 2007.

MAGEDANZ, Lucas et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 3239-3247, 2022.

MAGRI, Mariana Cavalheiro. **Vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2). Estudo de segmentos do genoma proviral obtidos de pacientes com HIV/Aids de São Paulo e de Londrina e região**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MAHIEUX, Renaud et al. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) strains: identification of a new and distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. **Journal of virology**, v. 71, n. 2, p. 1317-1333, 1997.

MAHIEUX, Renaud; GESSAIN, Antoine. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. **Pathologie Biologie**, v. 57, n. 2, p. 161-166, 2009.

MATSUOKA, Masao; GREEN, Patrick L. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. **Retrovirology**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2009.

MARTIN, Jessica L et al. "Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update." **Viruses** vol. 8,2 31. 27 Jan. 2016, doi:10.3390/v8020031.

MARESCH, C. et al. Residual infectious disease risk in screened blood transfusion from a high-prevalence population: Santa Catarina, Brazil. **Transfusion**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 273–281, fev. 2008.

Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Arimura K, Kubota H, et al. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. **J Neurovirol** [Internet]. 2001 Jun [cited 2020 Oct 15]; 7(3):228-34. Available from: <https://doi.org/10.1080/13550280152403272>

MEHRABI HABIBABADI, Hossein et al. Prevalence and phylogenetic analysis of HTLV-1 in blood donors in Golestan Province, in the Northeast of Iran. 2021.

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

MORAIS, M. P. E. DE et al. Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, SP, v. 59, n. 1, p. 47–54, dez. 2017.

MOTA, A. et al. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil – Associated risk factors and trend towards declining prevalence [Estudo da infecção do HTLV entre doadores de sangue de Salvador, Bahia, Brasil]. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Sao Paulo, SP, v. 28, n. 2, p. 120–126, abr./jun. 2006.

MOHANA, RJV. **PREVALÊNCIA DO VIRUS T LINFOTRÓPICO HUMANO TIPO 1 E 2 (HTLV-1/2) NA POPULAÇÃO DE SÃO LUIS-MA**. Mestrado em Saúde e Ambiente - Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2023.

NASCIMENTO, Laura Branquinho do et al. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 657-660, 2009.

NOSAKA, Kisato et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010–2011: A nationwide survey. **Cancer science**, v. 108, n. 12, p. 2478-2486, 2017.

NUNES, D. et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. e0171303, 2017.

NUNES, Kelly et al. Estudos de dinâmica populacional, ancestralidade genética e saúde em comunidades quilombolas: relato de uma experiência. **Tessituras: Revista de Antropologia e Arqueologia**, v. 8, n. 2, p. 218-251, 2020.

NUNES, Nilza Rogéria de Andrade; SENNA, Mônica de Castro Maia; CINACCHI, Giovanna Bueno. População em situação de rua: abordagens interdisciplinares e perspectivas intersetoriais. In: **População em situação de rua: abordagens interdisciplinares e perspectivas intersetoriais**. 2022. p. 256-256.

OLIVEIRA-FILHO, Aldemir B. et al. Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2019.

OKOCHI, Kazuo; SATO, Hiroyuki; HINUMA, Yorio. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. **Vox sanguinis**, v. 46, n. 5, p. 245-253, 1984.

PAIVA, Arthur M. et al. **Manejo multidisciplinar de pessoas vivendo com HTLV : Vírus Linfotrópico de Células T Humanas**. Primeira edição. São caetano do Sul, SP. Lura editora. 2020.

PASSOS, Taciana Silveira et al. Condom use and vulnerabilities to sexually transmitted infections in quilombola communities: a descriptive study, Sergipe, Brazil, 2016-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 3. 2021.

PASSOS, L. N. M. da et al. Absence of HTLV-1/2 infection and dermatological diseases in Manaus, State of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 47, n. 4, p. 507–509, 2014.

PEREIRA, Felicidade Mota et al. Evidence of new endemic clusters of human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1002, 2019.

POIESZ, Bernard J. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 77, n. 12, p. 7415-7419, 1980.

PHILLIPS, Adrienne A. et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. **Cancer**, v. 116, n. 14, p. 3438-3446, 2010. Jul [cited 2020 Oct 15]; 116(14):3438-46. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25147>

PINTO, Claudia Silva et al. Perfil das condições de saúde das idosas quilombolas no município de Bequimão, Maranhão: dados do IQUIBEQ. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 4, 2022.

PINTO, M. T. et al. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 49, n. 2, p. 232–236, 2016.

PINTO, M. T. et al. Soroprevalencia e taxa de coinfeccao do HTLV-1/2 em doadores de sangue de primeira vez brasileiros: 11 anos de estudo. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Sao Paulo, SP, v. 54, n. 3, p. 123–129, 2012.

PORTO, Aurélia F. et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. **Parasite immunology**, v. 23, n. 9, p. 503-507, 2001.

ROMANOS, Maria Teresa Villela; SANTOS, Norma Suely de Oliveira; MIRANDA, M. M. F. S. *Viroses Oncogênicas*. Santos, NSO, Romanos, MTV & Wigg, MD **Introdução à Virologia Humana**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pág. p. 204-211, 2002.

ROSADAS, Carolina et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

ROSENBLATT, Joseph D. et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 6, p. 372-377, 1986.

SAITO, Mineki. Association between HTLV-1 genotypes and risk of HAM/TSP. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1101, 2019.

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.

SATOU, Yorifumi; MATSUOKA, Masao. HTLV-1 and the host immune system: how the virus disrupts immune regulation, leading to HTLV-1 associated diseases. **Journal of clinical and experimental hematopathology**, v. 50, n. 1, p. 1-8, 2010. SILVA, Greice Carolina Santos da et al. Susceptibilidade aumentada em indivíduos com HTLV-1 à doenças infecciosas: uma revisão narrativa. **SEMOC–Semana de Mobilização Científica-Economia Circular: o novo paradigma para a sustentabilidade**, 2021.

SEMEO, L. et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) entre doadores de sangue do hemocentro em hemocentros de Margarina e Boa Vista-Roraima. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 24, n. 3, p. 523–529, 2015.

SHIMOYAMA, Masanori et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 12, p. 4524-4528, 1986.

SILVA, Joseane Maia Santos. Comunidades Quilombolas, suas lutas, sonhos e utopias. **Revista Palmares-Cultura Afro-brasileira**. A FCP chega aos, v. 21, 2012.

SILVA, Karla Morais et al. Confecção e ampliação do painel sorológico de HTLV. 2016.

SILVA, Ivanete do Socorro Pinheiro da et al. **Epidemiologia molecular do Vírus linfotrópico de células T humanas-HTLV 1/2 no Estado do Amapá-Brasil.** 2006.

SILVEIRA, Victor Nogueira da Cruz; PADILHA, Luana Lopes; FROTA, Maria Tereza Borges Araújo. **Desnutrição e fatores associados em crianças quilombolas menores de 60 meses em dois municípios do estado do Maranhão, Brasil.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2583-2594, 2020.

SOLTANI, Arash et al. Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 770-778, 2019.

SOUSA, Lorival Vitor. **Fatores Relacionados Ao Risco Para Hiv/Aids Entre Usuários De Álcool e Outras Drogas Atendidos Em Um Centro De Testagem e Aconselhamento Do Sul Do Maranhão, Brasil.** Maranhão. 2017.

SOHLER, Marzia Puccioni et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: a rare disease or rarely diagnosed?. **Br. j. haematol**, p. e46-e49, 2020.

TAJIMA K, Cartier L. Epidemiological features of HTLV-I and adult T cell leukemia. **Intervirolgy** [Internet]. 1995 [cited 2020 Oct 15]; 38(3-4):238-46. Available from: <https://doi.org/10.1159/000150438>.

TALUKDER, Mohammad Radwanur R. et al. Higher human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load is associated with end-stage kidney disease in Indigenous Australians: Results of a case-control study in central Australia. **Journal of medical virology**, v. 91, n. 10, p. 1866-1872, 2019.

TAM, Jennifer et al. Case report: central nervous system strongyloidiasis: two cases diagnosed antemortem. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 100, n. 1, p. 130, 2019.

TANG, A. R.; TAYLOR, G. P.; DHASMANA, D. Self-Flagellation as Possible Route of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Transmission. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 811–813, 2019.

TSUKASAKI, K. [Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL)]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, v. 43, n. 5, p. 523–527, maio 2016.

TOVAR LLANOS, Vanessa et al. Mielopatía asociada a infección por HTLV-1: paraparesia espástica tropical. **Acta Neurológica Colombiana**, v. 37, n. 1, p. 40-46, 2021.

VALLINOTO, Antônio Carlos Rosário et al. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajó Island (Pará, Brazil). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 103-105, 2006.

VALE, Francisco Marcos Silva do. **PRÁTICAS ALTERNATIVAS DE CURA EM UMA COMUNIDADE QUILOMBOLA DO MARANHÃO.** 2022.

VAN TIENEN, Carla et al. Overrepresentation of patients from HTLV-1 endemic countries among T cell Non-Hodgkin lymphomas in the Netherlands: an indication of under-diagnosis of Adult T cell leukaemia/lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 4, p. 688-689, 2019.

VARGAS, Ludy et al. Seroprevalence and factors associated with Human Immunodeficiency virus, Human T lymphotropic virus and Hepatitis B/C infections in 27 parturient women of Salvador–Bahia, Brazil☆. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, p. 279-287, 2020.

VIEGAS, Deuzilene Pedra; VARGA, István van Deursen. Promoção à saúde da mulher negra no povoado Castelo, Município de Alcântara, Maranhão, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 25, p. 619-630, 2016.

WATANABE, Toshiki. 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.

ZHAO, Tiejun; MATSUOKA, Masao. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 247, 2012.

ZHAO, Tiejun et al. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 118, n. 7, p. 1865-1876, 2011.

ANEXOS



Grupo focal



QUESTIONÁRIO PROJETO HTLV EM QUILOMBOS



Data: ____/____/____ Local da coleta _____ Nº (ID): _____

População: () Urbana () Indígena () Ribeirinha () Quilombola

- Quilombola de qual comunidade: _____



Dados Pessoais

Nome: _____ Sexo: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Idade _____ Fone: _____ E-mail: _____

- Orientação sexual? () homossexual () heterossexual () bissexual () outra
- Tipo sanguíneo: () A+ () A- () AB+ () AB- () B+ () B- () O+ () O- () não sabe
- Há quanto tempo você reside nessa localidade? () < 1 ano () 1 a 3 anos () 4 a 7 anos () > 7 anos
- Em relação a sua cor, como você se declara? () Branca () Negra () Parda () Amarela Qual
- é o seu estado civil? () Casada ou “vive junto” () Solteiro/a () Separado/a () Viúvo/a Ocupação?
• _____
- Nível de escolaridade: () Ensino fundamental incompleto () ensino fundamental completo () ensino médio incompleto () ensino médio completo () ensino superior incompleto () ensino superior completo () pós-graduação incompleta () pós-graduação completa () Analfabeto
- Renda familiar (salários mínimos): () < 1 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () > 5
- Você ou sua família recebe auxílio governamental (B. Família, BPC, Aux. Emergencial, etc)? () Sim () Não. Qual? _____



Histórico

- Você faz algum acompanhamento de saúde? () Não () Sim Se sim, qual foi a última vez? () Há um mês () Há 6 meses () > 6 meses. Se sim, onde? () SUS () Privado
- Você fuma cigarros? () Sim () Não Se sim, quantos cigarros por dia na última semana? () Menos 10 () Entre 10-20 () +20
- Você consome bebida alcoólica? () Sim () Não () às vezes. Se sim, quantas vezes por semana? _____
- Você tem alguma tatuagem? () Sim () Não. Se sim, quantas tatuagens? _____ local _____
- Você tem algum piercing no corpo? () Sim () Não
- Você já usou alguma droga ilícita (fumada, inalada ou injetável) na sua vida? () Sim () Não. Qual? _____



Vulnerabilidades

- Com que idade você teve a sua primeira relação sexual? _____
- Quantos parceiros já teve em sua vida sexual? () 0 () 1 () -5 () -10 () +10 () +15 () +20 () 30 ou mais
- Você é sexualmente ativo? () Sim () Não. Qual frequência? () 1/s () 2/s () 3/s _____
- Quantos parceiros por semana? () 1 () 2 () 3 ou mais
- Usa preservativo nas relações sexuais? () Sim () Não () às vezes.
- Já teve diagnóstico de alguma IST? () Sim () Não () Não sabe dizer. Qual? _____
- Você já ficou gestante durante sua vida? () Sim () Não. Se sim, quantas vezes ficou gestante? _____
- Já amamentou () Sim () Não. Se sim, por quanto tempo? () menos de 6 meses () 6 ou mais meses
- Quando criança, você foi amamentado? () Sim () Não () Não sei
- Você já recebeu transfusão de sangue? () Sim () Não
- Se sim, quantas? _____ Em que ano recebeu transfusão? _____
- Compartilha de objetos de higiene pessoal? () Sim () Não



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PROJETO HTLV EM QUILOMBOS



I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME:

II - DADOS SOBRE O ESTUDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Marcadores epidemiológicos de frequência (Prevalência) dos HTLV-1/2, seus subtipos moleculares e aspectos sócio- comportamentais de risco para a infecção em populações humanas das Regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil**”

A equipe responsável por esta pesquisa é formada pelos seguintes componentes: Prof. Dr. Antonio Carlos Rosário Vallinoto (Coordenador. Tel. 91 98115-8578 / E-mail: vallinoto@ufpa.br), Ricardo Ishak, Izaura Vallinoto, Greice Costa, João Guerreiro, Rosimar Feitosa, Vânia Azevedo, Jacqueline Monteiro, Andréa Rangel, Maria Alice Queiroz, Ednelza Amoras, Fernanda Figueiredo, Sandra Souza, David Bichara, Julius Monteiro, Cintia Aben-Athar, Felipe Bonfim, Igor Brasil, Deborah Crespo, Gemilson Soares Pontes, Felipe Naveca, Ivina Lopes, Elaine Soares Leal, Simone Schneider Weber, Renata Trentin Perdomo, Hivana Dall’Agnol, Leonardo Dall’Agnol, Silvio Monteiro, Conceição Pedroso, Megmar Carneiro, Sheila Teles, Karlla Caetano, Márcia Matos, Regina Martins e Sandra do Valle.

III. EXPLICAC ES SOBRE O PROJETO DE PESQUISA AO PARTICIPANTE

- 1) O objetivo da pesquisa é investigar a presença do vírus HTLV nas populações indígenas, ribeirinhos, rurais, urbanos e quilombolas localizados nas regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil;
- 2) A presença deste vírus pode resultar em doenças que devem ser rapidamente tratadas;
- 3) A pesquisa incluirá a resposta de um questionário com perguntas sobre o risco de se infectar com o vírus HTLV. Após a entrevista faremos a coleta de uma pequena quantidade de seu sangue, para que seja realizada a pesquisa do vírus. Por fim, faremos uma comparação das respostas do questionário com o resultado da pesquisa do vírus.
- 4) O estudo está previsto para ter 3 anos de duração. A sua participação no estudo será de, aproximadamente, 01 hora, tempo para a coleta do sangue e resposta as perguntas do questionário.
- 5) Visando esclarecer alguns desses aspectos, estamos convidando você a participar desta pesquisa. Para conduzir os estudos, precisaremos realizar uma coleta de sangue (10 mL) da veia do braço para realizar a pesquisa do vírus. A coleta do seu sangue será realizada com materiais descartáveis e estéreis. Geralmente, não há dor no local da coleta, mas pode ocorrer, sendo de intensidade limitada e por pouco tempo. Algumas complicações decorrentes da coleta de sangue podem ocorrer, como manchas roxas no local da coleta devido à retirada da agulha pelo profissional antes do garrote ou por perfuração da veia; alergia ao álcool a 70% usado para limpeza local ou contaminações devido à má limpeza feita;
- 6) É assegurado o encaminhamento de todos os casos de infecção para acompanhamento com a equipe médica de cada estado participante do estudo;
- 7) Este estudo poderá auxiliar nas tomadas de decisão por parte dos gestores da saúde, bem como na realização de ações mais efetivas de prevenção da transmissão do vírus;
- 8) A participação neste estudo é voluntária e você poderá retirar o seu consentimento e desistir de participar a qualquer momento sem prejuízo do seu tratamento regular;
- 9) As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participante da pesquisa, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante da pesquisa;
- 10) Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exame e consultas. Também, não há compensação financeira relacionada à participação; exceto o ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação no estudo nos dias em que for

necessária sua presença para consultas ou exames, caso haja (como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles);

- 1) Será garantida, ao participante da pesquisa, a assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos ou tardios, pelo tempo que for necessário;
- 2) A retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas obtidas no estudo deverá ser realizada por escrito e assinada, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão, sendo necessária a devolução/destruição de TODAS as amostras biológicas coletadas durante o estudo (Resolução CNS no 340 de 2004, itens III.6 e III.7; Resolução CNS no 441 de 2011, item 10.I).
- 3) O pesquisador guardará segredo sobre a sua identidade. Você não será identificado em nenhuma publicação. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em “RISCOS MÍNIMOS” (ex.: a possibilidade de exposição da identidade dos participantes, seja por imagem, seja por identificação sonora, etc.).
- 4) Para obtenção de quaisquer informações, esclarecimentos e resultados da pesquisa, incluindo o direito de buscar indenização por danos eventuais, o participante da pesquisa poderá entrar em contato, a qualquer momento, com o pesquisador responsável (Prof. Dr. Antonio Vallinoto) no Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Pará, situado na Rua Augusto Corrêa 1, Guamá, CEP: 66075-110. Telefone para contato: (91) 3201-7587 ou (91) 98115-8578. Poderá, também, contactar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP- ICS/UFPA); Complexo de Sala de Aula/ICS, Sala 14, Campus Universitário, nº 01, Guamá, CEP: 66075-110. Belém - Pará. Tel: 3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.br. Ou, ainda, o Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar - Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF. Tel: (61) 3315-5877 conep@saude.gov.br
- 5) Todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo.

III. CONSENTIMENTO

Considerando, que fui devidamente informado(a) dos objetivos, da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e dos riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como, também, concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e/ou publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

São Luís, _____ de _____ de 20 _____



Assinatura participante da pesquisa

Assinatura e carimbo do Pesquisador

Obs: A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) tem como atribuição principal a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil e, também, coordena a rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições - Sistema CEP/Conep. Cabe à Conep avaliar eticamente e acompanhar as pesquisas em áreas especiais, como genética e reprodução humana, novos equipamentos, dispositivos para a saúde, novos procedimentos, população indígena, projetos ligados à biossegurança, dentre outros.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores epidemiológicos de frequência dos HTLV-1/2 em populações humanas das Regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil.

Pesquisador: Antonio Vallinoto

Área Temática: Estudos com populações indígenas;

Versão: 1

CAAE: 27290619.2.3005.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.411.738

Apresentação do Projeto:

Os vírus T-linfotrópico humano 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) pertencem à família Retroviridae, subfamília Oncovirinae, gênero Delta retrovirus apresentando tropismo preferencial por células T CD4+ e o HTLV-2 por células T CD8+. O HTLV-1 foi, inicialmente, descrito como o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e, posteriormente, como o agente de uma doença neurodegenerativa crônica conhecida como paralisia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (TSP/HAM). Estudos epidemiológicos em regiões de alta prevalência mostraram que os modos de transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2 são semelhantes. Portanto, as principais vias de transmissão desses vírus incluem transfusão de sangue, compartilhamento de seringas e de agulhas contaminadas, contato sexual e aleitamento materno. Apesar dos quase 40 anos passados desde o isolamento do HTLV-1 e do HTLV-2, a infecção e as doenças associadas são negligenciadas, sem haver, até o presente, um tratamento efetivo aos portadores do vírus e dos que se apresentam com doenças associadas e, muito menos, uma vacina protetora. Não há, também, uma descrição precisa da real prevalência da infecção pelos HTLV-1/2 no Brasil e, em particular nos diversos estratos populacionais dos estados do Norte e do Centro-Oeste do país. Até o presente, os estudos de prevalência não utilizaram amostragens adequadas e nem estratificadas de maneira adequada que permitam uma afirmação da prevalência do HTLV no Brasil e em outros países. O momento atual justifica o fomento de investigações epidemiológicas para

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bacanga **CEP:** 65.060-805
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Apêndice 1

Genomas utilizados do GenBank do NCBI para montagem da árvore filogenética.

N	Código de acesso	Subtipo	Subgrupo	Grupo de estudo	Referência de origem
1	DQ070891	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Comunidades quilombolas	Ilha do Marajó, Pará
2	DQ070892	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Comunidades quilombolas	Ilha do Marajó, Pará
3	GQ443755	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Transmissão intrafamiliar do HTLV-1 em uma comunidade quilombola	-
4	GQ443757	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Transmissão intrafamiliar do HTLV-1 em uma comunidade quilombola	-
5	GQ443756	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Transmissão intrafamiliar do HTLV-1 em uma comunidade quilombola	-
6	OM863789	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Aldeias indígenas	Reserva indígena do Mato Grosso do Sul
7	OM863790	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Aldeias indígenas	Reserva indígena do Mato Grosso do Sul
8	KY510690	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Usuários de crack	-
9	KY510691	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Usuários de crack	-
10	OK247616	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Detentos	Brasil Central
11	OK247617	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Detentos	Brasil Central
12	FJ853490	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Mulheres coinfectadas HIV-1	Feira de Santana, Bahia
13	FJ853491	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Mulheres Coinfectadas HIV-1	Feira de Santana, Bahia
14	JF271840	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
15	JF271842	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
16	JF271837	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
17	JF271838	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
18	AY920503	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Região amazônica do Brasil
19	JF271836	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
20	JF271841	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes coinfectados pelo HIV	Regiões sul e suldeste do Brasil
21	DQ471187	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia

N	Código de acesso	Subtipo	Subgrupo	Grupo de estudo	Referência de origem
22	DQ471191	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
23	DQ471189	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
24	DQ471196	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
25	DQ471194	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
26	DQ471193	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
27	DQ471190	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
28	DQ471192	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
29	DQ471195	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
30	DQ471188	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
31	DQ471197	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de Sangue	Salvador, Bahia
32	EU392160	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de sangue	Amazônia Ocidental Brasileira
33	EU392159	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Doadores de sangue	Amazônia Ocidental Brasileira
34	KY490575	Cosmopolita	HTLV-1 aA	-	-
35	KY490581	Cosmopolita	HTLV-1 aA	-	-
36	KM023763	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Imigrantes japoneses	-
37	KM023762	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Imigrantes japoneses	-
38	L36905	Cosmopolita	HTLV-1 aA	Pacientes com HAM	-
39	KM023757	Japonesa	HTLV-1aB	Imigrantes japoneses	-
40	KM023765	Japonesa	HTLV-1aB	Imigrantes japoneses	-
41	D13784	Oeste-africana	HTLV-1aC	-	Origem caribenha
42	AF033817	Oeste-africana	HTLV-1aC	-	-
43	DQ235698	Norte-africana	HTLV-1aD	Doadores de sangue	Dakar, Senegal
44	DQ235699	Norte-africana	HTLV-1aD	Doadores de sangue	Dakar, Senegal
45	Y16481	Afro-peruana	HTLV-1aE	-	América Latina
46	AF054627	Afro-peruana	HTLV-1aE	-	América Latina
47	J02029	-	HTLV-1a	Pacientes com ATL	-
48	Z32527	-	HTLV-1b	-	-
49	L02534	-	HTLV-1c	-	Melanésia
50	L76310	-	HTLV-1d	-	África Central e em Pigmeus
51	Y17014	-	HTLV-1e	-	Origem pigmeu Mbuti e gabonês