



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

FERNANDO PINHEIRO FIGUEIREDO

**PREVALÊNCIA DO HTLV EM GESTANTES TESTADAS NO
LABORATÓRIO CENTRAL DA BAHIA (LACEN) NO PERÍODO DE 2017 A
2021**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA
2023

FERNANDO PINHEIRO FIGUEIREDO

**PREVALÊNCIA DO HTLV EM GESTANTES TESTADAS NO
LABORATÓRIO CENTRAL DA BAHIA (LACEN) NO PERÍODO DE 2017 A
2021**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano.

Orientadora: Maria Fernanda Rios Grassi.

SALVADOR - BA

2023

**PREVALÊNCIA DO HTLV EM GESTANTES TESTADAS NO
LABORATÓRIO CENTRAL DA BAHIA (LACEN) NO PERÍODO DE 2017 A
2021**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no 4º ano.

Local, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do Examinador Medicina - EBMSP

Nome do Examinador Medicina - EBMSP

Nome do Examinador Medicina – EBMSP

Resumo

Introdução: O HTLV é o vírus linfotrópico das células T do adulto. É endêmico na Bahia, acometendo principalmente mulheres. O HTLV é transmitido pela via sexual, parenteral e vertical (da mãe para o filho). A transmissão vertical ocorre principalmente através da amamentação e a suspensão do aleitamento é eficaz para evitar a infecção de crianças de mães soropositivas. **Objetivos:** Determinar a prevalência de HTLV nas gestantes testadas no Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN) entre 2017 e 2021 bem como determinar o perfil sociodemográfico e identificar as cidades com maior número de gestantes infectadas. **Métodos:** As mulheres em idade fértil que realizaram testagem para o HTLV foram identificadas a partir do banco de dados do gerenciador de ambiente laboratorial do LACEN (GAL-LACEN). Em seguida, foi realizado o cruzamento com o banco de nascidos vivos (SINASC) do mesmo período. Com o cruzamento desses bancos de dados obteve-se a amostra: Gestantes que realizaram testagem para o HTLV entre 2017 e 2021. A prevalência foi calculada dividindo o número de gestantes infectadas pelo número de gestantes testadas. **Resultados:** A taxa de prevalência global da infecção pelo HTLV foi de 0,61%, (325/52.968) com uma taxa específica de 0,54% para o HTLV-1. A média acumulada de casos de HTLV foi de 33,71 por cada 100.000 nascimentos. No que tange aos aspectos sociodemográficos, a média de idade foi de 28,2 anos com um desvio padrão de 7,1 anos. A etnia mais acometida foi a não branca e os municípios mais afetados foram Salvador, Vitória da Conquista e Jequié. **Conclusão:** A prevalência do HTLV em gestantes é de cerca de 0,6% sendo o HTLV do tipo 1 o mais frequente. A infecção foi identificada em cidades descritas anteriormente como endêmicas para a infecção.

Palavras chave: HTLV, Prevalência, Gestantes, Estado da Bahia

Abstract

Introduction: HTLV is the Human T-Cell Lymphotropic Virus, which is endemic in Bahia and primarily affects women. HTLV is transmitted through sexual, parenteral, and vertical routes (from mother to child). Vertical transmission mainly occurs through breastfeeding, and the suspension of breastfeeding is effective in preventing infection in children born to seropositive mothers. **Objectives:** To determine the prevalence of HTLV among pregnant women tested at the Central Public Health Laboratory of Bahia (LACEN) between 2017 and 2021, as well as to determine the sociodemographic profile and identify the cities with the highest number of infected pregnant women. **Methods:** Women of childbearing age who underwent HTLV testing were identified from the LACEN Laboratory Information System (GAL-LACEN) database. Subsequently, a cross-reference was made with the database of live births (SINASC) from the same period. By cross-referencing these databases, the sample was obtained: Pregnant women who were tested for HTLV between 2017 and 2021. The prevalence was calculated by dividing the number of infected pregnant women by the number of pregnant women tested. **Results:** The overall prevalence rate of HTLV infection was 0.61% (325/52,968), with a specific rate of 0.54% for HTLV-1. The cumulative average of HTLV cases was 33.71 per 100,000 births. In terms of sociodemographic aspects, the average age was 28.2 years with a standard deviation of 7.1 years. The most affected ethnicity was non-white, and the most affected cities were Salvador, Vitória da Conquista, and Jequié. **Conclusion:** The prevalence of HTLV in pregnant women is approximately 0.6%, with HTLV-1 being the most frequent type. Infection was identified in cities previously described as endemic for the infection.

Key words: HTLV, Prevalence, pregnant, State of Bahia

Sumário

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Primário	9
2.2	Objetivo secundário	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1	Definição	9
3.2	Fisiopatologia	9
3.3	Epidemiologia	11
4	MÉTODOS	14
4.1	Tipo de estudo	14
4.2	Características da área de estudo	14
4.3	Fonte dos dados	14
4.4	Período do estudo	15
4.5	Variáveis	15
4.6	Critério de inclusão	16
4.7	Critério de exclusão	16
4.8	Análise dos dados	16
4.9	Cálculo dos indicadores	16
4.10	Considerações Éticas	16
5	RESULTADOS	17
6	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A descoberta do primeiro retrovírus humano, o HTLV-1, remonta às décadas de 1970 e 1980, quando Robert C. Gallo passou a estudar a relação entre a leucemia e retrovírus em animais, demonstrando, em 1980, a presença da transcriptase reversa em linfócitos isolados de pacientes com Leucemia/Linfoma de células T (ATLL), a presença de partículas de retrovírus, ao analisar células dessas culturas à microscopia eletrônica, a presença de anticorpos específicos para o vírus no sangue do paciente do qual as células foram obtidas, a integração do DNA pró-viral ao DNA das células isoladas e a presença de anticorpos para o mesmo vírus no sangue de outros pacientes acometidos pela ATLL¹.

O HTLV-1, delta-retrovirus da subfamília Orthoretrovirinae, é formado por duas fitas idênticas de RNA e pelas enzimas protease, integrase e transcriptase reversa, envoltos por um capsídeo e, mais externamente, pelo envelope viral². O vírus possui um tropismo por células CD4+ mas pode infectar células CD8+, células B, células dendríticas, monócitos e células endoteliais³. Ao se fundir com a célula, quando glicoproteínas do envelope viral se ligam a receptores celulares (GLUT1, HSPG, VEGF-165 receptor, NRP-1), o material genético e enzimas são liberados no plasma, e ocorre a conversão do RNA viral em DNA e sua integração ao DNA do hospedeiro, pela ação da integrase e transcriptase reversa viral⁴.

A transmissão do vírus de maneira livre é pouco eficiente, sendo os principais mecanismos dependentes do contato célula a célula, ocorrendo por transmigração, transcitose e passagem de células pela mucosa lesada⁵. Esses mecanismos dependem da característica do vírus de formar sinapses virais, canais celulares e agregados virais no lado externo das células infectadas⁶⁻⁸. O HTLV se reproduz principalmente estimulando a proliferação de células infectadas, que contém o provírus, o que pode levar ao câncer (leucemia linfoma de células T do adulto)⁹.

O HTLV infecta milhões de pessoas ao redor do mundo e está diretamente associado a uma das mais agressivas doenças malignas, a ATLL, bem como à Paraparesia Tropical Espástica ou Mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP), uma doença neurológica progressiva de elevada morbidade¹⁰. A expectativa de vida de um paciente portador de ATLL é de aproximadamente 8 meses, uma das menores dentre todas as doenças malignas, e estima-se que metade dos pacientes que desenvolvem HAM/TSP se tornem dependentes de cadeira de rodas¹¹. A infecção pelo HTLV também está associada

à dermatite infectiva¹², doença de graves¹³, tireoidite de Hashimoto¹⁴ e infecções oportunistas como a tuberculose¹⁵ e a strongiloidíase¹⁶. Não há cura ou tratamento efetivo para essas condições. Embora afetem uma parcela relevante da população mundial, a infecção por HTLV é uma condição negligenciada, por afetar, sobretudo, populações de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

As principais regiões endêmicas para o HTLV são: o sudoeste do Japão, a África sub-Saariana, a América do Sul, o Caribe, o Oriente Médio e a Oceania, e a prevalência do vírus aumenta gradualmente com a idade, especialmente entre as mulheres em regiões endêmicas¹⁷. No Brasil, estimou-se, em um estudo de 1997, uma prevalência de aproximadamente 0.45% na população geral¹⁸, sendo a maior taxa do país a encontrada em Salvador (epicentro da doença), com 1.7% da população estando infectada, de acordo com um estudo de 2003¹⁹. Um trabalho mais recente, de 2019, estimou uma prevalência de 22,9 casos por 100.000 habitantes em Salvador e uma média de 14,4 casos por 100.000 habitantes no estado da Bahia²⁰. Ainda que endêmica, não haja cura, os tratamentos sejam poucos e ineficazes²¹ e a infecção desencadeie as doenças previamente citadas, a condição persiste negligenciada no Brasil. A exemplo disso, a infecção pelo HTLV não é considerada pelo Ministério da Saúde como uma doença ou agravo de notificação compulsória, o que leva à subnotificação e dificulta estudos, que ainda são escassos.

O HTLV pode ser transmitido por meio de três rotas: mãe para filho (transmissão vertical), por contato sexual (transmissão horizontal) e por meio do sangue infectado¹⁰. Sabe-se que a transmissão vertical está associada a um maior risco de desenvolvimento de complicações, como a ATLL²². Estima-se que aproximadamente 20% das crianças nascidas de mães HTLV positivas se tornem infectadas, sendo a amamentação a principal via de transmissão^{11,22}. Mesmo diante desses fatos, no Brasil a triagem para o vírus não está inclusa nos exames pré-natais do Sistema Único de Saúde (SUS).

A prevalência em gestantes é desconhecida na maior parte do Brasil e varia de acordo com a região, de 0.1% a 1.05%¹¹. Na Bahia foram realizados alguns estudos de prevalência nas cidades de Salvador (0.78%)¹⁹, Cruz das Almas (0.98%)²³ e Ilhéus (1.05%)²⁴. Vale ressaltar que apenas em 2011, por meio da portaria nº. 125 de 24 de janeiro de 2011, o HTLV entrou para a lista de doenças de notificação compulsória no estado da Bahia, sendo obrigatório a triagem das gestantes no pré-natal.

Nesse contexto, torna-se importante a realização de trabalhos que busquem estimar a prevalência do vírus entre as gestantes no estado da Bahia, e determinar a localização geográfica das mulheres infectadas, a fim de identificar os focos da doença,

tendo em vista a característica do vírus de se manifestar em clusters, com áreas de maior prevalência próxima a áreas de menor prevalência ¹⁷. Sendo assim, este estudo teve como objetivo determinar a prevalência do HTLV em gestantes testadas no Laboratório Central da Bahia (LACEN) no período de 2017 a 2021, bem como descrever o perfil sociodemográfico das gestantes infectadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Determinar a prevalência da população gestante HTLV positiva testada no Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN) entre 2017 e 2021.

2.2 Objetivo secundário

Descrever o perfil sociodemográfico e identificar as cidades com maior número absoluto de gestantes infectadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição

O HTLV é um retrovírus do tipo C pertencente à família Retroviridae, à subfamília Orthoretrovirinae e ao gênero Deltaretrovírus, dividindo-se em quatro cepas: o HTLV-1 (subtipos A, B e C), HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4². O genoma desse vírus é composto principalmente pelos genes *gag*, *pol* e *env*, que codificam proteínas importantes para a estrutura e atividade do vírus, como as que compõem o capsídeo e envelope viral, genes esses que são comuns aos membros da família Retroviridae³. Outros genes importantes para o vírus são: *tax*, *rex*, *p12*, *p21*, *p13*, *p30* e *hbz*²⁵. Quanto ao material genético, o vírus é composto por duas fitas simples de RNA, uma positiva, que codifica a maioria das proteínas estruturais, e uma negativa que codifica unicamente a proteína HBZ, importante no controle da replicação do pró-vírus e envolvida na gênese da ATL e HAM/TSP^{3,25-27}.

3.2 Fisiopatologia

A infecção pelo vírus HTLV-1 está associada a diversas doenças, das quais as mais frequentes são a leucemia/ linfoma das células T do adulto (ATLL) e a paraparesia tropical espástica ou mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP)⁵². Não há cura ou tratamento efetivo para essas condições. Felizmente, somente uma minoria dos indivíduos infectados pelo vírus desenvolvem a doença (entre 2% a 3% dos infectados desenvolvem ATL e entre 0.25% a 4% desenvolvem HAM/TSP)²⁸. O HTLV-2 não está claramente associado ao desenvolvimento de doenças, assim como o HTLV-3 e HTLV-4

O HTLV-1 possui um tropismo pelas células TCD4+ mas também é capaz de infectar células CD8+, células B, células dendríticas, monócitos e células endoteliais²⁹. A ligação do vírus e fusão ocorrem mediante a interação entre a proteína do envelope viral (ENV), o transportador de glicose (GLUT1), proteína HSPG e receptor de VEGF-165 (neuropilin-1 ou NRP-1) do hospedeiro²⁹. O RNA viral é liberado no citosol, e, a partir da ação da transcriptase reversa e integrase viral, é convertido em DNA e integrado ao material genético da célula infectada, sendo posteriormente transcrito e traduzido, formando novos vírus que brotam da membrana plasmática da célula infectada^{2,4}. A transmissão do vírus ocorre principalmente pelo contato célula a célula, por meio de sinapses virais (uma célula infectada expressa proteínas na sua membrana que ao interagirem com proteínas expressas na célula alvo formam um sítio de brotamento para o vírus), canais celulares (as células infectadas e não infectadas interagem de modo a formar um canal que permite a passagem do material genético viral) e agregados virais extracelulares (o vírus brota e se acumula no exterior da célula infectada, por interações com proteínas de membrana, infectando células alvo que entrarem em contato)^{6,7,30}. No que tange ao mecanismo de entrada do vírus em um novo hospedeiro, temos: a transmigração de macrófagos infectados (macrófagos infectados transmigram através do epitélio durante amamentação ou ato sexual), a transcitose (a célula epitelial incorpora o vírus em vesículas que são transferidas da região apical para a região basal), a entrada por meio de células epiteliais infectadas (o vírus infecta células epiteliais no novo hospedeiro, que passa a produzir novos vírus) e a entrada por meio de lesões³⁰. Com relação à replicação viral, a proteína TAX e HBZ assumem papéis cruciais^{29,31-33}. A proteína TAX aumenta a expressão de genes codificados na fita positiva do genoma pró-viral, ao recrutar fatores de transcrição do hospedeiro para regiões promotoras^{34,35}. Paralelamente, a proteína TAX desregula diversas vias de sinalização celular como a NF-KB, AP-1, SRF e CREB, o que afeta mecanismos de regulação do ciclo celular, apoptose e resposta ao dano ao DNA (inibe a ação da proteína P53, por exemplo)^{27,31,36,37}. Portanto, a TAX possui um papel central na formação de novos vírus e proteínas virais, ou seja, é importante para o ciclo lítico do vírus. Já a proteína HBZ possui ação de certa forma antagonista à TAX: inibe a síntese de M-RNA viral, promove a proliferação de células infectadas, ao ativar vias e a expressão de proteínas como a CREB/ATF3 e JUND, levando a uma replicação do pró-vírus, inibe a apoptose e a autofagia, ao inibir a expressão de FASL e ao ativar a via da MTOR, leva à instabilidade genômica, ao favorecer a formação de Double Strand Breaks (DSB), promove a ativação da telomerase,

permitindo que a célula perca seu limite quanto ao número de divisões possíveis, e induz a inflamação, ao estimular a produção de citocinas³⁸. Fica claro, portanto, a função da HBZ na manutenção de uma infecção latente, com a replicação do pró-vírus e inibição da produção de proteínas virais. O HTLV-1 se replica principalmente pela expansão clonal de células infectadas, no lugar da formação de vírus em forma livre²⁶.

A gênese da ATL está associada à capacidade tumorigênica do HTLV-1 sobre as células T, o que está relacionado à ação da TAX e da HBZ^{29,39}. As ações dessas proteínas sobre o ciclo celular, sobre a telomerase, sobre vias de reparo ao dano ao DNA e a geração direta de dano ao DNA, citadas no parágrafo anterior, são responsáveis pela ação imortalizadora e transformante sobre as células T infectadas, contribuindo para o câncer²⁹. Os principais achados clínicos da doença são as lesões cutâneas, devido à invasão direta das células malignas na pele⁴⁰. O prognóstico é um dos piores dentre as doenças malignas, com um tempo médio de sobrevivência entre 6 a 10 meses⁴⁰.

A mielopatia associada ao HTLV ou paraparesia tropical espástica é uma doença neurológica crônica e progressiva que resulta de um processo inflamatório que atinge o SNC⁴¹. O HTLV induz um estado inflamatório que leva ao rompimento da barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de células inflamatórias, como células T infectadas e linfócitos TCD8+ para o líquido cérebro espinal (perfil de resposta TH1)²⁶. Nesse cenário, há o envolvimento das proteínas TAX e HBZ, sendo que a TAX inibe a ação de células T reguladoras e induz a produção de citocinas da família gama enquanto a HBZ estimula a proliferação das células infectadas e, assim como a TAX, inibe a ação de linfócitos T regulatórios²⁶. A consequência é a destruição crônica inflamatória da medula espinhal e degeneração axonal, provavelmente por dano colateral durante a ação dos linfócitos citotóxicos anti-HTLV (TCD8+)⁴¹. Os principais sinais e sintomas da HAM/TSP são a fraqueza e espasticidade dos membros inferiores associada a hiperreflexia generalizada e resposta extensora plantar⁴². Também é possível ocorrer dor nas costas, que se irradia para as pernas, parestesia distal, constipação, disfunção erétil, aumento da frequência urinária e incontinência⁴².

3.3 Epidemiologia

O HTLV é endêmico no Japão, África, Caribe e América do Sul, e estima-se que aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas vivam com a doença, embora informações precisas acerca da prevalência na população geral sejam raras, e se restrinjam a grupos

específicos como trabalhadoras do sexo, doadores de sangue e gestantes⁴³. O vírus apresenta uma prevalência na população de gestantes e de doadores de sangue de 10% no sudeste do Japão, 6% nas ilhas caribenhas, incluindo a Jamaica e Trinidad, 5% na África subsaariana, Irã e Melanésia, e aproximadamente 2% na América Latina⁴³. A transmissão do vírus ocorre por contato sexual, transfusão de sangue e da mãe para o filho (transmissão vertical), sendo que a transmissão vertical é um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP e ATLL^{17,22,44}. A prevalência do vírus aumenta com a idade especialmente em mulheres em regiões endêmicas e em populações pouco desenvolvidas sociocultural e economicamente^{17,19}. O HTLV-2 é endêmico nas populações indígenas do Norte, Centro e Sul América, bem como em usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos e Europa⁵⁶. Os tipos 3 e 4 do HTLV foram descritos apenas em 2005 em regiões isoladas da África ocidental⁵⁷.

No Brasil, um estudo realizado com doadores de sangue, estima uma prevalência de HTLV-1 de 0.5% no país em 1995 e 0,3% no ano 2000⁴⁵. Os estados com maiores prevalências do país são o Maranhão, com 1% da população infectada, Bahia, com uma prevalência de 0.94%⁴⁵. Em Salvador, estimou-se uma prevalência de 1.35% em 1997, a maior dentre as capitais brasileiras¹⁸.

Na população gestante, um estudo de 1995 aponta uma prevalência de 0.88% em Salvador para o HTLV-1 e HTLV-2⁴⁶. Em Cruz das Almas, cidade do interior da Bahia, o número de gestantes infectadas foi de 0.98%²³. Já no sul da Bahia, especificamente em Ilhéus a prevalência de HTLV-1 foi de 1.05%²⁴.

Os estudos abordando gestantes HTLV positivas são escassos e a maior parte foi realizada antes da instituição da testagem para o HTLV-1 no pré-natal. Além disso, tendo em vista a gravidade da transmissão vertical, que perpetua a infecção por gerações dentro de uma mesma família, faz-se necessário avaliar a prevalência da infecção no estado, a fim de nortear futuras ações de saúde pública. A identificação de municípios que funcionam como clusters da doença permitirá ações mais direcionadas e eficazes.

Um estudo de 2018 estimou uma incidência entre 2.935 a 30.815 novos casos por ano na população de gestantes brasileiras, e aproximadamente 3.024 novos casos por ano devido à transmissão vertical, sendo 2.610 desses novos casos decorrentes da amamentação¹¹. Diante desse cenário, muitas famílias vivem uma transmissão silenciosa do vírus que perdura por gerações, como apontado em um estudo realizado no sudeste da Bahia em 2014⁴⁷. Em Salvador, Bahia, a prevalência do HTLV dentre as gestantes chega a 0.88%⁴⁸.

A transmissão vertical do HTLV é um dos principais mecanismos de disseminação do vírus⁴⁹. Ocorre majoritariamente por aleitamento materno, sendo a identificação das gestantes infectadas crucial para interromper a cadeia de transmissão⁴⁴. A maior prevalência da infecção em mulheres também contribui para essa forma de disseminação^{17,43}. A exemplo da importância da identificação dessas gestantes, no Japão, adotou-se a interrupção do aleitamento materno nos casos de mães HTLV positivas, o que levou a uma redução na transmissão vertical do vírus⁵⁰. Além disso, sugere-se que a transmissão vertical esteja associada a doenças graves que decorrem da infecção, como o ATLL e a HAM/TSP^{42,44}. Essas doenças ocorrem tipicamente nos indivíduos que foram infectados pela via vertical²².

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo secundário, ecológico, observacional, transversal, retrospectivo e descritivo

4.2 Características da área de estudo

A Bahia é uma das vinte e sete unidades federativas do Brasil. Situa-se ao sul da região Nordeste e faz divisa com os Estados de Alagoas, Sergipe, Pernambuco, Tocantins, Minas Gerais, Goiás e Espírito Santo. Possui 14.175.341 habitantes, dos quais 6.955.072 são homens e 7.220.269 são mulheres, de acordo com o censo de 2012, ocupando uma área de 564.733,081 Km².

A cidade mais populosa é Salvador, com 2.710.968 habitantes, seguida de Feira de Santana, com 568.099 habitantes, Vitória da Conquista, com 315.884 Habitantes, Camaçari com 255.238 habitantes, Juazeiro, com 201.499 habitantes, Itabuna, com 205885 habitantes e Ilhéus, com 187.315 habitantes.

É a sexta maior economia do país, com um PIB de 204.265.320,6 reais e um PIB per capita de 13.577,74 reais no ano de 2013. Possui uma má distribuição de renda, que pode ser constatada através do índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,660 em 2010, ocupando a 22^a posição em relação aos outros Estados.

Em 2020 o estado apresentou um total de 186.103 nascidos vivos, sendo a expectativa de vida ao nascer de 72,7 anos (16 posição nacional). Ocorreram 2566 óbitos infantis (menores de um ano) na Bahia em 2020, configurando uma taxa de mortalidade infantil de 13,7 a cada 1000 nascidos vivos.

4.3 Fonte dos dados

Os dados foram obtidos por meio da análise dos bancos de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (Lacen-Bahia) no período de 2017 – 2021 e do Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC). Para identificação de mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) que realizaram sorologia para o HTLV, foi analisado o GAL-LACEN. Registros duplicados foram excluídos. A partir da análise do banco de dados do SINASC foram identificadas

mulheres gestantes, cujos nascimentos ocorreram no período de 2017 a 2021. Registros duplicados também foram excluídos.

O cruzamento dos dados obtidos do GAL-LACEN e do SINASC deu origem à amostra do estudo: gestantes HTLV positivas que realizaram sorologia para a doença entre os anos de 2017 a 2021 (Figura 1).

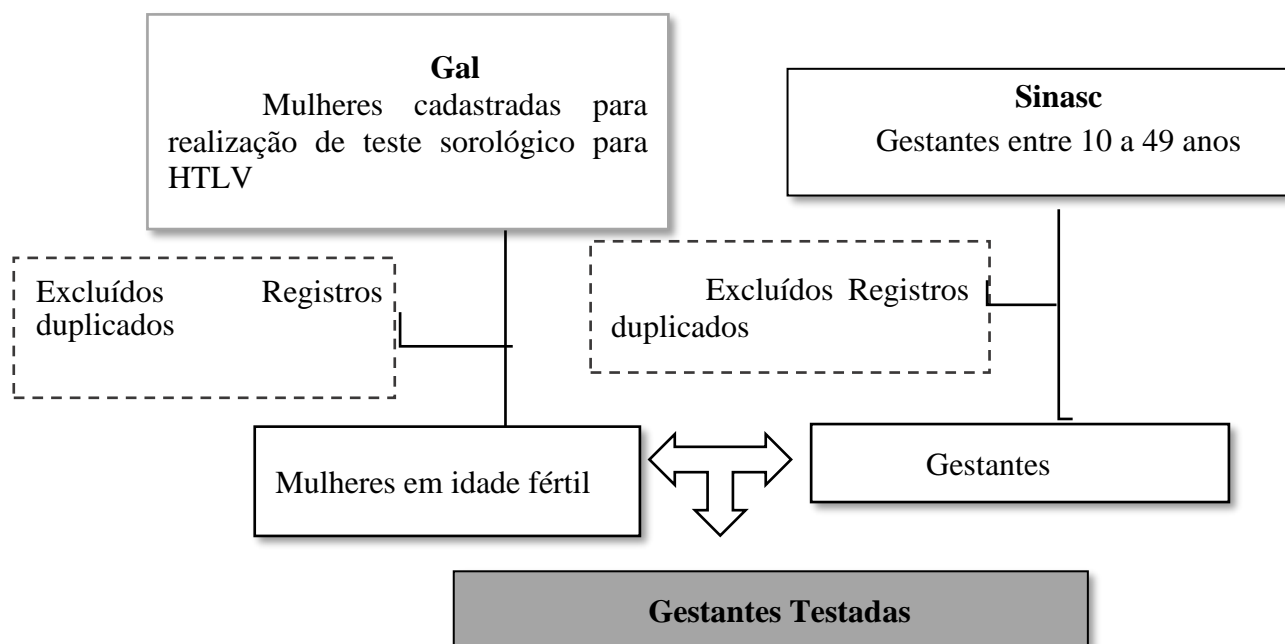


Figura 1 – Cruzamento dos bancos de dados e obtenção da amostra.

A testagem foi realizada por ensaio de quimioluminescência CLIA (Architect rHTLV-1/2, Abbott Diagnostics Division, Wiesbaden, Germany). Quando a soropositividade para HTLV foi detectada, a técnica de Western blotting (HTLV Blot 2.4, Genelabs Diagnostics*, Cingapura) foi utilizada para confirmação.

4.4 Período do estudo

Foram utilizados os dados relativos aos anos de 2017 a 2021.

4.5 Variáveis

Foram analisadas as seguintes variáveis: número de registro exclusivo de cada mulher no GAL-LACEN (variável-chave), número de gestantes (Identificadas pelo cruzamento do GAL-LACEN com o SINASC), Raça-Cor, faixa etária (10-14, 15-19, 20-34, 35-49, 50-64 e >65), procedência (núcleo regional de saúde de residência), critério diagnóstico (tipo de exames laboratoriais utilizados)

4.6 Critério de inclusão

Mulheres em idade fértil e grávidas (10 a 49 anos) que realizaram testes sorológicos para HTLV no período estudado (2017 a 2021).

4.7 Critério de exclusão

Resultados com sorologia sem teste confirmatório do Western Blot ou com resultados indeterminados, mulheres de outros estados ou apresentem-se duplicadas nos bancos de dados foram excluídas do estudo.

4.8 Análise dos dados

O Banco de Dados foi validado utilizando o pacote de software R e analisado com o STATA v13.0. A apresentação dos dados ocorreu na forma de frequência absoluta e/ou frequência relativa para variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para variáveis discretas e/ou contínuas, no qual os indicadores foram apresentados sob a forma de fluxogramas e tabela.

4.9 Cálculo dos indicadores

Para o cálculo da prevalência de HTLV em gestantes do estado da Bahia, foi considerado o número de gestantes e/ou mulheres que estiveram grávidas a cada ano com diagnóstico de HTLV dividido pelo número total de gestantes, estas identificadas através do SINASC.

4.10 Considerações Éticas

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/EBMSP, sendo aprovado sob o CAAE nº 58585322.9.0000.5544. O projeto atendeu às definições da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, o anonimato dos pacientes será preservado.

5 RESULTADOS

Foram identificadas 146.419 mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) que realizaram o teste para o HTLV no período de estudo (Figura 2). Dessas mulheres foram excluídas 3.818 duplicatas (mulheres que foram testadas mais de uma vez), restando 142.601 mulheres em idade fértil testadas. Também foram identificadas 966.777 gestantes no estado da Bahia entre os anos de 2017 e 2021. Dessas gestantes foram excluídas 46.609 duplicatas (mulheres que tiveram mais de uma gestação). A partir do cruzamento desses dois bancos resultantes foram obtidas 52.968 gestantes que realizaram o CLIA ou o CLIA e o Western Blot para HTLV nos anos de 2017 a 2021.

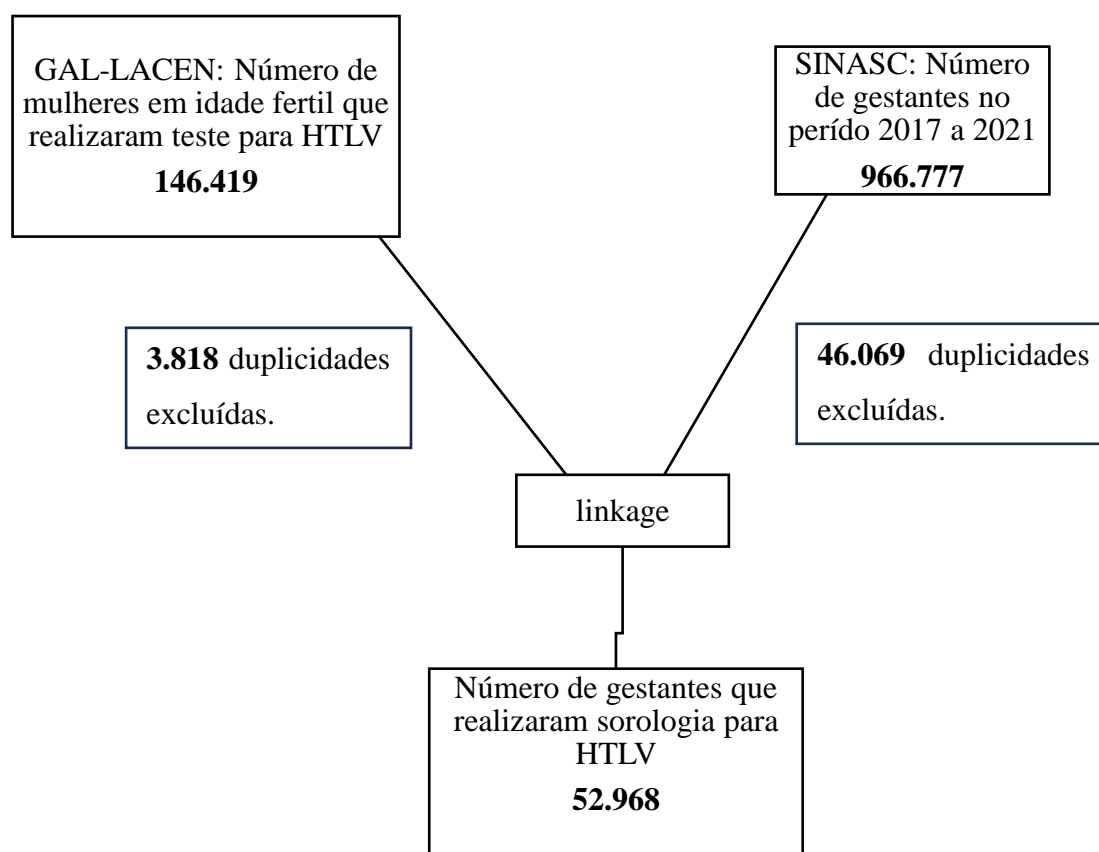


Figura 2 – Cruzamento dos bancos de dados e obtenção da amostra com os dados.

A amostra do estudo constitui 52.968 gestantes, das quais foram excluídos 52.269 resultados negativos e 111 resultados inconclusivos no CLIA. Foram, portanto, obtidos 588 resultados reagentes a partir da testagem. Dos 588 resultados reagentes no CLIA apenas 496 gestantes realizaram o Western Blot confirmatório (92 não realizaram o teste). Das 496 gestantes positivas pelo CLIA e que realizaram o Western Blot, foram excluídas

70 amostras indeterminadas e 101 resultados negativos. Foram obtidas 325 amostras reagentes tanto para o CLIA quanto para o Western Blot. Discriminando entre os tipos de HTLV, temos 289 gestantes HTLV-1 positivas, 7 gestantes HTLV-2 positivas, 25 coinfectadas (HTLV-1 e HTLV-2) e 4 infectadas com HTLV de tipo indeterminado (Figura 3).

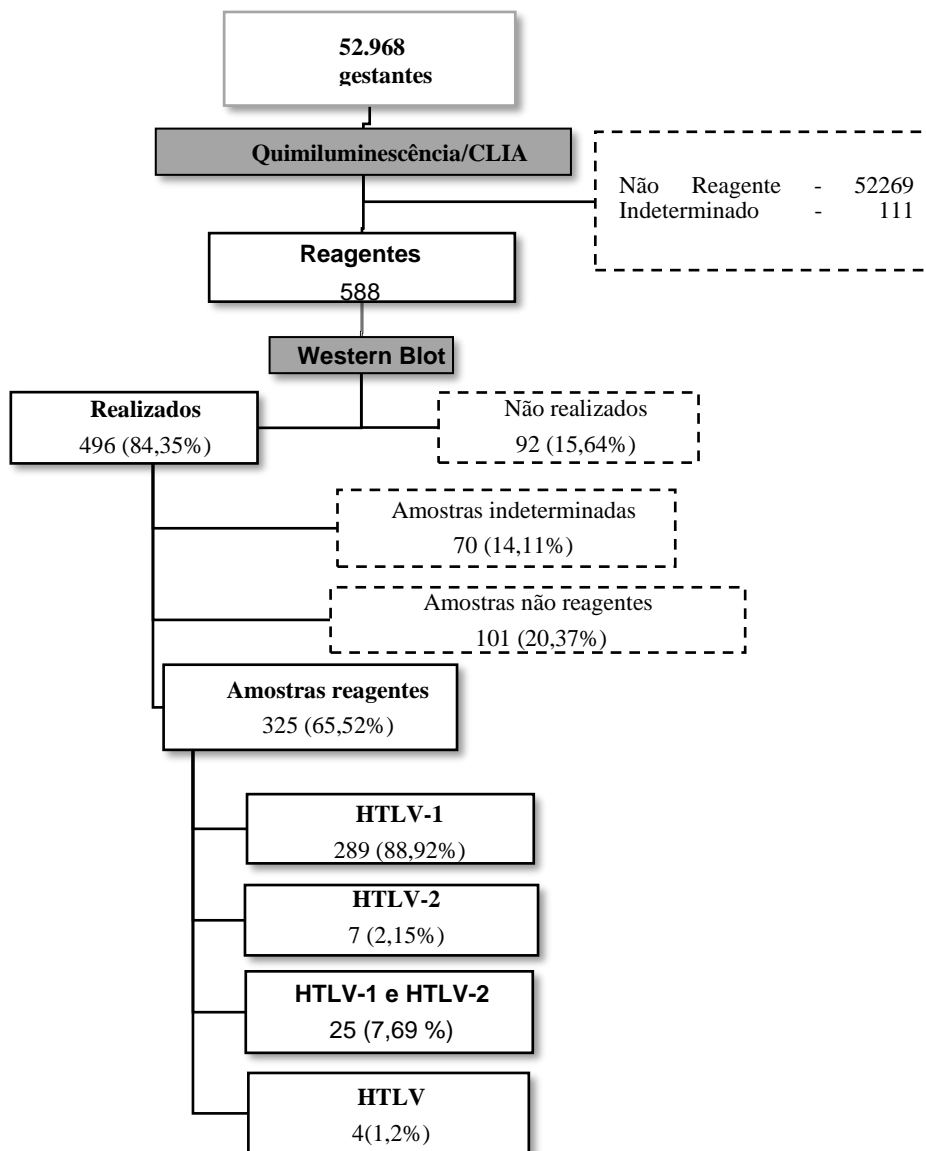


Imagem 3 – Fluxograma de testagem das gestantes.

Com base nesses dados, a taxa de prevalência global da infecção pelo HTLV foi de 0,61%, (325/52.968 – efetivamente testadas) com uma taxa específica de 0,54% para o HTLV-1. A média acumulada de casos de HTLV foi de 33,71 por cada 100.000 nascimentos.

No que tange aos aspectos sociodemográficos, a média de idade foi de 28,2 anos com um desvio padrão de 7,1 anos, as etnias mais acometidas foi a não branca e os municípios mais afetados foram Salvador, Vitória da Conquista e Jequié (Tabela 1).

Tabela 1 – Aspectos sociodemográficos das gestantes HTLV positivas

Aspectos	Variáveis	N (%)
Idade	14 a 17 anos	22 (6,7)
	18 a 21 anos	47 (14,4)
	22 a 24 anos	40 (12,3)
	25 a 28 anos	58 (17,8)
	29 a 32 anos	69 (21,2)
	33 a 35 anos	43 (13,2)
	36 a 39 anos	31 (9,5)
	40 a 42 anos	13 (4)
	42 a 46 anos	7 (2)
Etnias	Amarela	80 (24,6)
	Parda	79 (24,3)
	Preta	40 (12,3)
	Branca	21 (6,4)
	Indígena	2 (0,6)
	Indeterminada	103 (31,6)
Municípios	Salvador	57 (17,5)
	Vitória da conquista	21 (6,5)
	Jequié	20 (6,1)
	Feira de Santana	19 (5,8)
	Ilhéus	13 (4)
	Porto Seguro	10 (3)
	Camaçari	8 (2,4)
	Santo Antônio de Jesus	8 (2,4)
	Itabuna	8 (2,4)
	Senhor do Bomfim	4 (1,2)
	Itororó	4 (1,2)
	Marau	4 (1,2)
	Itapetinga	4 (1,2)
	Wenceslau Guimarães	4 (1,2)

N = Número amostral; % = Porcentagem;

6 DISCUSSÃO

O presente estudo determinou a prevalência do HTLV em gestantes testadas no LACEN-BA durante o período de 2017 a 2021. Os resultados demonstraram uma prevalência de 0,61%, sendo o HTLV-1 o mais prevalente, correspondendo a mais de 90% dos casos. Além disso, a população HTLV positiva é majoritariamente não branca, possuindo em média 28,2 anos e residindo em Salvador.

Estudos anteriores realizados em gestantes de Salvador⁴⁸ e em outras regiões como Cruz das Almas e Ilhéus/Itabuna indicavam que a prevalência de HTLV era de cerca de 1%^{23,24,48}. A prevalência global de 0,61% foi um pouco menor que a prevalência nessas cidades, no entanto, o maior número de casos de infecção foi encontrado nessas localidades.

No que tange a outros estados, vê-se uma menor prevalência. No Maranhão, por exemplo, a prevalência do HTLV em gestantes é de metade da encontrada nesse estudo (0,3%)⁵³.

Com relação à raça/cor, alguns estudos demonstram que a etnia preta é a mais afetada⁵². Neste trabalho, foi descrito que a raça/cor mais afetada foi a não branca, o que está de acordo com o que é encontrado na literatura. Além disso, quase um terço dos infectados foram de etnia indeterminada. Levando em consideração a predominância de pretos e pardos no estado da Bahia, podemos supor que estes provavelmente tratam-se de pretos e pardos.

No que tange à idade, vemos um pico de infecções por volta dos 29 a 32 anos, a partir de onde notamos uma queda nas taxas de infecção. Isso provavelmente decorre de uma menor testagem de mulheres HTLV positivas nas faixas etárias mais avançadas, tendo em vista que, sabendo sua sorologia, deixam de realizar a testagem. Porém, vale ressaltar que é sabido na literatura que as taxas de infecção tendem a ser maiores no sexo feminino e aumentam com a idade⁴³. É possível supor que o presente estudo está de acordo com o que é visto na literatura, pois, excetuando-se as faixas de idade mais avançadas, para as quais ocorre um número menor de gestações.

Os municípios com o maior número de gestantes infectadas pelo HTLV foram Salvador, Vitória da Conquista e Jequié. Sabe-se que a infecção tende a se manifestar em clusters, ou seja, áreas de maior prevalência, onde o vírus se concentra, próximo a áreas de menor prevalência⁴³. Podemos supor que as cidades supracitadas, bem como as outras descritas no presente trabalho, configuram clusters da doença. Essa noção é importante para direcionar as políticas públicas de saúde para as áreas mais afetadas, garantindo uma

abordagem mais efetiva. Contudo, serão necessários estudos abordando a prevalência em cada um dos municípios baianos, bem como destrinchá-los em zonas, para melhor caracterizá-los.

O Brasil não possui um programa de testagem nacional para o HTLV, sendo a prevalência em algumas regiões desconhecida ou restrita a estudos com grupos específicos, como doadores de sangue. Isso dificulta a comparação entre as prevalências e conseqüentemente entre as medidas de saúde pública adotadas em diferentes estados. Por outro lado, em 2011, por meio da portaria nº. 125 de 24 de janeiro de 2011, o HTLV entrou para a lista de doenças de notificação compulsória no estado da Bahia, sendo obrigatório a triagem das gestantes no pré-natal. Esse fato permitiu ao presente trabalho dados mais representativos da população gestante do estado. Contudo, nossos dados indicam que apenas 15% das gestantes do estado realizaram a testagem no período analisado, o que configura uma limitação do estudo. Além disso, não foi possível melhor caracterizar o perfil sociodemográfico das gestantes pois trata-se de um estudo utilizando dados secundários.

A insuficiente testagem do HTLV nas gestantes baianas é um dado preocupante. Sabe-se que uma das principais vias de transmissão do vírus é a transmissão vertical⁴⁴. Além disso, esse tipo de transmissão está relacionado a uma maior chance de ocorrência de doenças como a ATLL²². Portanto, é possível afirmar que uma das conseqüências da não testagem é o aumento dos casos de ATLL, uma doença de elevada morbidade e mortalidade. Nesse contexto, a testagem permitiria a suspensão do aleitamento materno, tendo em vista que a transmissão de mãe para filho ocorre majoritariamente desta maneira¹¹. Sabe-se que o risco de infecção pelo HTLV aumenta proporcionalmente ao tempo de amamentação, chegando a 44,69% no 36º mês¹¹. Assim, com uma medida simples, seria possível evitar a manutenção de uma infecção silenciosa que perdura por gerações dentro de uma mesma família, evitando desfechos como a ATLL, que tem uma elevada morbimortalidade.

7 CONCLUSÃO

A prevalência do HTLV em gestantes é de cerca de 0,6% sendo o HTLV do tipo 1 o mais frequente. A infecção foi identificada em cidades descritas anteriormente como endêmicas para a infecção. No que tange aos aspectos sociodemográficos, a prevalência inicialmente aumentou com a idade, atingindo sobretudo mulheres jovens. A etnia mais acometida foi a não branca.

8 REFERÊNCIAS

1. Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene*. 2005 Sep 5;24(39):5926–30.
2. Kannian P, Green PL. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): Molecular biology and oncogenesis. Vol. 2, *Viruses*. 2010. p. 2037–77.
3. Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. *Front Microbiol*. 2012;3(JUN).
4. Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular studies of HTLV-1 replication: An update. Vol. 8, *Viruses*. MDPI AG; 2016.
5. Carpentier A, Barez PY, Hamaidia M, Gazon H, de Brogniez A, Perike S, et al. Modes of human T cell leukemia virus type 1 transmission, replication and persistence. Vol. 7, *Viruses*. MDPI AG; 2015. p. 3603–24.
6. van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 30;107(48):20738–43.
7. Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med*. 2010 Jan;16(1):83–9.
8. Nejmeddine M, Bangham CRM. The HTLV-1 virological synapse. Vol. 2, *Viruses*. 2010. p. 1427–47.
9. Laher AE, Ebrahim O. HTLV-1, ATLL, severe hypercalcaemia and HIV-1 co-infection: An overview. Vol. 30, *Pan African Medical Journal. African Field Epidemiology Network*; 2018.
10. Anguita E, Ramirez R, Candel F, Ponce E. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy*. 2019;485–96.
11. Rosadas C, Malik B, Taylor GP, Puccioni-Sohler M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov 1;12(11).
12. McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V. HTLV-1-associated infective dermatitis: Updates on the pathogenesis. Vol. 21, *Experimental Dermatology*. 2012. p. 815–21.
13. Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Kunishige M, Abe M, Tanouchi Y, et al. Graves' disease in HTLV-I carriers. Vol. 73, *J Mol Med. Springer-Verlag*; 1995.

14. Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I Infection in Patients With Autoimmune Thyroiditis (Hashimoto's Thyroiditis). Vol. 38, *Journal of Medical Virology*. 1992.
15. Keikha M, Karbalaei M. Overview on coinfection of HTLV-1 and tuberculosis: Mini-review. Vol. 23, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. Elsevier Ltd; 2021.
16. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 135–51.
17. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Vol. 3, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2012.
18. Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LGM, Sereno A, Ferreira J, Franco LGP, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: A nationwide Brazilian study. *Transfusion (Paris)*. 1997;37(2):242–3.
19. Dourado I, Alcantara CJ, Barreto ML, Da M, Teixeira G, Galvão-Castro B. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics [Internet]. 2003. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
20. Pereira FM, da Conceição Chagas De Almeida M, Santos FLN, Carreiro RP, Regis-Silva CG, Galvão-Castro B, et al. Evidence of new endemic clusters of human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. *Front Microbiol*. 2019;10(MAY).
21. Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouze MI, Alvarez K, Journo C, et al. How to control HTLV-1-associated diseases: Preventing de novo cellular infection using antiviral therapy. *Front Microbiol*. 2018 Mar 13;9(MAR).
22. Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, Tsuji Y, Miyamoto T, Hino S, et al. Significance of Postnatal Mother-to-Child Transmission of Human T-lymphotropic Virus Type-I on the Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Vol. 20, *Journal of Medical Virology*. 1986.
23. Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: Tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol*. 2008 Nov;80(11):2040–5.

24. Antônio M, Mello G, Ferreira Da Conceição A, Mara S, Sousa B, Alcântara C, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence [Internet]. 2014. Available from: <http://www.virologyj.com/content/11/1/28>
25. Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The HBZ Factor of Human T-cell Leukemia Virus Type I Dimerizes with Transcription Factors JunB and c-Jun and Modulates Their Transcriptional Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Oct 31;278(44):43620–7.
26. Enose-Akahata Y, Vellucci A, Jacobson S. Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the pathogenesis of HAM/TSP. Vol. 8, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
27. Zhao T. The role of HBZ in HTLV-1-induced oncogenesis. Vol. 8, *Viruses*. MDPI AG; 2016.
28. Hisada M, Stuver SO, Okayama A, Li HC, Sawada T, Hanchard B, et al. Persistent Paradox of Natural History of Human T Lymphotropic Virus Type I: Parallel Analyses of Japanese and Jamaican Carriers.
29. Ren T, Cheng H. Differential transforming activity of the retroviral Tax oncoproteins in human T lymphocytes. *Front Microbiol*. 2013;4(SEP).
30. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2012;3(OCT).
31. Romanelli MG, Diani E, Bergamo E, Casoli C, Ciminale V, Bex F, et al. Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins. Vol. 4, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2013.
32. Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene*. 2005 Sep 5;24(39):5976–85.
33. Philip S, Zahoor MA, Zhi H, Ho YK, Giam CZ. Regulation of Human T-Lymphotropic Virus Type I Latency and Reactivation by HBZ and Rex. *PLoS Pathog*. 2014;10(4).
34. Suzuki T, Fujisawa JI, Toita M, Yoshida M. The trans-activator Tax of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) interacts with cAMP-responsive element (CRE) binding and CRE modulator proteins that bind to the 21-base-pair enhancer of HTLV-1 (DNA-binding proteins/protein-protein interaction). Vol. 90, *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. 1993.

35. Zhao LJ, Chou-Zen Giam A. Interaction of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) transcriptional activator Tax with cellular factors that bind specifically to the 21-base-pair repeats in the HTLV-I enhancer (protein-protein interaction/protein-DNA interaction/trans-activation/Tax activation factor/Tax purification). Vol. 88, Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1991.
36. Fogarty KH, Zhang W, Grigsby IF, Johnson JL, Chen Y, Mueller JD, et al. New insights into HTLV-1 particle structure, assembly, and gag-gag interactions in living cells. Vol. 3, Viruses. 2011. p. 770–93.
37. Fochi S, Mutascio S, Bertazzoni U, Zipeto D, Romanelli MG. HTLV deregulation of the NF- κ B pathway: An update on tax and antisense proteins role. Vol. 9, Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2018.
38. Ma G, Yasunaga J ichirou, Matsuoka M. Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. Vol. 13, Retrovirology. BioMed Central Ltd.; 2016.
39. Tanaka A, Takahashi C, Yamaoka S, Nosaka T, Maki M, Hatanaka M. Oncogenic transformation by the tax gene of human T-cell leukemia virus type I in vitro (tax function/viral oncogene/transcriptional activator). Vol. 87, Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1990.
40. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica. Vol. 109, Actas dermo-sifiliograficas. 2018. p. 399–407.
41. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. Vol. 218, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2021.
42. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Vol. 1, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2015.
43. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep 5;24(39):6058–68.
44. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso P V., Vidy-Roche A, et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. Vol. 8, Viruses. MDPI AG; 2016.

45. Catalan B, Proietti AB, Proietti F. HTLV-I/II PREVALENCE IN BRAZILIAN BLOOD DONORS 927. 2005.
46. dos Santos JI LM, Delière-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, Ferreira Júnior OC, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;
47. Mello MAG, Da Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Regina Da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: A neglected condition despite the high prevalence. *Virol J*. 2014 Feb 13;11(1).
48. Bittencourt A, Dourado I, Bastos P, Santos M, Valadão E, Alcantara L, et al. Bittencourt A Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 2001;26.
49. Costa CA da, Furtado KCYO, Ferreira L de SC, Almeida D de S, Linhares A da C, Ishak R, et al. Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6).
50. Yonemoto N, Suzuki S, Sekizawa A, Hoshi S, Sagara Y, Itahashi K. Implementation of nationwide screening of pregnant women for HTLV-1 infection in Japan: Analysis of a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 Jul 22;20(1).