



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

MARIANA HELONEIDA BORGES GAMA

**RESPOSTA IMUNE HUMORAL INDUZIDA PELAS VACINAS DE SARS-CoV-
2 EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2025

MARIANA HELONEIDA BORGES GAMA

RESPOSTA IMUNE HUMORAL INDUZIDA PELAS VACINAS DE SARS-CoV-2 EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa III.

Orientadora: Dra. Luana Leandro Gois

Coorientadora: Ms. Greice Carolina Santos da Silva

SALVADOR

2025

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre comigo, guiando meus passos e sendo meu sustento nos piores momentos.

À minha família, por todo amor, compreensão, incentivo e apoio incondicional. Aos meus pais e avós, que sempre acreditaram em mim e me ensinaram a importância do esforço e dedicação.

Aos meus amigos, que tornaram essa trajetória mais leve e alegre.

À minha orientadora e coorientadora, por toda paciência, dedicação e orientação durante todo desenvolvimento deste trabalho.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), por todo conhecimento, estrutura e oportunidade de aprendizado ofertada.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 levantou questionamentos sobre a imunogenicidade vacinal em indivíduos com infecções virais crônicas, como o HTLV-1, vírus que induz alterações na regulação do sistema imune e pode impactar a resposta vacinal. A compreensão dessa interação é essencial para aprimorar estratégias de imunização em populações negligenciadas, especialmente em áreas endêmicas como a Bahia. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, analítico e observacional realizado com indivíduos HTLV-1 positivos acompanhados em ambulatório de referência e controles saudáveis. Após a conclusão do esquema vacinal contra o SARS-CoV-2, foram coletadas amostras de soro para quantificação de anticorpos IgG e anticorpos neutralizantes contra o vírus, utilizando testes sorológicos padronizados. A carga proviral foi determinada por PCR quantitativo, e os participantes infectados foram classificados clinicamente como assintomáticos, HAM/TSP definido, provável ou possível. As análises estatísticas incluíram testes de Mann-Whitney e correlação de Spearman, com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram analisados 27 indivíduos infectados pelo HTLV-1 e 25 controles saudáveis. Os títulos médios de anticorpos IgG foram semelhantes entre os grupos (957,1 vs. 1.025; $p = 0,8$), enquanto os níveis de anticorpos neutralizantes foram significativamente maiores entre os infectados (603,5 vs. 215,3; $p = 0,0005$). Não houve correlação entre carga proviral e títulos de anticorpos, nem diferença significativa entre as classificações clínicas da infecção. **Conclusão:** Apesar da imunomodulação associada ao HTLV-1, a vacinação contra o SARS-CoV-2 foi capaz de induzir resposta humoral eficaz, com manutenção ou elevação dos títulos de anticorpos neutralizantes. Esses achados reforçam a importância da imunização em indivíduos com infecção pelo HTLV-1 e contribuem para a compreensão da imunogenicidade vacinal em populações negligenciadas.

Palavras-chave: HTLV-1; Vacinas contra a COVID-19; SARS-CoV-2; Resposta Imunológica; Anticorpos Neutralizantes.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic raised questions about vaccine immunogenicity in individuals with chronic viral infections such as HTLV-1, a virus that induces immune regulation alterations and may impact vaccine response. Understanding this interaction is essential to improve immunization strategies in neglected populations, especially in endemic areas such as Bahia. **Method:** This was a cross-sectional, analytical, and observational study conducted with HTLV-1–positive individuals followed at a reference outpatient clinic and healthy controls. After completing the SARS-CoV-2 vaccination schedule, serum samples were collected to quantify specific IgG antibodies and neutralizing antibodies against the virus using standardized serological tests. Proviral load was determined by quantitative PCR, and infected participants were clinically classified as asymptomatic, definite, probable, or possible HAM/TSP. Statistical analyses included Mann–Whitney tests and Spearman correlation, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** A total of 27 HTLV-1–infected individuals and 25 healthy controls were analyzed. Mean IgG antibody titers were similar between groups (957.1 vs. 1,025; $p = 0.8$), while neutralizing antibody levels were significantly higher among infected individuals (603.5 vs. 215.3; $p = 0.0005$). No correlation was found between antibody titers and proviral load, nor between antibody levels and clinical classification. **Conclusion:** Despite the immunomodulation associated with HTLV-1 infection, vaccination against SARS-CoV-2 was able to induce an effective humoral response, with maintenance or elevation of neutralizing antibody titers. These findings reinforce the importance of vaccination in individuals with HTLV-1 infection and contribute to the understanding of vaccine immunogenicity in neglected populations.

Keywords: HTLV-I; COVID-19 Vaccines; SARS-CoV-2; Immune Response; Neutralizing Antibodies.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO.....	8
2.1 Geral	8
2.2 Específicos.....	8
3. RACIONAL TEÓRICO.....	9
4. METODOLOGIA.....	17
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	33
APÊNDICE B - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	36

1. INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença respiratória aguda grave, causou uma pandemia importante em 2020. O SARS-CoV-2, agente da Covid-19, é caracterizado por ter muitos aspectos desconhecidos e ter se espalhado rapidamente em todo o mundo, além de causar manifestações clínicas distintas nos indivíduos, podendo variar entre sintomas leves e dificuldade respiratória grave que necessita de ventilação mecânica [1]. As vacinas contra COVID-19 utilizadas no Brasil que receberam autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e suas respectivas taxas globais de eficácia foram: CoronaVac 62,3%, ChAdOx1 81%, BNT162b2 95% e Janssen com 66,9 [2].

Na evolução da infecção pelo SARS-CoV-2, é observada a indução de anticorpos IgG e neutralizantes, que desempenham papel importante no processo de eliminação do vírus, promovendo memória imunológica e potencial [3]. Isso pode ser visualizado em indivíduos vacinados com BNT162b2, ChAdOx1, CoronaVac e Janssen, visto que esses imunizantes demonstraram alta produção de anticorpos IgG e neutralizantes em ensaios clínicos prévios [2]. Estudos apresentaram, através da quantificação de anticorpos, que a vacinação é capaz de induzir memória, protegendo os pacientes vacinados em relação a indivíduos não vacinados, ratificando a relevância da imunização em suprimir o patógeno e conferindo rapidez na resposta em casos de reinfeção [4] [5]. No entanto, é observada uma redução nos níveis desses anticorpos pelo menos onze meses após a infecção por SARS-CoV-2 [3] [6].

Durante a pandemia, estudos investigaram se pacientes com doenças crônicas subjacentes tinham maior predisposição à infecção por Covid-19 e se isso poderia ter relação com a taxa de mortalidade [7]. Entre as possíveis comorbidades, infecções virais crônicas têm o potencial de aumentar as complicações da Covid-19, como por exemplo pelo HTLV-1 [7] [8]. Contudo, estudos avaliando a quantificação de anticorpos após a vacinação por SARS-CoV-2 em indivíduos acometidos por HTLV-1 ainda são escassos, sobretudo em populações cuja prevalência de tal doença é alta, como no estado da Bahia que apresentou 4.519 casos de HTLV notificados no SINAN, no período de 2014 a 2022, e 422 notificações em 2023 até o mês de novembro [9].

O HTLV-1 é considerado endêmico na América do Sul, e pode acarretar o desenvolvimento de diversas doenças, sendo duas consideradas mais graves e prevalentes: a leucemia de células T do adulto (ATLL) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) ^[10]. Em um cenário global, pelo menos 20 milhões de pessoas convivem com o HTLV-1, e mesmo os portadores assintomáticos do vírus possuem funções imunológicas deficitárias ^[11], visto que provoca imunomodulação que torna os pacientes mais suscetíveis a desenvolverem algumas doenças infecciosas, como estrogiloidíase disseminada e tuberculose ^[8], além induzir a proliferação espontânea de linfócitos, o que pode tornar as pessoas que convivem com o HTLV-1 mais vulneráveis à complicações adversas ^[11].

Inicialmente, relatórios divulgados em 2020 demonstraram que pessoas infectadas por HTLV-1 desenvolviam Covid-19 de forma semelhante a indivíduos saudáveis ^[8], entretanto, a resposta desses pacientes frente à vacinação contra o SARS-CoV-2 ainda não foi estudada ^[8]. Para isso, é necessário compreender como o sistema imunológico de pessoas com HTLV-1 se comporta após a vacina para SARS-CoV-2, visto que, diferente de outras doenças virais crônicas, o HTLV-1 é subnotificado na literatura ^[8], sendo necessária uma maior descrição da interação entre HTLV-1 e SARS-CoV-2. Com isso, observa-se que em relação à discussão do diagnóstico prévio de HTLV-1 e sua conexão com a virose aguda em questão, há uma defasagem no meio científico, sendo importante entender as interações imunológicas entre essas infecções, para que haja uma análise estruturada da repercussão provocada por essa coinfeção.

2. OBJETIVO

2.1 Geral

Investigar a resposta imune humoral induzida pela vacinação contra SARS-CoV-2 em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

2.2 Específicos

- Quantificar os títulos de anticorpos induzidos pela vacina contra SARS-CoV-2 em indivíduos infectados por HTLV-1 e não infectados;
- Quantificar os títulos de anticorpos neutralizantes em indivíduos infectados por HTLV-1 e não infectados;
- Comparar os títulos de anticorpos entre indivíduos infectados com HTLV-1 assintomáticos e com HAM/TSP.

3. RACIONAL TEÓRICO

3.1 Fisiopatologia do HTLV-1

O vírus linfotrópico humano tipo 1 é pertencente à família Retroviridae e ao gênero Deltaretrovirus ^[12]. Esse retrovírus é um agente etiológico que tem associação estabelecida com pelo menos 16 manifestações clínicas como: distúrbio neurológico e progressivo (mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), Artropatia associada ao HTLV-1 (DIH), uveíte associada ao HTLV-1, além do aumento de severidade em casos que envolvem coinfeção com agentes como *Strongyloides*, *stercoralis* e *Mycobacterium tuberculosis* ^[10] ^[13].

Mundialmente, o continente africano é considerado a maior área endêmica para o retrovírus oncogênico HTLV-1, com uma estimativa de dois a cinco milhões de indivíduos infectados ^[14]. No contexto do Brasil, estima-se que cerca de 800 mil pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1, sendo que a maior prevalência está voltada para mulheres negras e pardas, com menor escolaridade e idade mais avançada, devido a probabilidade elevada de adquirir o vírus ao longo do tempo ^[15]. Na Bahia, o HTLV-1 consta como uma doença de notificação compulsória por ter alta incidência no território, sendo que no período de 2012-2018 foi notificado uma média de mais de 1 caso por dia ^[13].

O HTLV-1 é um vírus envelopado que possui duas fitas de ssRNA+ como genoma e interage com os receptores HSPG e NRP-1 para iniciar o processo de infecção e formação do complexo de tropismo viral que, após combinação com GLUT1, ocorre a fusão do envelope viral com a membrana plasmática do hospedeiro infectado, internalizando, desse modo, o genoma do vírus dentro do citoplasma celular ^[8]. Posteriormente, inicia-se o processo de transcrição reversa, no qual as duas fitas de ssRNA+ são convertidas em DNA complementar (cDNA). Esse DNA viral resultante é levado ao núcleo da célula e integrado ao DNA celular através da ação da proteína integrase, formando um provírus que pode ser traduzido em proteínas virais para a produção de novos vírions que irão produzir novas partículas virais por intermédio do processo denominado de brotamento, alcançando parte da membrana plasmática do hospedeiro e, assim, organizando o envelope viral ^[8].

O HTLV-1 é oncogênico e possui proteínas regulatórias que são capazes de promover imunomodulação no hospedeiro pelas vias de sinalização celular e em pontos de controle do ciclo das células, além de induzir proliferação clonal [7]. O gene viral Tax é capaz de codificar uma proteína responsável pela ativação transcricional do 5'LTR do HTLV-1, sendo considerada importante precursora da patogênese viral, pois estimula a proliferação de linfócitos infectados, inibindo a apoptose. O gene HTLV-1 basic leucine zipper (HBZ), transcreve-se no sentido contrário de outros genes virais, cuja resposta é a produção de dois transcritos: HBZ-SI e HBZ, nos quais verificou-se que a proteína codificada por eles, inibe a transativação mediada pela Tax e torna o mRNA mediador da proliferação dos linfócitos T infectados. Diferentemente da proteína Tax, a proteína HBZ não é alvo dos linfócitos T CD8+, por isso, a expressão dessa proteína não compromete a sobrevivência da célula infectada, sendo que o HBZ é mais expresso em células de portadores assintomáticos, pacientes com HAM/TSP e ATL [16].

O vírus HTLV mantém-se como hospedeiro a longo prazo nas principais células infectadas como linfócitos B, células dendríticas e monócitos e apresenta tropismo preferencial por linfócitos T CD4+ [16]. Além disso, possui mecanismos de limitação da replicação através do controle da sua expressão genética viral, sendo caracterizado como uma forma de evasão robusta para desviar-se da vigilância imunológica do hospedeiro [12].

Acerca das vias de disseminação, o HTLV-1 tem fundamentalmente três vias de disseminação: 1) vertical, que acontece de mãe para filho, por amamentação ou momento do parto; 2) horizontal, que ocorre por via sexual; 3) parenteral, causada por transfusão de sangue e produtos contaminados [17]. A principal via de transmissão em áreas endêmicas é pelo aleitamento materno, enquanto a contaminação por via intrauterina ou durante o parto representa menos 5% dos dados sobre a transmissão. Os marcadores na avaliação da transmissão materna são os altos níveis de linfócitos infectados e a expressão da Tax, pois ativa o processo de transcrição viral e atua na replicação do vírus e transformação dos linfócitos T CD4+. Portanto, a Tax é o meio de ativação que expressa o HTLV-1 nos linfócitos do leite materno, provocando a transmissão mãe-filho. [18]

Considerando a capacidade do HTLV-1 de integrar-se no genoma do hospedeiro, as células infectadas passam a carregar seu provírus. Desse modo, indivíduos infectados possuem poucas partículas virais circulantes, por isso, a quantificação da carga proviral é o método mais eficaz para realizar a medida da integração viral nas células hospedeiras, sendo um importante marcador da replicação viral. Portanto, a determinação dessa carga é fundamental para o entendimento da patogênese do HTLV-1 e das doenças associadas, além de ser importante para avaliação e evolução clínica dos pacientes, visto que indivíduos com diagnóstico de HTLV-1 possuem maior risco de desenvolver doenças relacionadas ao vírus como ATLL e HAM/TSP. Ademais, a alta carga proviral de HTLV-1 em células sanguíneas periféricas tem sido associada com risco maior do desenvolvimento de doenças neurológicas. ^[18]

3.2 HAM/TSP:

A mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) é uma mielopatia de caráter neurodegenerativo que provoca surgimento de um processo inflamatório crônico no sistema nervoso central (SNC), levando a um comprometimento motor ^[19]. A doença cursa com espasticidade progressiva e fraqueza das extremidades inferiores, além de outras alterações como perda do controle da bexiga e distúrbios sensoriais, sendo que o desenvolvimento da paraparesia espástica tropical está relacionado com o tempo da infecção no indivíduo e à carga proviral ^[17].

O envolvimento bilateral dos tratos piramidais e distúrbios esfinterianos são parte da fisiopatologia da HAM/TSP ^[20], e, apesar do desenvolvimento dessa doença em pacientes infectados pelo HTLV-1 seja pequeno, quando instalada insidiosamente, pode promover sintomas debilitantes como diminuição gradual da força muscular dos membros inferiores, dor lombar, parestesia em pernas e pés, urgência miccional, incontinência ou retenção urinária, constipação intestinal e diminuição da libido ^[21]. Estudos prévios demonstraram que há uma elevada produção de interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) na população celular que expressa Tax em pacientes com HAM/TSP. Estes resultados indicam que a resposta Th1 das células infectadas pelo retrovírus está aumentada nos pacientes com HAM/TSP, sobretudo no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nas lesões da medula espinal ^[20].

Após análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com HAM/TSP, observado aumento das citocinas IFN- γ e TNF- α , (IL)-1 β , IL-2, IL-6 e estimulação de colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF) [22]. A mielite crônica é a principal característica neuropatológica de HAM/TSP, afetando sobretudo a região torácica inferior com infiltrado perivascular e infiltração parenquimatosa de células mononucleadas [20]. Estudos prévios demonstraram, através de análise histopatológica, que os infiltrados celulares em lesões ativas na medula espinhal são compostos substancialmente pelas células T CD4+ e macrófagos, além de ter expressão viral presente manifestado pelo achado de mRNAs codificadores da Tax. Já em fases posteriores da doença, as lesões são marcadas pela infiltração de células T CD8+ citotóxicas (CTLs) e baixa expressão viral, sendo assim, a inflamação associada à resposta antiviral de CTLs de HTLV-1 para combater as células infectadas acaba por propiciar dano neuronal colateral [19].

Além disso, altos níveis de quimiocinas pró-inflamatórias relacionadas a resposta Th1, como CXCL9 e CXCL10 têm sido identificadas no soro e LCR de indivíduos com doenças autoimunes e inflamatórias, demonstrando que existe clara função destas moléculas na fisiopatologia de HAM/TSP. Estas quimiocinas atuam recrutando células inflamatórias e infectadas para o SNC, sendo que há evidências de que os biomarcadores da inflamação pois sugerem fortemente lesão neuronal. CXCL9 e CXCL10 se relacionam com a carga proviral do HTLV-1 em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e com a velocidade de progressão da HAM/TSP, visto que foram vistas altas concentrações de CXCL9 e CXCL10 no soro de pacientes com a doença em comparação com portadores assintomáticos e controles sadios. Ademais, pacientes com HAM/TSP apresentam outras quimiocinas inflamatórias no LCR, incluindo CCL2, CCL3, CCL4, CCL17, CXCL5, CXCL10 e CXCL11, além de uma maior frequência de células T Tax+CD4+ expressando CXCR3 no sangue periférico [19, 23].

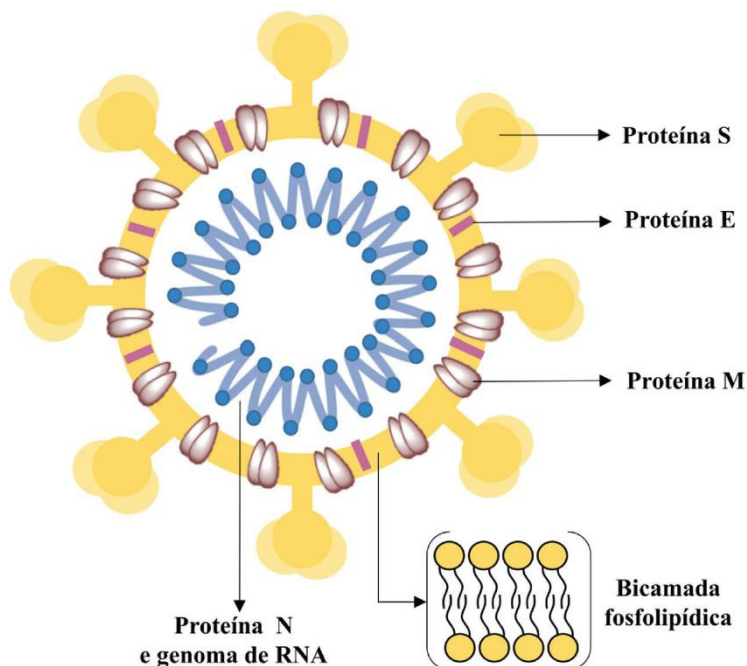
3.3 Fisiopatologia da Covid-19 e Mecanismo de Ação das Vacinas

A Covid-19 é considerada uma infecção respiratória aguda provocada pelo SARS-CoV-2, sendo um vírus classificado como potencialmente grave, com capacidade de transmissão elevada e de distribuição global. Inicialmente foi

descoberto em amostras de lavado broncoalveolar de pacientes com pneumonia na cidade Wuhan, China em dezembro de 2019, sendo um vírus pertencente à família Coronaviridae e o sétimo coronavírus a infectar a espécie humana [24]. O SARS-CoV-2 tem como formas de transmissão o contato direto com uma pessoa infectada, gotículas e aerossol, ou seja, a infecção acontece através da exposição a fluidos respiratórios, sendo que os pacientes infectados podem ser assintomáticos ou apresentar um quadro clínico amplo envolvendo febre, tosse seca, cefaleia, fadiga, anosmia, disgeusia, garganta inflamada, coriza e alterações intestinais como diarreia. [24,25,26]

Dentre as estruturas encontradas na superfície das partículas virais do SARS-CoV-2 estão a proteína Spike (S), membrana (M), envelope (E) e o nucleocapsídeo (N), e dentre as proteínas acessórias há a hemaglutinina esterase cuja função está voltada para entrada e ancoragem dos microrganismos o hospedeiro (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura celular do SARS-CoV-2.



Fonte: A Química Dos Saneantes Em Tempos De Covid-19: Você Sabe Como Isso Funciona? (2020)

O SARS-CoV-2 utiliza como receptor de entrada na célula um conversor enzima de angiotensina tipo 2 (ECA-2), molécula encontrada em pneumócitos tipo II do

alvéolo pulmonar, células epiteliais estratigráficas do esôfago, enterócitos absorptivos do íleo e cólon, glóbulos, células miocárdicas, células epiteliais tubulares proximais renais e células uroteliais da bexiga que integra o sistema renina-angiotensina e interage com a proteína Spike envolvendo o patógeno [25]. A proteína Spike possui as subunidades S1 e S2, sendo que a primeira se liga ao receptor do hospedeiro quando a estabilidade da Spike é rompida, há ligação entre a subunidade S2 e a ECA-2 que permite união da membrana do vírus à membrana celular do hospedeiro através de endocitose. Com isso, as partículas virais liberam RNA que se associa ao DNA do vírus dando início à replicação. Tal afinidade com a ECA-2 confere o alto poder de contágio observado pelo SARS-CoV-2 [27,28].

Em relação à imunização contra a Covid-19, a pandemia da doença que iniciou em 2019 implicou na corrida do desenvolvimento de vacinas globalmente, visto que se tornou um desafio na área da saúde, pela alta taxa de transmissão viral e letalidade significativa [20]. Algumas vacinas foram licenciadas para uso com caráter emergencial no Brasil a partir de janeiro de 2021, demonstrando segurança e eficácia nos estudos clínicos feitos previamente, passando por protocolos rígidos e avaliação por especialistas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As vacinas contra o SARS-CoV-2 reduzem o risco de gravidade da doença, e sua composição inclui a proteína Spike que, induz produção de anticorpos. Em contexto mundial, no ano de 2020 havia 23 vacinas em fase de testes, porém no Brasil quatro foram de fato aprovadas para utilização emergencial: AstraZeneca, CoronaVac, Pfizer e Janssen [29,30,31].

Diante da afirmação de que as vacinas são capazes de proteger a população e importantes ferramentas para o enfrentamento de diversas doenças [32,33], existem diversos tipos de tecnologias distintas que são utilizadas para formulação de vacinas, como as baseadas em vírus e proteínas, ácido nucleico (DNA e RNA), vetor viral, partículas semelhantes a vírus entre outras. Apesar dos diferentes mecanismos tecnológicos empregados para formulação das vacinas, no caso do SARS-CoV-2 todas estão relacionadas a inativação da proteína S [29]. Estudos recentes realizados pela Fiocruz de Minas Gerais demonstraram que em relação à resposta dos indivíduos perante a vacinação é eficaz, uma vez que mostrou redução nos casos de Covid-19 entre os vacinados,

apesar de também ter explicitado a necessidade da dose de reforço já que há uma queda no número de anticorpos após um determinado tempo [34].

3.4 Correlação entre Covid-19 e HTLV-1

Em relação a patogênese das infecções por SARS-CoV-2 e HTLV-1, ambas causam resposta imune exacerbada, e, embora indivíduos infectados por HTLV-1 tenham graus com variação significativa de inflamação e desregulação do sistema imune, ainda não existem dados significativos e disponíveis acerca da interação entre as duas patologias, sobretudo para concluir que pacientes infectados pelo HTLV-1 podem ser ou não mais vulneráveis ao desenvolvimento de Covid-19 grave em relação à população geral [1]. Com isso, entende-se que o mecanismo da vacinação contra o SARS-CoV-2 em pessoas com HTLV ainda não está esclarecido [11].

Um estudo prévio realizado no nordeste do Irã demonstrou que houve uma diferença significativa na resposta imune humoral às vacinas contra o SARS-CoV-2 entre os grupos de indivíduos com e sem infecção por HTLV-1 com redução nas taxas de anticorpos IgG anti-N, anti-S, anti-RBD e neutralizantes. Entretanto, ainda não há na literatura uma quantidade de estudos que evidenciem o impacto da infecção de Covid-19 em pessoas com HTLV mesmo com a ocorrência da pandemia que assolou o mundo no ano de 2020. Em tese, o controle eficaz contra o SARS-CoV-2 depende de uma resposta adaptativa robusta e precoce, logo, pessoas com doenças subjacentes que suprimem o sistema imunológico de alguma forma não conseguem desenvolver a resposta rápida e competente necessária, por isso, a vacinação é o meio mais efetivo que visa promover proteção à doença respiratória aguda grave em questão [7] [11].

Todavia, também é subnotificado se portadores de HTLV-1 são capazes de desenvolver imunidade humoral suficiente após a vacinação contra o SARS-CoV-2, a fim de que haja resposta robusta contra uma possível infecção. Um estudo prévio realizado no Japão avaliou que a infecção por HTLV-1 influenciou negativamente os títulos de IgG após a vacinação, contudo, faz-se necessário e a aplicação de estudos mais amplos para que haja mais evidências sobre o tema [7].

Sabe-se previamente que pessoas com HTLV tendem a apresentar ocorrência maior de coinfeções com outros agentes infecciosos, dentre eles os vírus, que pode cursar com mau prognóstico da doença devido a incapacidade da resposta imune. No entanto, além da falta de conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e moleculares da interação das duas doenças em questão, também não se sabe o impacto causado pela Covid-19 em indivíduos que vivem com HTLV-1, porém com conhecimentos prévios pode-se conjecturar que pessoas com HTLV têm maior risco de desenvolver Covid-19 letal ^[35]. Desse modo, diante da ausência de mais estudos sobre a coinfeção SARS-CoV-2 e HTLV-1 e sobre a resposta imune humoral induzida pelas vacinas em indivíduos infectados pelo vírus linfotrópico T humano tipo 1, o presente estudo visa esclarecer tal temática.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Este é um estudo prospectivo de corte transversal de pacientes com HTLV-1.

4.2 População do estudo

Foram recrutados indivíduos com HTLV-1 acompanhados pelo Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Incluiu-se, no período de março a dezembro de 2022, indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV por ELISA e Western Blot, vacinação para Covid-19, acima de 18 anos e de ambos os sexos. Em contrapartida, excluiu-se indivíduos com outras infecções virais crônicas como HIV, HBV e HCV. Os pacientes com HTLV foram categorizados quanto ao diagnóstico de HAM/TSP de acordo com classificação de Castro-costa: HAM definido (apresenta paraparesia espástica progressiva com prejuízo da marcha, podendo haver sintomas sensoriais e/ou esfinterianos sutis. Confirmação de HTLV-1 no soro e/ou LCR por Western blot ou PCR e exclusão de outras doenças semelhantes); HAM provável (manifesta quadro clínico mais sutil, como espasticidade ou hiperreflexia isoladas nos membros inferiores, ou disfunção vesical. Confirmação laboratorial de HTLV- e exclusão de outras doenças semelhantes); e HAM possível (apresentação clínica compatível completa ou incompleta e confirmação de HTLV-1, mas sem exclusão de outras possíveis causas) [36]. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A) foi obtido de todos os participantes inscritos e o conselho institucional de pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) aprovou este estudo (CAAE: 4.244.483) (Apêndice B).

Para o grupo controle, utilizou-se amostras de indivíduos incluídos no projeto de corte transversal intitulado “Caracterização da resposta Citotóxica aos Epítomos de Variantes do SARS-CoV-2 em Indivíduos Vacinados” desenvolvido na FioCruz Bahia e SENAI CIMATEC no Laboratório de Diagnóstico Automatizado, sendo que a coleta de indivíduos saudáveis aconteceu entre março e maio de 2022. Assim, para critérios de inclusão, utilizou-se 35 indivíduos vacinados contra Covid-19 com esquema completo e 25 indivíduos que receberam o primeiro

reforço vacinal, e posteriormente recrutados novamente após recebimento do segundo reforço.

4.3 Coleta do plasma

Amostras de sangue dos indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1 vacinados contra a Covid-19 foram obtidas por meio da coleta de sangue em tubos de heparina. As amostras de sangue passaram por centrifugação a 1800 rpm por 7 minutos para que o plasma fosse isolado, e posteriormente armazenado a -70°C até a realização da quantificação de anticorpos.

4.4 Detecção de Anticorpos IgG-SPIKE

Inicialmente, as placas de ELISA passaram por processo de sensibilização com $1\mu\text{g/mL}$ de solução PBS 1x com pH entre 7,0 e 7,2 e revestidas com 50uL de proteína S recombinante e posteriormente incubadas a 4°C durante a noite. As placas foram lavadas três vezes e bloqueadas com PBS contendo 3% de leite desnatado por uma hora. As amostras de soro passaram por diluição na proporção de 1:10 até 1:20.480 em PBS com 1% de leite desnatado e aplicadas nas placas revestidas com antígeno SARS-CoV-2, incubando por 2 horas a temperatura ambiente. Após três lavagens, inseriu-se um anticorpo secundário anti-IgG humano conjugado com peroxidase (diluído a 1:5000 em PBS com 1% de leite desnatado) e incubado por uma hora, em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se substrato 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina (Scienco, Lages, SC, Brasil) e a reação foi interrompida com ácido fosfórico 1M após dois minutos. A absorvância foi medida a 450 nm usando um leitor de microplacas, e os resultados expressos como densidade óptica (DO). Por fim, calculou-se os valores de corte (0,1) com base na média de absorvância a 450 nm de soros negativos mais duas vezes o desvio padrão desses valores.

4.5 Anticorpos Neutralizantes

A quantificação dos anticorpos neutralizantes ocorreu através de ELISA de competição utilizando kit de anticorpos neutralizantes SARS-CoV-2 (Elabscience). A placa estava pré revestida com proteína ECA2 adicionando 50uL de cada amostra diluída de indivíduos vacinados (diluições de 1:10 a 1:20.480), seguidos por 50uL de solução contendo fragmento RBD SARS-CoV-2 conjugado com HRP (HR-RBD). Posteriormente, a placa foi incubada por 60

minutos a 37°C, e, após três etapas de lavagem, 90uL do reagente substrato foi inserido e a placa incubada por 3 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 50uL de solução de parada para leitura subsequente. A DO de cada poço da placa passou por medição com um leitor de microplacas ajustado para 450nm, sendo que a DO do controle negativo foi utilizada para calcular a taxa de inibição, enquanto a DO do controle positivo para verificar a validade dos resultados. Considerou-se uma inibição > igual 20% como positiva, indicando a presença de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2, já uma inibição > igual 20% considerada negativa, sinalizando ausência desses anticorpos.

4.6 Análise estatística

A análise de dados ocorrerá pelo software GraphPad Prism (v5.0, La Jolla, CA, EUA). Os dados serão apresentados através de média ou mediana, acompanhados de desvio padrão ou intervalo interquartil, sendo que os títulos de anticorpos IgG e neutralizantes serão representados em títulos médios geométricos (GMT) e em escala logarítmica (\log_{10}). As diferenças nas medianas dos títulos dos anticorpos entre dois grupos será avaliado por Mann-Whitney ou Teste T e a diferença entre três grupos observada através do Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn ou ANOVA. As análises de correlação entre os títulos de anticorpos e a carga proviral serão realizadas através do teste de correlação de Pearson ou Spearman. Os dados serão considerados significantes quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

A população do estudo foi composta por 52 indivíduos, sendo 27 pertencentes ao grupo HTLV e 25 ao grupo controle saudável. A mediana da idade foi inferior no grupo HTLV (58 anos; IQR: 37–84) em comparação ao grupo controle saudável (62 anos; IQR: 60–64,5) ($p = 0,0667$). Quanto à distribuição por sexo, a maioria dos participantes em ambos os grupos era do sexo feminino, representando 81,5% no grupo HTLV e 68,0% no grupo controle saudável ($p = 0,2620$). Em relação à variável cor, houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,0001$). No grupo HTLV, a maioria dos indivíduos se declarou preto (48,2%), enquanto no grupo controle saudável, a maior parte se declarou branco (52,0%). A infecção prévia por COVID-19 também apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0096$), sendo mais frequente no grupo controle saudável (48,0%) em comparação ao grupo HTLV (14,8%). Por fim, a mediana da carga proviral dos indivíduos infectados pelo HTLV assintomáticos foi menor (15.255 cópias/ 1×10^6 PBMC, IQR: 10248–25925) em comparação aos indivíduos infectados pelo HTLV com HAM/TSP (26.000 cópias/ 1×10^6 PBMC, IQR 19138–63782) ($p = 0,0281$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico dos pacientes dos grupos HTLV e controle saudável.

	HTLV assintomático (n=15)	HAM/TSP (n=12)	Controle saudável (n=25)	p- valor
Idade , mediana (IQR)	58 (36-64)	62,5 (41,2-64,7)	62 (60-64,5)	0,1312 ¹
Sexo , n (%)				0,1506 ²
Feminino	14 (93,3)	8 (66,7)	17 (68,0)	
Masculino	1 (6,7)	4 (33,3)	8 (32,0)	
Cor , n (%)				0,0005 ²
Preto	8 (53,4)	5 (41,7)	1 (4,0)	
Pardo	5 (33,3)	7 (58,3)	11 (44,0)	
Branco	2 (13,3)	0 (0,0)	13 (52,0)	

(continua)

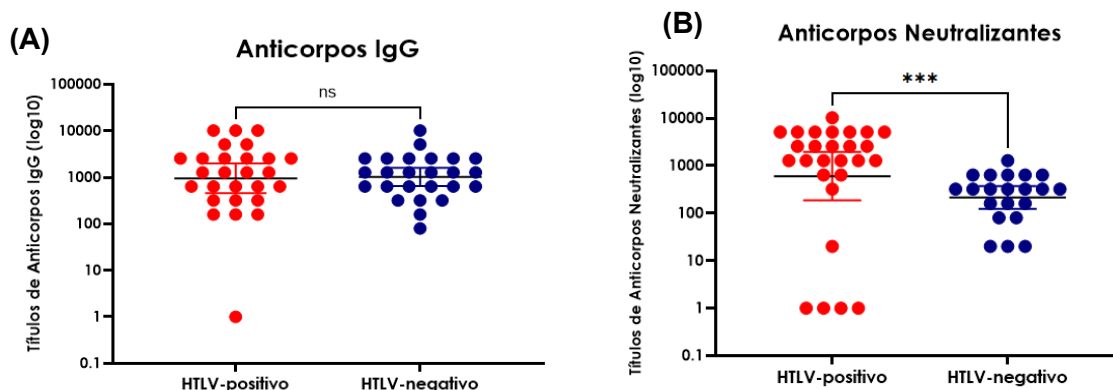
	HTLV assintomático (n=15)	HAM/TSP (n=12)	Controle saudável (n=25)	p- valor
Covid-19, n (%)				0,0167 ²
Positivo	13 (86,7)	10 (83,3)	12 (48,0)	
Negativo	2 (13,3)	2 (16,7)	13 (52,0)	
Carga Proviral, mediana (IQR)	15255 (10248- 25925)	26000 (19138- 63782)	-	0,0281 ³

¹Kruskall-wallis ²Qui-quadrado ³Mann-whitney

Fonte: elaborado pelo autor(a).

Em relação aos anticorpos IgG, os títulos foram semelhantes entre os grupos ($p = 0,8$) sendo que o grupo controle saudável apresentou título médio geométrico (GMT) de 1.025 (IC 95%=653,6-1609) e o grupo HTLV de 957,1 (IC 95%=459-1996) (Figura 2A). Já a análise dos anticorpos neutralizantes, o grupo HTLV apresentou GMT mais elevado (603,5 (IC 95%= 186,1-1957) em comparação ao grupo controle saudável (215,3 (IC 95%=124-373,9) ($p = 0,0005$) (Figura 2B).

Figura 2 - Títulos de anticorpos IgG (A) e anticorpos neutralizantes (B) em indivíduos HTLV-positivo e HTLV-negativo.

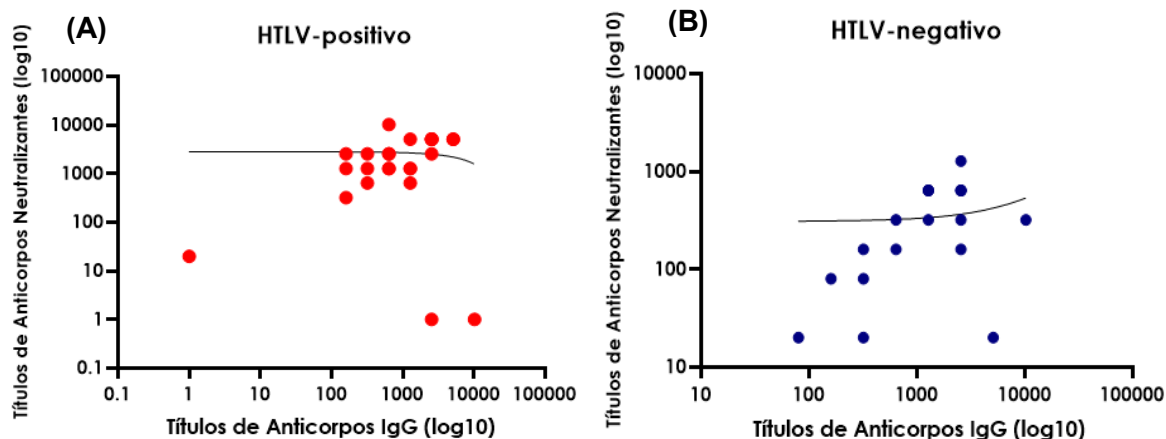


Fonte: elaborado pelo autor(a).

Posteriormente, foi realizada uma análise de correlação entre os anticorpos IgG e neutralizantes nos grupos HTLV e controle saudável. Em ambos os grupos não

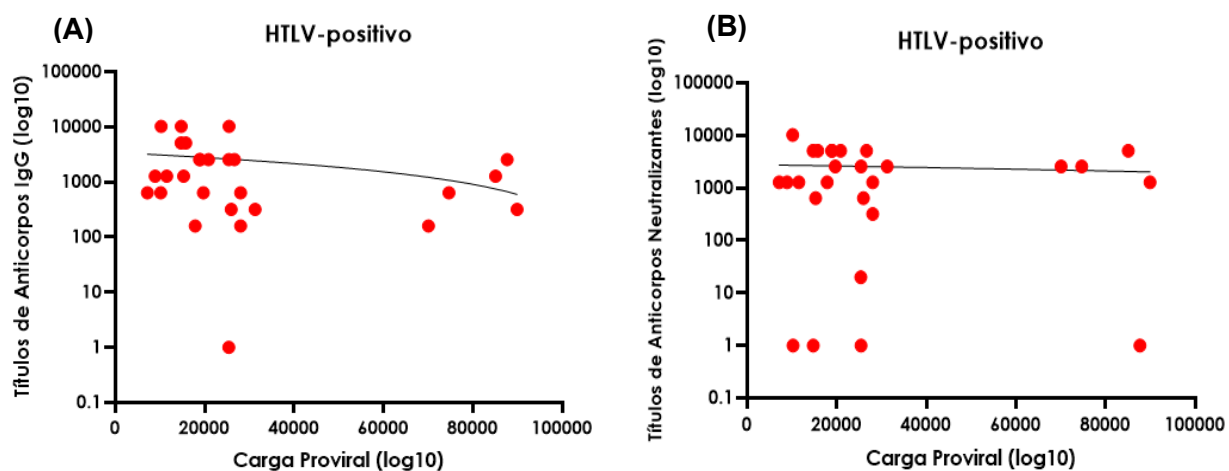
foram observadas correlações significativas entre os títulos dos anticorpos IgG e os anticorpos neutralizantes (HTLV: $r = -0,16$; $p = 0,44$; Controle saudável $r = 0,16$; $p = 0,44$) (Figura 3). Igualmente, não foram observadas correlações entre carga proviral e títulos de anticorpos IgG e anticorpos neutralizantes no grupo HTLV-positivo. (Figura 4)

Figura 3 - Correlação entre Anticorpos IgG e Anticorpos Neutralizantes no grupo HTLV-positivo (A) e no grupo HTLV-negativo (B).



Fonte: elaborado pelo autor(a).

Figura 4 - Correlação entre a carga proviral e IgG (A) e entre anticorpos neutralizantes (B).



Fonte: elaborado pelo autor (a)

Os indivíduos infectados pelo HTLV não apresentaram diferenças em relação aos títulos de anticorpos IgG ($p = 0,55$) e de anticorpos Neutralizantes ($p = 0,30$)

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentaram títulos de anticorpos IgG semelhantes aos controles saudáveis, porém níveis significativamente mais elevados de anticorpos neutralizantes, sugerindo resposta humoral preservada. Não houve correlação significativa entre os títulos de anticorpos e a carga proviral, nem diferença em relação aos perfis clínicos da infecção (assintomáticos, HAM/TSP provável, possível e definido). Esses achados indicam que a infecção pelo HTLV-1, apesar de seu impacto imunológico, não compromete a resposta humoral específica ao SARS-CoV-2 induzida pela vacinação contra o SARS-CoV-2.

Esses resultados contrastam parcialmente com os de Jafarzadeh *et al.* [7] que realizaram uma coorte retrospectiva no nordeste do Irã entre dezembro de 2021 e outubro de 2022. O estudo incluiu 86 indivíduos HTLV-1 positivos - 50 homens e 36 mulheres; média de idade $47,7 \pm 11,2$ anos, sendo 58 assintomáticos e 28 portadores de HAM/TSP - comparados a 90 controles pareados. A vacina mais comumente utilizada nos pacientes foi a Sinopharm, e a resposta humoral foi avaliada pelo menos 28 dias após a segunda ou terceira dose. Nesse estudo, observou-se redução significativa nos títulos de anticorpos e neutralizantes após vacinação contra SARS-CoV-2, sugerindo uma possível imunossupressão associada à infecção viral crônica. A discrepância entre os resultados pode ser atribuída a diferenças metodológicas, tipo de imunizante utilizado, características populacionais e particularidades imunogenéticas da amostra estudada.

A ausência de correlação entre carga proviral e títulos de anticorpos, assim como a ausência de diferenças entre as condições clínicas (assintomáticos e HAM/TSP), reforçam a hipótese de que a infecção pelo HTLV-1 e suas doenças associadas não se correlaciona diretamente na resposta humoral vacinal contra SARS-CoV-2. De acordo com Mohanty e Harhaj [12], o HTLV-1 promove evasão imunológica especialmente por meio da ação das proteínas virais Tax e HBZ que desregulam vias centrais da imunidade inata e adaptativa, afetando sobretudo a ativação de linfócitos T e células NK. Essa predileção por modular principalmente a imunidade celular pode explicar por que disfunções associadas ao HTLV-1 nem sempre se traduzem em prejuízo da resposta de células B induzida por vacinas, logo, embora a infecção permita alterações na persistência viral, é

plausível que a capacidade de induzir anticorpos específicos por vacinação permaneça relativamente preservada. Entretanto, até o momento ainda não existem estudos que tenham avaliado especificamente a resposta imune celular nesse contexto. Contudo, como analogia, em pacientes com HIV em uso de Terapia Antirretroviral (TARV) foi observado que a imunidade celular e humoral pós-vacinação pode ser reduzida em portadores com baixa contagem de linfócitos CD4 em comparação com os pacientes de alta contagem e controles saudáveis [37]. Esses achados sugerem que a extensão do impacto na imunossupressão viral crônica sobre a resposta vacinal pode variar conforme o vírus e contexto imunológico, reforçando a necessidade de estudos futuros que avaliem simultaneamente respostas celular e humoral em pessoas com HTLV-1.

Adicionalmente, Mahrokhian *et al.* [6] destacam que a produção adequada de anticorpos neutralizantes é um dos principais meios imunológicos de proteção contra COVID-19, o que ressalta a importância dos achados desse estudo. No contexto brasileiro, Carvalho *et al.* [11] já haviam sugerido, ainda que com base em poucos casos, que o HTLV-1 poderia potencialmente agravar a COVID-19 observando que indivíduos com HTLV-1 apresentaram formas graves da doença, incluindo hospitalização e ventilação mecânica, embora sem dados robustos sobre a resposta vacinal. Nossos resultados contribuem nesse ponto ao demonstrar que, mesmo em indivíduos com uma infecção viral crônica que promove alterações imunológicas, a vacinação foi capaz de induzir resposta humoral preservada. Já a análise imunológica conduzida por Puccioni-Sohler *et al.* [35] observou que, apesar da desregulação imune associada ao HTLV-1, não houve aumento da gravidade clínica da COVID-19 em indivíduos infectados, achado que pode ser interpretado em conjunto com nossos dados como indicativo de que a imunogenicidade vacinal pode contribuir para a manutenção da proteção clínica nesse grupo.

Além disso, Rosadas e Taylor [22] afirmam que indivíduos infectados pelo HTLV-1 estão mais suscetíveis a coinfeções devido à imunorregulação alterada, o que pode modificar o curso clínico de infecções virais e bacterianas. Considerando esse contexto, nossos achados mostram que embora o HTLV-1 esteja associado a maior vulnerabilidade a outras infecções, os indivíduos também podem

desenvolver resposta imunológica eficaz quando estimulados pela vacinação do COVID-19.

Nesse contexto, o presente trabalho contribui para a compreensão da imunogenicidade vacinal em indivíduos com infecção crônica por HTLV-1, especialmente em uma região endêmica como a Bahia. Ao evidenciar que a resposta humoral à vacina contra a COVID-19 é mantida nesse grupo, mesmo diante de possíveis alterações imunológicas, os dados reforçam a relevância da inclusão desses pacientes em políticas públicas de imunização, bem como em diretrizes de vigilância epidemiológica. Tal evidência é especialmente importante frente à escassez de estudos focados em populações negligenciadas com infecções virais persistentes.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O tamanho amostral reduzido limita a generalização dos resultados e impedem a análise da durabilidade da resposta imunológica ao longo do tempo. Além disso, o foco exclusivo na resposta humoral, sem avaliação da imunidade celular ou de citocinas inflamatórias, restringe a compreensão completa do perfil imune nos indivíduos vacinados. Fatores como comorbidades e tempo desde a última dose vacinal também não foram estratificados de forma aprofundada, o que pode influenciar a interpretação dos achados. Outro aspecto que pode ser relatado é o tipo de vacina anti-COVID-19 aplicada, já que diferentes imunizantes podem induzir respostas imunológicas de magnitude e perfil distintos, o que poderia influenciar os achados registrados na população estudada.

7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentaram resposta humoral eficaz à vacinação contra o SARS-CoV-2, com títulos de anticorpos IgG semelhantes ao controle saudável e níveis significativamente superiores de anticorpos neutralizantes. A ausência de correlação com carga proviral ou condição clínica sugere que a infecção, embora imunomoduladora, não compromete a produção de anticorpos. Esses achados sugerem que a infecção pelo HTLV-1 não interfere na imunogenicidade vacinal, evidenciando a eficácia da resposta humoral mesmo em indivíduos com possível disfunção imunológica associada ao vírus.

REFERÊNCIAS

1. Sajjadi, S., Hejazi, S., Ravanshad, S., Jafarzadeh Esfehiani, R. (2022). Human T-lymphotropic virus type 1 and novel coronavirus disease 2019, more complex than just a simple coinfection. Em *Gene* (vol. 834). <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146550>.
2. Butantan. Quais são as diferenças entre as vacinas contra covid-19 que estão sendo aplicadas no Brasil. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contra-covid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil>. Acesso em: 14 de novembro de 2024.
3. Pádua, A., Alvarelhão, J., Gama, M., Figueiredo, R., Alves, V. (2021). Imunidade à covid-19: Prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 em trabalhadores após a primeira vaga. *Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional*, 12. <https://doi.org/10.31252/rpso.03.08.2021>.
4. Horbach, I.S.; de Souza Azevedo, A.; Schwarcz, W.D.; Alves, N.d.S.; de Moura Dias, B.; Setatino, B.P.; da Cruz Moura, L.; de Souza, A.F.; Denani, C.B.; da Silva, S.A.; et al. Plaque reduction neutralization test (PRNT) accuracy in evaluating humoral immune response to SARS-CoV-2. *Diseases* 2024, 12, 29. <https://doi.org/10.3390/diseases12010029>.
5. Tessari, F. D., Girardi, B. A. (2023). Avaliação do desenvolvimento de anticorpos com potencial neutralizante para SARS-CoV-2 em indivíduos de uma cidade do meio-oeste catarinense. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 55(1). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202200075>.
6. Mahrokhian, S. H., Tostanoski, L. H., Vidal, S. J., Barouch, D. H. (2024). covid-19 vaccines: Immune correlates and clinical outcomes. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 20(1), 2324549. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2324549>.
7. Jafarzadeh Esfehiani, R., Vahidi, Z., Shariati, M., Mosavat, A., Shafaei, A., Shahi, M., Rafatpanah, H., Bidkhor, H. R., Boostani, R., Hedayati-Moghaddam, M. R. (2023). Immune response to covid-19 vaccines among people living with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection: a

- retrospective cohort study from Iran. *Journal of Neurovirology*. <https://doi.org/10.1007/s13365-023-01176-6>.
8. Kameda, T., Utsunomiya, A., Otsuka, N., Kubuki, Y., Uchida, T., Shide, K., Kamiunten, A., Nakano, N., Tokunaga, M., Miyazono, T., Ito, Y., Yonekura, K., Kawakita, T., Akizuki, K., Tahira, Y., Karasawa, M., Hidaka, T., Konagata, A., Taniguchi, N., Shimoda, K. (2024). Impaired humoral immunity following covid-19 vaccination in HTLV-1 carriers. *BMC Infectious Diseases*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09001-z>.
 9. Ministério da Saúde, secretaria de vigilância em saúde, departamento de doenças de condições crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Acesso em: 11 de novembro de 2024.
 10. Campos, R. F., Santana, C. S., Andrade, F. de O., Nascimento, J. O. de S., Araújo, T. H. A., Barreto, F. K. (2023). Silencioso e negligenciado: o que se sabe após quatro décadas do descobrimento do HTLV-1? *Revista Baiana de Saúde Pública*, 45(4). <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2021.v45.n4.a3453>.
 11. Carvalho, L. G., Rocha, M. E. G., Chagas, V. M., Junior, V. R. S., Aroucha, A. Q. M. S., Correia, M. C. B., Costa, M. F. H. (2020). HTLV como fator de risco e gravidade ao covid-19 - relato de dois casos. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.906>.
 12. Mohanty, S., Harhaj, E. W. (2023). Mechanisms of innate immune sensing of HTLV-1 and viral immune evasion. Em *Pathogens* (Vol. 12, Número 5). <https://doi.org/10.3390/pathogens12050735>.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: HTLV 2022. Prevalência de HTLV-1/2 em gestantes. Disponível em : https://www.gov.br/aids /pt -br//central -de--conteudo//publicacoes /2022//boletim_epidemiologico -s-4-ht.p. Acesso em: 3 de setembro de 2024.
 14. Gessain, A., Ramassamy, J. L., Afonso, P. V., Cassar, O. (2023). Geographic distribution, clinical epidemiology and genetic diversity of the human oncogenic retrovirus HTLV-1 in Africa, the world's largest endemic area. Em *Frontiers in Immunology* (vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1043600>.
 15. Ferreira, A. K. B., Amorim, C. C. de, Passos-Silva, A. M., Oliveira, A. A. da S., Dall'Acqua, D. S. V. (2022). Fisiopatologia e epidemiologia do HTLV-1 e HTLV-2: Uma revisão sistemática. *Revista FMCA*, 9(3). <https://doi.org/10.37157/fimca.v9i3.491>.

16. BATISTA, E. da S. Expressão dos genes virais hbz e tax em pacientes com dermatite infecciosa associada ao HTLV-I. 2010. 68 f. Dissertação (mestrado em biotecnologia em saúde e medicina investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz. Centro de pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.
17. Saab, L., DiCapua, D., Zubair, A. S. (2024). HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Case based discussion of risk factors, clinical, and therapeutic considerations. Em *Journal of the Neurological Sciences* (vol. 459). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122973>.
18. Loureiro, Paula. Infecção pelo HTLV-1: diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste. 2008. 174 f. Tese (curso de doutorado em saúde pública) - Fundação Oswaldo Cruz, centro de pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, 2008.
19. Freitas, N. L., Gomes, Y. C. P., Souza, F. dos S., Torres, R. C., Echevarria-Lima, J., Leite, A. C. C. B., Lima, M. A. S. D., Araújo, A. Q. C., Silva, M. T. T., Espíndola, O. de M. (2022). Lessons from the cerebrospinal fluid analysis of HTLV-1-infected individuals: biomarkers of inflammation for HAM/TSP development. *Viruses*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/v14102146>.
20. Nakamura, T. (2023). HAM/TSP pathogenesis: The transmigration activity of HTLV-1-Infected T cells into tissues. Em *Pathogens* (vol. 12, número 3). <https://doi.org/10.3390/pathogens12030492>.
21. Starling, A.L. B de Medicina, F., Horizonte, B. (2016). Universidade federal de minas gerais perfil dos biomarcadores plasmáticos de morbidade na mielopatia associada ao htlv-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).
22. Rosadas, C., Taylor, G. P. (2022). HTLV-1 and co-infections. Em *Frontiers in Medicine* (vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812016>.
23. Guerra Lemos Silva, M.D.A. (2016). Universidade federal da Bahia instituto de ciências da saúde programa de pós-graduação em imunologia.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Covid-19. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-latão/c-19>. Acesso em: 01 de outubro de 2024.
25. Valverde, A. J. S., Temoche C. E. M., Caicedo, C. R. C., Hernández, N. B. A., Padilla, T. M. T. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. (2021). *Revista Eugenio Espejo*, 15(2). <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>.

26. Sobreira, M. L., Ramacciotti, E., Paschôa, A. F., Matielo, M. F., Casella, I. B., Yazbek, G., Soares, R. de A., Bellen, B. van, Marques, M. A. (2021). Vacinas para covid-19 e complicações tromboembólicas. *Jornal Vascular Brasileiro*, 20. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.210167>.
27. Scholz, J. R., Lopes, M. A. C. Q., Saraiva, J. F. K., Colombo, F. C. (2020). Covid-19, sistema renina-angiotensina, enzima conversora da angiotensina 2 e nicotina: Qual a inter-relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(4). <https://doi.org/10.36660/abc.20200653>.
28. Tavares, C. de A. M., Avelino-Silva, T. J., Benard, G., Cardozo, F. A. M., Fernandes, J. R., Girardi, A. C. C., Jacob, W. (2020). Alterações da ECA2 e fatores de risco para gravidade da covid-19 em pacientes com idade avançada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(4). <https://doi.org/10.36660/abc.20200487>.
29. Oliveira, A. M. de, Santos, B. G. R. dos, Gomes, K. J. dos R. M., Rocha, L. K. S. da, Arruda, V. M. A., Saliba, W. A., Bacelar Júnior, A. J., Paro, M. de O. (2021). Mecanismo de ação das vacinas utilizadas para a covid-19 atualmente como uso emergencial no brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(11), 1087–1106. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i11.3147>.
30. Gouvea, M. da P. G., Moula, I. R., Gouveia, T. M., Thompson, B. P., Lança, K. E. M., Lacerda, G. C. C. (2022). Reatividade vacinal e duração de resposta imune da Coronavac e Astrazeneca em uma coorte de trabalhadores. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101713>.
31. Rodrigues, M. L. F., Souza, F. O. F. De, Camargo, K. A. V. De, Modesto, L. F., Gremski, L. H. (2021). *Vacinas contra SARS-CoV-2: alvos moleculares e mecanismos de ação*. <https://doi.org/10.51161/rem/1955>.
32. Alves, P. S., Gabrielle, L., Ferreira Ono, S., Lourenço De Freitas, N., Vieira Da Silva, G., Soares, C. P. ([s.d.]). Vacinas: história, tecnologia e desafios para terapia contra o SARS-CoV-2. Em *ULAKES Journal of Medicine* (vol. 2020). <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes>.
33. Guimarães, R. (2020). Vacinas anticovid: um olhar da saúde Coletiva. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(9). <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.24542020>.

34. Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa disponível resposta imunológica gerada por vacinas contra covid-19 ao longo de um ano. 2024. Disponível em: <https://www.c.fioc.br/pg/pes-avaliacao-res-imunologica-gerada-pelas-vacinas-coronavirus-e-p-ao-longo-de-um-ano/>. Acesso em: 16 de outubro de 2024.
35. Puccioni-Sohler, M., Miranda, A. C. J., da Silva Mello, C., Magalhães, S. M., dos Santos Rodrigues, L. C., Signorini, D. J. H. P. (2023). Covid-19 among people living with HTLV-1 infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Pathogens*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens12020242>.
36. Castro-Costa, C. M. D., Araújo, A. Q. C., Barreto, M. M., Takayanagui, O. M., Sohler, M. P., Silva, E. L. M. D., Taylor, G. P. (2006). Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS research and human retroviruses*, 22(10), 931–935. Disponível em: [doi:10.1089/aid.2006.22.931](https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.931).
37. Antinori, A., Cattelan, A. M., Di Biagio, A., et al. (2022). Humoral and cellular immune response elicited by mRNA vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people living with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), e552–e561. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1046>.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa porque está infectado pelo vírus HTLV-1. Nesta pesquisa, temos o objetivo de estudar como o vírus e sua interação com os seres humanos podem causar a inflamação e uma doença neurológica chamada HAM/TSP.

A sua participação neste estudo é voluntária e não remunerada. Sua participação não trará nenhum benefício direto a você ou a sua saúde. No entanto, as informações obtidas a partir desta pesquisa poderão, no futuro, ajudar outras pessoas ao contribuir para a melhor compreensão sobre o desenvolvimento da doença neurológica (HAM/TSP). Esperamos com esse conhecimento planejar medidas de prevenção para a doença neurológica.

Será solicitado a você a doação de 20 mL de sangue, o que equivalente a 1 colher e meia de sopa, através da punção na veia para exame da quantidade de vírus no seu sangue (carga proviral) e estudo dos genes do vírus e dos seus genes. Ou seja, vamos pesquisar como as características genéticas do vírus interferem nas suas características genéticas que causa a doença neurológica. O sangue será coletado por um profissional treinado, porém poderá ocorrer uma pequena dor e um rápido sangramento no local da picada. O seu braço pode ficar roxo no local, mas esta mancha desaparecerá em 1 ou 2 dias.

Você não receberá pagamento pela sua participação neste estudo. Os testes realizados para esta pesquisa serão fornecidos sem nenhum custo. Além disso, você não terá nenhuma despesa para participar da pesquisa. A coleta de sangue será realizada durante sua consulta de rotina. Os potenciais riscos de sua participação nesse estudo são mínimos e estão ligados à coleta de sangue que poderá causar um desconforto leve e passageiro. Pedimos que qualquer dano provocando pela sua participação na pesquisa nos seja comunicado. Assim poderemos ajudar na resolução.

Caso não queira participar do estudo, não haverá qualquer prejuízo no seu acompanhamento ou tratamento. Além das informações aqui prestadas, você pode perguntar tudo sobre o estudo. Caso decida participar voluntariamente, será solicitada sua assinatura em duas vias idênticas deste documento. Uma delas será dada a você.

Você pode desistir de participar do estudo a qualquer momento, ou seja, agora ou durante qualquer parte da pesquisa. Caso aceite participar e depois resolva desistir da sua participação, isto será feito imediatamente e sem qualquer prejuízo para você, basta entrar em contato com os pesquisadores. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que voluntariamente participam. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com CEP.

Qualquer informação obtida dentro do estudo será de conhecimento apenas da equipe de pesquisadores. As suas informações e de seus exames não serão divulgadas em hipótese nenhuma. Você e qualquer participante deste estudo não serão identificados por nome nas publicações dos resultados do estudo. Ao final do estudo as amostras serão descartadas, respeitando a legislação vigente. Os resultados do presente estudo apresentam a possibilidade de entender a interação dos genes do vírus com os genes do paciente e sua relação com sinais e sintomas de HAM/TSP. Além disso, poderá contribuir para desenvolvimento de terapia contra o HTLV-1 e melhoria das condições de vida

Eu, _____ aceito, voluntariamente, o convite de participar deste estudo, estando ciente de que estou livre para, a qualquer momento, desistir de colaborar com a pesquisa, sem que isso acarrete qualquer prejuízo. Li as informações acima e entendi o propósito da coleta do meu sangue. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Declaro que estou recebendo uma via deste documento datada e assinada, e não estou abdicando de nenhum dos meus direitos legais. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato, sendo assim:

Local e data: _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador: _____



Impressão datiloscópica do
paciente (para indivíduos
não alfabetizados)

APÊNDICE B - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do papel do HBZ e Tax sobre a ação de FOXP3 e indução de inflamação em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP

Pesquisador: Luciane Amorim Santos

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 19290919.5.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.367.703

Apresentação do Projeto:

O Vírus Linfotrófico de Células-T Humanas (HTLV-1) infecta de 5-10 milhões de pessoas no mundo e pode causar uma infecção assintomática ou desenvolvimento de doenças inflamatórias como a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia (HAM/TSP). A região pX do genoma viral é responsável por codificar proteínas regulatórias e acessórias como Tax e bZIP factor (HBZ). Salvador-BA é a capital brasileira com maior prevalência de infecção pelo HTLV-1 (estima-se que 2% da população esteja infectada pelo vírus). A reduzida mortalidade e o longo período de progressão das doenças mantem o HTLV-1 como uma infecção negligenciada. Apesar de grande parte dos indivíduos infectados permanecerem assintomáticos, cerca de 5% desenvolvem Leucemia/Linfoma de células T adultas. Outros 4% desenvolvem mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), uma neuropatia inflamatória.

Tax é essencial para a replicação viral, pois atua na alteração da expressão de citocinas e receptores envolvidos na proliferação celular e no desenvolvimento das patologias associadas ao HTLV-1. O HBZ, expressado sob o controle da região LTR 3', pode induzir proliferação celular e inibir apoptose, colaborando na imortalização e multiplicação das células. Foi descrito que a indução de FOXP3 por HBZ leva ao aumento da produção de IFN-g por estas células, sugerindo que HBZ induz FOXP3, mas interrompe sua atividade de transcrição, o que pode

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



Continuação do Parecer: 7.367.703

levar lesões inflamatórias.

Por outro lado, Tax estaria relacionada a supressão de FOXP3.

Os resultados obtidos por esta pesquisa poderão esclarecer a patogênese da HAM/TSP e identificar vias gênicas que quando moduladas protegem o hospedeiro da doença.

Justificativa da Emenda:

No período de inclusão dos indivíduos neste estudo, surgiu a pandemia de SARS-CoV-2, e a população foi submetida a um processo de vacinação com o esquema primário e doses de reforço contra o SARS-CoV-2, visando a imunização coletiva e o controle da epidemia. Relatórios divulgados em 2020 demonstraram que pessoas que vivem com HTLV-1 (PVHTLV) desenvolviam Covid-19 de forma semelhante a indivíduos saudáveis. No entanto, devido ao potencial impacto da infecção pelo HTLV na imunidade à diferentes patógenos, PVHTLV foram incluídas entre os grupos prioritários na prevenção contra a Covid-19. Ao fim da pandemia, os estudos sobre a resposta imunológica de PVHTLV, especialmente a humoral, após à vacinação contra o SARS-CoV-2 ainda não foram amplamente realizados. É fundamental compreender se PVHTLV desenvolvem proteção adequada e duradoura contra o SARS-CoV-2 induzida pela vacinação, a partir de uma análise detalhada da resposta humoral. Tendo em vista que os pacientes incluídos no estudo atual foram selecionados para participar da pesquisa e tiveram suas amostras de sangue coletados no período da pandemia e da vacinação contra Covid-19, e que os dados sobre o tipo de vacina anti-SARSCoV-2 e datas de vacinação encontram-se disponíveis no prontuário, solicitamos a autorização do CEP para realizar a quantificação de anticorpos no plasma sanguíneo. Acreditamos que esta análise oportuna poderá contribuir para a melhor caracterização do perfil e da magnitude da resposta imune humoral à vacinação contra o SARS-CoV-2 em PVHTLV. Os resultados obtidos poderão ser aplicados no melhor planejamento de campanhas de vacinação para esta população vulnerável que já enfrenta uma doença negligenciada. Ressaltamos que as análises aqui propostas não apresentarão nenhum novo risco aos indivíduos incluídos no estudo e que continuaremos a preservar a identidade dos pacientes envolvidos garantindo seu anonimato. Solicitamos também a dispensa de uma nova aplicação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), tendo em vista que não conseguiremos contactar todos os pacientes já incluído no estudo. Informamos também que dispomos de reagentes suficientes para realizar a avaliação imunológica.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



Continuação do Parecer: 7.367.703

Avaliar o papel da expressão de HBZ e TAX na indução de FOXP3 e inflamação em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP

Secundários:

Sequenciar e caracterizar as regiões pX (TAX e HBZ) e LTR do HTLV-1 de indivíduos infectados pelo HTLV1;

Quantificar a expressão de TAX e HBZ em PBMC de indivíduos infectados pelo HTLV-1;

Correlacionar as possíveis mutações encontradas na região LTR e pX e a quantificação da expressão de TAX e HBZ;

Sequenciar e caracterizar polimorfismos genéticos do hospedeiro de indivíduos infectados pelo HTLV-1;

Quantificar a expressão dos genes FOXP3, IFN-gama e IL-10 em PBMC de pacientes infectados com HTLV1;

Correlacionar os dados de expressão de TAX e HBZ com a expressão dos genes FOXP3, IFN-gama e IL-10 do hospedeiro;

Correlacionar os dados de polimorfismo genético e de expressão gênica com características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos infectados com HTLV-1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Referem os pesquisadores:

Os riscos deste projeto são mínimos. Há o possível risco de desconforto relacionada a punção de sangue dos pacientes, que pode gerar dor e pequeno edema local. Para minimizar o risco, serão utilizados profissionais treinados para coleta. Os pacientes serão orientados a adotar estratégias para reduzir o possível desconforto, como evitar sobrecarga no braço da coleta e em caso de edema e dor local realizar aplicação de gelo no local. A chance de um risco de constrangimento na obtenção de informações sigilosa dos pacientes, mas os cuidados para a preservação dos dados e do anonimato do paciente serão adotados respeitando sua integridade.

Os Benefícios:

Os dados gerados sobre as sequências de LTR e pX do HTLV e expressão gênica de HBZ e TAX auxiliarão na melhor compreensão das características moleculares do vírus e sua interação com os hospedeiros humanos (FOXP3, IFN-gama e IL-10). Além disso, espera-se identificar se a presença de polimorfismos ou mutações em LTR e pX, bem como alterações na expressão de HBZ e TAX causa impactos na resposta imune do hospedeiro, através de alterações na

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

**ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC**



Continuação do Parecer: 7.367.703

expressão de IFN-gama e IL-10. Deste modo, pretende-se contribuir com o esclarecimento de aspectos da patogênese de HAM/TSP. Igualmente, esperamos desvendar o papel de HBZ e TAX na HAM/TSP com o objetivo de identificar possíveis alvos de prevenção e terapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo a metodologia apresentada, o estudo será de corte transversal analítico, realizado no período de 36 meses. Serão incluídos no estudo pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por HTLV-1. Um total de 80 pacientes serão avaliados, sendo 40 pacientes com confirmação diagnóstica de HAM/TSP de acordo com os critérios de De-Castro-Costa e 40 indivíduos assintomáticos para HAM/TSP. Todos os pacientes incluídos no estudo serão provenientes do Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e da Unidade de Fisioterapia (UNAFISIO) da Universidade Católica do Salvador (UCSAL).

Critérios de inclusão: indivíduos maiores de 18 anos infectados pelo HTLV-1, acompanhados no CHTLV ou UNAFISIO com diagnóstico de HAM/TSP ou assintomático definido pelo neurologista, que aceitem participar do estudo e assinarem o TCLE.

Critérios de exclusão: presença de coinfeções virais crônicas (HIV, Hepatites B e C) e o uso de corticosteróides.

Será realizada a coleta de dados clínicos e epidemiológicos e uma amostra de 20ml de sangue para extração de DNA e RNA. A partir do DNA será detectada a carga proviral e sequenciada as regiões LTR e pX para identificação de mutações. A partir do RNA será quantificada, por qPCR, a expressão de HBZ e Tax, além de FOXP3, IFN-g e IL-10 do hospedeiro. Será realizada construção de redes bayesianas para identificar a relação entre as mutações, expressão, dados clínicos e epidemiológicos, buscando entender a atuação de HBZ e Tax na patogênese de HAM/TSP.

Todos os indivíduos infectados pelo HTLV-1, acompanhados nos centros de atendimentos, entre os anos 2019 e 2020, serão convidados a participar do estudo. Os indivíduos serão avaliados por um neurologista, segundo classificação clínica De Castro-Costa e colaboradores, e subdivididos em 2 grupos: 1) HAM/TSP e 2) assintomático. As informações sobre características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos incluídos serão obtidas a partir da análise dos prontuários. Uma amostra de 20 mL de sangue em tubos de EDTA será coletada de cada indivíduo no momento da inclusão no estudo. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) serão separadas por gradiente de Ficoll-Hypaque a partir do sangue total. As PBMC dos

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



Continuação do Parecer: 7.367.703

indivíduos serão submetidas a extração do DNA e RNA. A extração do DNA será realizada utilizando o kit QIA amp DNA Blood Mini Kit destinados para o sequenciamento de regiões gênicas e detecção da carga proviral. O RNA total será extraído utilizando o kit RNeasy Mini Kit, seguindo as instruções do fabricante, destinado para a quantificação da expressão gênica. As amostras de DNA serão submetidas à PCR, para amplificação das regiões LTR e pX do HTLV-1, e regiões de genes do hospedeiro associados a resposta imune utilizando protocolo padronizado pelo grupo com primers específicos para cada região. Os produtos da PCR serão submetidos a uma eletroforese em gel de agarose a 1% e visualizados sob luz ultravioleta e então purificados utilizando o kit QIAquick PCR, conforme instruções do fabricante. Após a confirmação da amplificação, os produtos purificados serão encaminhados para sequenciamento utilizando o sequenciador automático de DNA ABI 3500XL com os mesmos primers utilizados na PCR. O sequenciamento será realizado na plataforma do IGM ζ FIOCRUZ.

Análise dos dados:

A expressão dos genes será normalizada pelo gene de referência glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). Uma matriz de expressão será construída com os dados da expressão de HBZ, TAX, FOXP3, IFN-gama e IL-10 em PBMC de pacientes infectados com HTLV-1 assintomáticos e HAM/TSP. Estes dados serão posteriormente utilizados para a construção da rede de associação com dados de mutações virais, carga proviral, clínicos e epidemiológicos.

Biorrepositório:

As amostras coletadas irão compor o biorrepositório destinado a este projeto seguindo o Regulamento ou Regimento de Biorrepositório segundo a Resolução CNS Nº 441, de 12 de maio de 2011. O biorrepositório irá estocar sangue total, PBMC, DNA e RNA oriundos dos pacientes que aceitarem participar do projeto e mediante assinatura do TCLE. As amostras serão armazenadas no CHTLV ζ EBMS, instituição habilitada para o biorrepositório, sob a responsabilidade de Dra. Thessika Hialla A. Araujo. Será coletado 20 mL de sangue em tubos de EDTA. Posterior à coleta, as amostras serão processadas, alíquotadas e identificadas em tubos apropriados (microtubos de 2 microlitros), às primeiras alíquotas serão destinadas a realização da carga proviral. Para a estocagem nos freezers, as amostras obedecerão a uma ordem estabelecida previamente, sendo que todas serão acondicionadas em galerias apropriadas, devidamente identificadas em uma planilha de acesso restrito. Este material será utilizado para avaliar o papel de polimorfismos genéticos e expressão de genes virais e do hospedeiro e sua relação com inflamação em pacientes infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

**ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC**



Continuação do Parecer: 7.367.703

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: Devidamente assinada pelo pesquisador e coordenador do curso de Biomedicina da EBMSP;
- Anuências:
 - Carta de anuência da Universidade Católica de Salvador (UCSAL), assinada pela Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-graduação;
 - Carta de anuência assinada pelo coordenador do Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP);
 - Carta de anuência assinada pela diretora do Instituto Gonçalo Moniz \ Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ);
 - Carta de anuência da Universidade Católica do Salvador - Unidade de Assistência em Fisioterapia (UNAFISIO);
 - Termo de anuência do Saúde Bahiana assinada pelo responsável técnico;
 - Incluiu Carta ao CEP ç Bahiana com justificativa da emenda apresentada;
 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): ajustado garantindo a autonomia do participante;
 - Cronograma: assegura o início da coleta após a aprovação por este CEP-Bahiana;
 - Orçamento: No valor de R\$25.200,00, inclui Kits e material para processamento e armazenamento de amostras. Consta das informações gerais da PB que será financiamento próprio.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins e considerando os termos de aprovação do protocolo de pesquisa conforme Parecer Consubstanciado de nº 3.787.642, sua extensão de cronograma e a inclusão de novo objetivo diretamente relacionado aos desdobramentos da pesquisa, observa-se que os elementos que constituem a presente emenda não gerarão óbices éticos ao prolongamento e conclusão da mesma. Indica-se aprovação da emenda proposta.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br

**ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC**



Continuação do Parecer: 7.367.703

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_247804_2_E1.pdf	28/01/2025 13:36:22		Aceito
Outros	RelatOrio_de_pesquisa.pdf	18/12/2024 13:18:19	Luana Leandro Gois	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ATUALIZADO_2024.pdf	18/12/2024 13:18:01	Luana Leandro Gois	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_ao_CEP.pdf	18/12/2024 13:17:34	Luana Leandro Gois	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HBZ_novo.pdf	12/12/2019 14:53:32	Luciane Amorim Santos	Aceito
Outros	Resposta_CEP_2.pdf	12/12/2019 14:52:01	Luciane Amorim Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo2.pdf	12/12/2019 14:37:47	Luciane Amorim Santos	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	12/12/2019 14:36:37	Luciane Amorim Santos	Aceito
Outros	Regulamento_Biorrepositorio.pdf	02/10/2019 20:32:54	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Anuencia_Fiocruz.pdf	30/09/2019 15:57:20	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Anuencia_UCSAL.pdf	25/09/2019 22:50:32	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Anuencia_Bahiana.pdf	25/09/2019 22:49:58	Luciane Amorim Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Bahiana.pdf	19/08/2019 11:13:27	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_CHTLV.pdf	02/08/2019 12:09:06	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Unafisio.pdf	02/08/2019 12:08:47	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declracao_Filipe.pdf	02/08/2019 12:08:02	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Thessika.pdf	02/08/2019 12:07:52	Luciane Amorim Santos	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br

**ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC**



Continuação do Parecer: 7.367.703

Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Ricardo.pdf	02/08/2019 12:07:43	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Luana_Gois.pdf	02/08/2019 12:07:34	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Amancio.pdf	02/08/2019 12:07:21	Luciane Amorim Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_dr_galvao.pdf	02/08/2019 12:05:58	Luciane Amorim Santos	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	02/08/2019 12:02:58	Luciane Amorim Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Fevereiro de 2025

**Assinado por:
Noilton Jorge Dias
(Coordenador(a))**

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br