



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
CURSO BIOMEDICINA

MARIA TERESA PEREIRA CASTRO DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA TAX DO VÍRUS  
LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS DO TIPO 1  
(HTLV-1) NO DESENVOLVIMENTO DA HAM/TSP: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2023

MARIA TERESA PEREIRA CASTRO DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA TAX DO VÍRUS  
LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS DO TIPO 1  
(HTLV-1) NO DESENVOLVIMENTO DA HAM/TSP: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública, como parte  
dos requisitos para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Andrade  
Nonato Queiroz

SALVADOR – BA

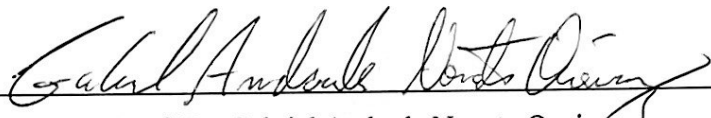
2023

**MARIA TERESA PEREIRA CASTRO DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA TAX DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DAS  
CÉLULAS T HUMANAS DO TIPO 1 (HTLV-1) NO DESENVOLVIMENTO DA  
HAM/TSP: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

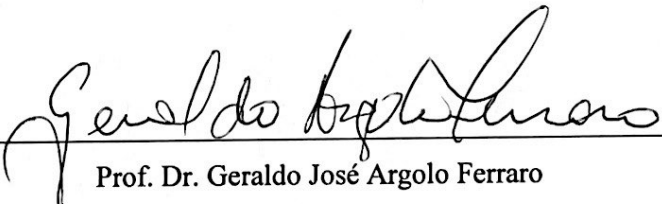
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 8 de novembro de 2023.

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Gabriel Andrade Nonato Queiroz

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Geraldo José Argolo Ferraro

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dra. Thessika Hialla Almeida Araújo

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pela graça da vida e por poder concluir mais uma etapa da melhor forma possível, me dando sempre discernimento para lidar com as adversidades e força e clareza nos meus estudos durante a graduação.

Quero agradecer aos meus pais que não mediram esforços para proporcionar que eu chegasse até aqui e me deram sempre muito apoio.

Agradeço também ao professor Gabriel Queiroz que, além de orientador, foi um parceiro e amigo nesses 4 anos. Obrigada pela paciência e dedicação!

## RESUMO

**Introdução:** O Vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um vírus que pertence à família Retroviridae e que atinge em torno de 5 a 10 milhões de indivíduos no mundo, sendo o Brasil uma das áreas mais endêmicas. O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus humano causador de doença a ser descoberto e está associado a uma gama de doenças inflamatórias e distúrbios neurológicos progressivos, entre eles a HAM/TSP (mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical). Essa mielopatia é a doença mais frequente da infecção pelo HTLV-1 e, se caracteriza como um distúrbio que atinge o sistema nervoso central (SNC) e leva a perda progressiva da função motora dos membros inferiores. O mecanismo da patogênese do HTLV-1 ainda não é totalmente compreendido, porém está estritamente relacionado às proteínas regulatórias virais, entre elas a oncoproteína Tax. **Objetivo:** A presente revisão teve como objetivo avaliar a proteína Tax do Vírus Linfotrópico das Células T Humanas (HTLV-1) no desenvolvimento da HAM/TSP. **Metodologia:** Essa revisão foi realizada a partir da seleção de artigos obtidos na plataforma de busca PubMed nos meses de fevereiro a novembro de 2023. **Resultados e discussão:** A partir da pesquisa no banco de dados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados cinco estudos que avaliaram o papel da proteína Tax do HTLV-1 no desenvolvimento da HAM/TSP em indivíduos infectados. Dos artigos selecionados, boa parte se ambientou no Brasil, e também em outras áreas como Japão e Jamaica, onde o HTLV-1 é endêmico. Além disso, na maioria dos estudos houve uma prevalência do sexo feminino entre a população infectada. E, alguns estudos obtiveram resultados significativos em relação a avaliação da proteína Tax. **Conclusão:** A partir das análises realizadas na presente revisão sistemática é possível concluir que a oncoproteína Tax participa dos processos patológicos do HTLV-1 no que diz respeito ao desenvolvimento da HAM/TSP, já que está presente em quantidade nas amostras desses indivíduos, porém ainda são necessários novos estudos com maior detalhamento metodológico e significância estatística para elucidar as atividades específicas da mesma na progressão da doença e verificar uma melhor comparação entre os grupos de estudo.

**Palavras-chave:** HTLV-1, HAM/TSP, Tax.

## ABSTRACT

**Introduction:** Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a virus that belongs to the Retroviridae family and affects around 5 to 10 million individuals worldwide, with Brazil being one of the most endemic areas. HTLV-1 was the first disease-causing human retrovirus to be discovered and is associated with a range of inflammatory diseases and progressive neurological disorders, including HAM/TSP (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis). This myelopathy is the most frequent manifestation of HTLV-1 infection and is characterized as a disorder that affects the central nervous system (CNS) and leads to progressive loss of motor function in the lower limbs. The mechanism of HTLV-1 pathogenesis is still not fully understood, but it is strictly related to viral regulatory proteins, including the oncoprotein Tax.

**Objective:** This review aims to evaluate the Tax protein of the Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV-1) in the development of HAM/TSP. **Methodology:** This review was based on the selection of articles obtained from the PubMed search platform between february and november 2023. **Results and discussion:** After searching the database and applying the inclusion and exclusion criteria, five studies were selected which evaluated the role of the HTLV-1 Tax protein in the development of HAM/TSP in infected individuals. Most of the articles selected were set in Brazil, as well as in other areas such as Japan and Jamaica, where HTLV-1 is endemic. In addition, in most of the studies there was a prevalence of females among the infected population. And some studies obtained significant results in relation to the evaluation of the Tax protein.

**Conclusion:** Based on the analyses carried out in this systematic review, it is possible to conclude that the Tax oncoprotein participates in the pathological processes of HTLV-1 with regard to the development of HAM/TSP, since it is present in large quantities in the samples of these individuals, but further studies with greater methodological detail and statistical significance are still needed to elucidate its specific activities in the progression of the disease and to verify a better comparison between the study groups.

**Keywords:** HTLV-1, HAM/TSP, Tax.

## SUMÁRIO

<b>1. ARTIGO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO.....</b>	<b>20</b>
2.1 REVISTA: .....	20
2.2 REGRAS PARA SUBMISSÃO:.....	20

## 1. ARTIGO



**REVISTA BRASILEIRA DE BIOMEDICINA**

---

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA TAX DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS DO TIPO 1 (HTLV-1) NO DESENVOLVIMENTO DA HAM/TSP: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**EVALUATION OF THE HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1 (HTLV-1) TAX PROTEIN IN THE DEVELOPMENT OF HAM/TSP: A SYSTEMATIC REVIEW.**

MARIA TERESA PEREIRA CASTRO DE ALMEIDA,  
GRADUANDA EM BIOMEDICINA PELA ESCOLA  
BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, E-MAIL:  
MT.TERESAP@GMAIL.COM

PROF. DR. GABRIEL ANDRADE NONATO QUEIROZ,  
BIOMÉDICO PROFESSOR ADJUNTO DO CURSO DE  
BIOMEDICINA DA ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E  
SAÚDE PÚBLICA, E-MAIL:  
GABRIELQUEIROZ@BAHIANA.EDU.BR



## INTRODUÇÃO

O Vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um vírus que pertence à família Retroviridae, subfamília Oncovirinae e ao gênero Deltaretrovirus (POIESZ et al., 1980).

Esse vírus atinge em torno de 5 a 10 milhões de indivíduos no mundo, sendo o Brasil uma das áreas mais endêmicas, com maior número absoluto de indivíduos infectados, estimados em aproximadamente 800 mil. Adicionalmente, a cidade de Salvador-BA, representa a capital brasileira com o maior número de indivíduos infectados, aproximadamente 1,8% (DOURADO et al; 2003). Além do Brasil, outras regiões do mundo, como o sudoeste do Japão, Ilhas do Caribe, África Equatorial, Austrália Central, além de alguns países do oriente médio apresentam altas taxas de infecções pelo HTLV-1 (GESSAIN; CASSAR, 2012). O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus humano causador de doença a ser descoberto, sendo identificado no início da década de 1980 a partir de linhagens de células T derivadas de pacientes com linfoma cutâneo de células T e leucemia de células T humanas adultas (POIESZ et al., 1980). Posteriormente, o HTLV-1 foi associado a uma gama de doenças

inflamatórias e distúrbios neurológicos progressivos que atingem cerca de 2 a 5% dos infectados, entre eles HAM/TSP (mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical) (ARAUJO, SILVA, 2006; ROSADAS et al., 2020;). O SNC não é o único sistema afetado pelas doenças inflamatórias associadas ao HTLV 1, diversos estudos estimam uma série de manifestações clínicas em pacientes com HTLV, como bexiga neurogênica, disfunção erétil, artrite e alterações cutâneas como a dermatite infectiva, entre outras (SIQUEIRA et al., 2009; BANGHAM et al., 2015)

A transmissão do HTLV-1 pode acontecer pelo contato sexual, transfusão de sangue infectado, uso de drogas injetáveis através do compartilhamento de seringas infectadas e transmissão vertical, principalmente pelo aleitamento materno (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

O HTLV-1 infecta preferencialmente os linfócitos TCD4+, células-chave na ativação e estabelecimento da resposta imune adaptativa. (FORLANI et al., 2021). Ademais, o vírus infecta também células CD8-positivas, macrófagos e, ocorre a infiltração dessas células nas áreas perivasculares e no parênquima da medula

espinhal (MATSUURA et al.; 2015; BANGHAM, 2018).

A HAM/TSP é a doença associada mais frequente da infecção pelo HTLV-1 e, se caracteriza como um distúrbio que atinge o sistema nervoso central (SNC) e leva a perda progressiva da função motora dos membros inferiores, além de lombalgia e sintomas urinários (BANGHAM et al., 2015; COOPER, et al, 2019).

O mecanismo da patogênese do HTLV-1 ainda não é totalmente compreendido, porém está estritamente relacionado às proteínas regulatórias virais, entre elas a oncoproteína Tax. Ela é uma proteína multifuncional codificada pelo gene regulatório tax, que se apresenta como um fator importante para a transformação das células T após a infecção pelo HTLV-1 devido a sua capacidade de interagir e afetar uma ampla variedade de funções regulatórias celulares como, estimular a ativação e proliferação celular e inibir a apoptose da célula infectada, provocando uma instabilidade genética, além de ter sido descrita como o principal alvo reconhecido por linfócitos T na maioria dos indivíduos responsivos segundo estudo realizado por Emanuel Hanon no ano de 2000. (YOSHIDA; SUZUKI, 2000; YAO, 2000; HANON et al., 2000). Nessa perspectiva, a avaliação da

proteína Tax se torna uma alternativa promissora pois ajudaria a elucidar os mecanismos da patogênese da doença e, posteriormente, auxiliaria nos estudos para o desenvolvimento de fármacos e terapias eficazes para o tratamento. Desse modo, o presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente na literatura o papel da proteína Tax do Vírus Linfotrópico das Células T Humanas (HTLV-1) no desenvolvimento da HAM/TSP.

## **METODOLOGIA**

A presente revisão sistemática foi elaborada seguindo as recomendações do *Preferred Report Items for Systematics Reviews and Meta Analyses* (PRISMA 2020).

### **PERGUNTA INVESTIGATIVA**

A pergunta investigativa a qual motivou a elaboração do presente estudo foi: Qual é o papel da proteína Tax no desenvolvimento da HAM/TSP em pacientes infectados pelo HTLV-1?

### **DESENHO DO ESTUDO**

A presente revisão sistemática foi realizada para avaliar o papel da proteína Tax do Vírus Linfotrópico das Células T Humanas (HTLV-1) no desenvolvimento da HAM/TSP. O

trabalho foi realizado de fevereiro de 2023 a novembro de 2023.

### ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a elaboração da revisão sistemática, foi utilizado o protocolo Prisma (2020) e foram utilizados artigos científicos da base de dados PubMed da *U.S. National Library of Medicine*, a partir dos descritores do *MeSH (Medical Subject Headings)* “HTLV” AND “Tax” AND “HAM/TSP”.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos inicialmente foram selecionados de acordo com o título e resumo. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e, por fim, foi feita a leitura completa dos artigos selecionados. Como critério de inclusão, foram selecionados os textos completos, estudos escritos em inglês, estudos realizados em humanos e estudos comparativos. Foram excluídas outras revisões, relatos de caso, trabalhos em outras línguas, estudos realizados em animais e estudos que incluíam outras proteínas. Após a leitura dos artigos selecionados, foram extraídas as informações relevantes que respondem o objetivo da revisão de literatura.

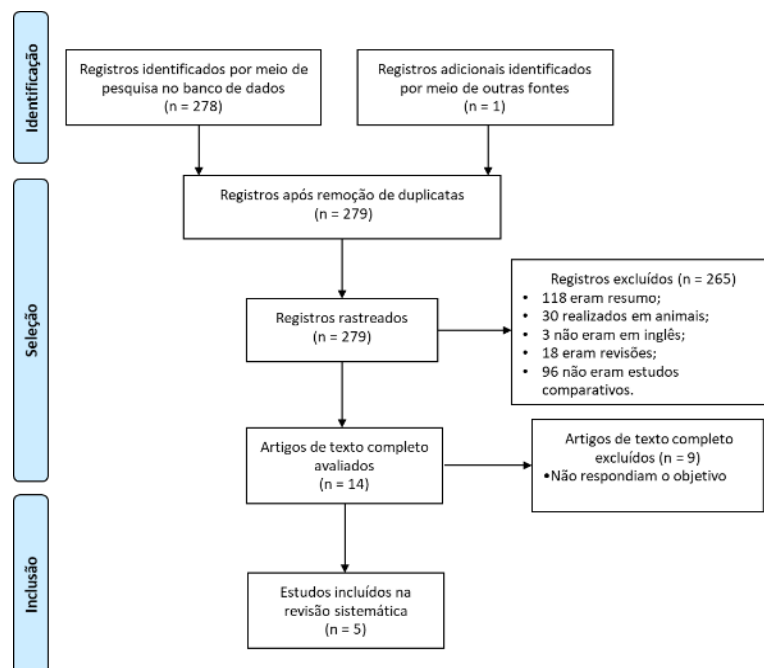
### PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

Os estudos incluídos foram tabulados em uma tabela do Microsoft Excel (Microsoft, Washington, D.C.), com colunas associadas ao título do artigo, título do periódico, autores e ano de publicação, país, idioma, tipo de estudo e características do estudo. Além disso, foram discutidos os aspectos relacionados as proteínas regulatórias virais do HTLV e o papel na progressão de doenças como a HAM/TSP. As tabelas foram confeccionadas pelo programa Excel (Microsoft, Washington, D.C.) e os gráficos e tabelas foram construídos através do software Microsoft Excel (Microsoft, Washington, D.C.).

### RESULTADOS

Durante a etapa de identificação dos estudos, 278 artigos foram encontrados através da aplicação da estratégia de busca na plataforma de busca PubMed. Foi adicionado 1 artigo por meio de outras fontes. Dos 278 estudos identificados, 265 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão, sendo 118 disponíveis apenas como resumo, 30 eram estudos realizados em animais, 3 estavam em outra língua, 18 eram artigos de revisão e, por fim, 96 não se tratavam de estudos comparativos. Dessa forma, ficaram 14

Figura 1 – Fluxograma PRISMA



artigos para a leitura do título e resumo, e desses, 9 foram excluídos pois não tratavam do objetivo do artigo, sendo assim, por fim, foram incluídos 5 artigos para a elaboração da revisão (Figura 1).

O total de indivíduos HTLV-1 positivo na população de estudo dos cinco artigos incluídos nesta revisão foram de 233. Dentre os cinco artigos apenas três demonstraram dados em relação ao gênero da população de estudo, sendo desses estudos, 90 (61,2%) participantes eram mulheres e 57

(38,8%) eram homens, revelando uma prevalência do sexo feminino na infecção pelo vírus (Tabela 1).

Em relação ao método utilizado para o diagnóstico do HTLV-1, todos os estudos utilizaram o método Western blot (WB) como forma de confirmação. Dos 5 estudos, 2 deles utilizaram como triagem somente o ensaio imunoenzimático (ELISA), 1 estudo utilizou o PCR em tempo real (qPCR) e, 1 estudo combinou dois métodos para

Tabela 1 – Caracterização da população de estudo

AUTOR	PACIENTES HTLV-1+ INCLUÍDOS	SEXO n° (%)		LOCAL DE ORIGEM (%)
		F	M	
ANDRADE et al., 2013	63	-	-	Brasil (100%)
DE SOUZA et al., 2011	72	44 (38,9%)	28 (61,1%)	Brasil (100%)
FURUKAWA et al., 1995	23	-	-	Japão (100%)
MANUEL et al., 2013	51	32 (62,7%)	19 (37,3%)	Jamaica (100%)
YAMANO et al., 2002	24	14 (58,3%)	10 (41,7%)	EUA (87,5%), Outros (12,5%)*

\*Caribe (1), Jamaica (1), Japão (1).

Tabela 2 – Métodos de triagem e confirmação do diagnóstico do HTLV-1

AUTOR	MÉTODO DIAGNÓSTICO HTLV-1+ Triagem	Confirmação
ANDRADE et al., 2013	qPCR	Western blot
DE SOUZA et al., 2011	ELISA	Western blot
FURUKAWA et al., 1995	PA + ELISA	Western blot
MANUEL et al., 2013	ELISA	Western blot
YAMANO et al., 2002	ELISA	Western blot

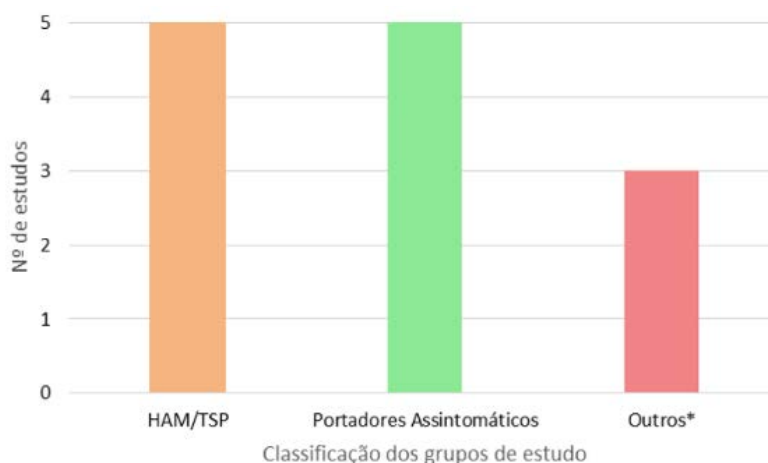
triagem, o ELISA e o método de aglutinação de partículas (PA) (Tabela 2).

A população de estudo total foi dividida em grupos para que fosse realizada a análise comparativa dos diferentes parâmetros do HTLV-1. Em relação a classificação dos grupos comparativos, todos os estudos realizaram a comparação entre indivíduos com HAM/TSP e portadores assintomáticos. Desses, 3 realizaram a comparação com outros grupos, como indivíduos com leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (Figura 2).

Determinando a maior comparação entre indivíduos HAM/TSP e portadores assintomáticos.




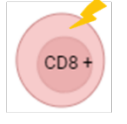

Os 5 estudos selecionados apresentaram formas diferentes de obter informações acerca da quantificação da proteína Tax do HTLV-1 para a comparação entre os grupos de estudo. Dos artigos selecionados, 3 (60%) realizaram a quantificação através do mRNA tax, 1 (20%) pesquisou a reatividade do anticorpo anti Tax IgG e 1 (20%) pesquisou o estado de ativação das células T CD8+ específicas em resposta a Tax (Figura 3).

Figura 2 – Gráfico divisão dos grupos comparativos da população de estudo



\*ATL, oligoassintomáticos e doença reumatológica.

Figura 3 – Avaliação e Quantificação da proteína tax em cada estudo

AUTOR	ANDRADE et al, 2013	DE SOUZA et al., 2011	FURUKAWA et al., 1995	MANUEL et al., 2013	YAMANO et al., 2002
AVALIAÇÃO					
MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO	PCR	Citometria de fluxo	PCR	Citometria de fluxo	RT-PCR

A partir desses dados foram realizadas as análises comparativas de cada artigo. Andrade e colaboradores (2013) comparou os níveis de mRNA tax entre os grupos de estudo, obtendo uma diferença significativa ( $p=0,046$ ) entre indivíduos HAM/TSP (76,9%), que apresentaram maior nível de mRNA tax comparado com os portadores assintomáticos (37,8%). Em relação a carga proviral, apesar de ter sido observada uma maior expressão em indivíduos com HAM/TSP, não houve significância estatística em comparação com os portadores assintomáticos.

No estudo de Yamano e colaboradores (2002) obteve-se também uma diferença significativa ( $p=0,0014$ ) entre os níveis de mRNA tax, demonstrando maior nível nos indivíduos HAM/TSP em comparação com os portadores assintomáticos. A carga poviral do HTLV-1 seguiu o mesmo resultado de comparação, sendo maior em pacientes com a HAM/TSP.

Já Souza e colaboradores (2011), realizaram comparações acerca da reatividade ao anticorpo anti Tax IgG, obtendo uma reatividade maior em células de indivíduos HAM/TSP (60%) em comparação aos portadores assintomáticos (26,10%). Entretanto, em relação a carga proviral, segundo o estudo realizado, não há uma diferença significativa entre as cargas provirais dos indivíduos HAM/TSP em comparação aos portadores assintomáticos.

Furukawa e colaboradores (1995) obtiveram resultados acerca da quantificação da expressão de mRNA tax em pacientes com HAM/TSP, sendo 1 a 100 vezes maior em comparação com os portadores assintomáticos. Entretanto, ao realizar a comparação do nível de expressão viral de cada célula infectada não houveram resultados significativos de comparação entre os grupos de estudo.

Segundo o estudo de Manuel e colaboradores (2013) não houve evidências significativas de expansão de

células TCD8+ específicas para Tax em pacientes com HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos. Porém, em relação a carga proviral do HTLV-1 foi observado que a mesma é maior em pacientes com HAM/TSP do que em portadores assintomáticos.

## DISCUSSÃO

Na presente revisão, foram incluídos cinco estudos que avaliaram o papel da proteína Tax do HTLV-1 no desenvolvimento da HAM/TSP em indivíduos infectados. Vale ressaltar que os estudos incluídos contemplaram outros objetivos e resultados além dos aqui explorados.

Dos artigos selecionados, boa parte se ambientou no Brasil, e também em outras áreas como Japão e Jamaica. Isso se justifica por se tratarem de áreas onde o HTLV-1 é endêmico. Dessa forma, (58%) dos participantes HTLV positivos incluídos tinham origem brasileira, reforçando o perfil epidemiológico do país, com número de infectados estimados em aproximadamente 800 mil, sendo uma das maiores áreas endêmicas para o vírus (DOURADO et al; 2003; GESSAIN; CASSAR, 2012).

Em relação ao sexo da população de estudo utilizada, a maioria dos estudos demonstrou uma prevalência do sexo feminino entre os indivíduos infectados com HTLV-1, sendo, de um total de 233 indivíduos com o vírus, 90 (61,2%) eram mulheres e 57 (38,8%) eram homens. Esse resultado se explica pelo fato do vírus ser transmitido de forma mais eficiente de homem para mulher (KAPLAN et al., 1996, MURPHY, 1989) além disso, fatores como relações desprotegidas com parceiros sexuais em áreas endêmicas e múltiplos parceiros influenciam nessa prevalência (PAIVA; CASSEB, 2014).

No que diz respeito ao método utilizado pelos estudos para obter o diagnóstico do HTLV-1, a maioria deles utilizou como forma de triagem o ELISA no qual é possível detectar anticorpos anti HTLV e, posteriormente, como método de confirmação, foi utilizado o teste de Western blot, que permite distinguir se a infecção ocorreu através do HTLV-1 ou HTLV-2, sendo esse o padrão ouro determinado pelo ministério da saúde no Brasil para o diagnóstico do HTLV, justificando a prevalência a do seu uso nos estudos avaliados (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Três dos artigos selecionados realizaram o estudo através da quantificação da expressão de mRNA

tax em indivíduos com HAM/TSP em comparação com assintomáticos. Tanto o estudo de Andrade e colaboradores (2013), quanto o de Yamano e colaboradores, obteve resultados significativos que provam o aumento da expressão dos níveis de mRNA em pacientes com a HAM/TSP. Já Furukawa e colaboradores (1995), apesar de terem sido obtidos resultados semelhantes aos outros, justificam que o maior número de mRNA tax na verdade reflete apenas a maior população de células infectadas em pacientes com HAM/TSP em comparação com os portadores assintomáticos, não havendo uma diferença significativa entre eles.

Manuel e colaboradores (2013) não encontraram evidências significativas em relação a proteína Tax ao comparar os diferentes grupos de estudo, entretanto, eles mencionaram que, para o estudo em questão, foi realizada uma estimulação num período curto de 6 horas, dessa forma, isso se torna uma limitação para análise dos resultados já que, estudos anteriores, como o de Johnson-Nauroth e colaboradores (2006), foi realizada uma estimulação de longa duração e assim, foi possível observar resultados significativos comprovando as diferenças entre HAM/TSP e portadores assintomáticos.

A presente revisão sistemática apresentou algumas limitações acerca da plataforma de dados selecionada. Foi utilizado apenas o PubMed como banco de dados, sendo aconselhável em novos estudos incluir outras plataformas para obter mais artigos que explorem as comparações objetivadas nesta revisão. Além disso, os estudos utilizaram métodos diferentes de obtenção da quantificação da Tax, dificultando uma comparação mais concreta entre eles.

## CONCLUSÃO

A partir das análises realizadas na presente revisão, foi possível concluir que, a oncoproteína Tax está envolvida nos processos patológicos do HTLV-1 no que diz respeito ao desenvolvimento da HAM/TSP, como era esperado. Tal conclusão foi possível pois, a maioria dos estudos selecionados demonstraram que a Tax está presente em grande quantidade nas amostras dos indivíduos com a doença, porém, ainda são necessários novos estudos com maior detalhamento metodológico e significância estatística para elucidar as atividades específicas da mesma na progressão da doença e verificar uma melhor comparação entre os grupos de estudo. Além disso, conclui-se que, a infecção pelo HTLV-1 está



principalmente relacionada ao sexo feminino e a populações desfavorecidas de áreas endêmicas, como por exemplo o Brasil, sendo uma doença negligenciada que necessita de atenção.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. Q.; SILVA, M. T. T. The HTLV-1 neurological complex. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 12, p. 1068–1076, 1 dez. 2006.

BANGHAM, C. R. M. *et al.* HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 1–17, 18 jun. 2015.

BANGHAM, C. R. M. Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. **Annual Review of Immunology**, v. 36, n. 1, p. 43–71, 26 abr. 2018.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. *et al.* Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, p. 499–508, 1 out. 2002.

COOPER, S. A.; VAN DER LOEFF, M. S.; TAYLOR, G. P. The neurology of HTLV-1 infection. **Practical Neurology**, v. 9, n. 1, p. 16–26, 1 fev. 2009.

DE SOUZA, J. G. *et al.* Anti-Tax antibody levels in asymptomatic carriers, oligosymptomatic carriers, patients with rheumatologic disease or with HAM/TSP do not correlate with HTLV-1 proviral load. **Journal of Clinical Virology**, v. 50, n. 1, p. 13–18, 1 jan. 2011.

DOURADO, I. *et al.* HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 34, n. 5, p. 527–331, 2003.

FORLANI, G. *et al.* HTLV-1 Infection and Pathogenesis: New Insights from Cellular and Animal Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8001, 27 jul. 2021.

FURUKAWA, Y. *et al.* Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) Tax is expressed at the same level in infected cells of HTLV-1-associated myelopathy or tropical spastic paraparesis patients as in asymptomatic carriers but at a lower level in adult T-cell leukemia cells. **Blood**, v. 85, n. 7, p. 1865–1870, 1 abr. 1995.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological Aspects and World

Distribution of HTLV-1 Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, 15 nov. 2012.

**GUIA DE MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HTLV MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília - DF 2021.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/guia-de-manejo-clinico-da-infeccao-pelo-htlv>>.

HANON, E. *et al.* Abundant Tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. **Blood**, v. 95, n. 4, p. 1386–1392, 15 fev. 2000.

IWASAKI, Y. Human T cell Leukemia Virus Type I Infection and Chronic Myelopathy. **Brain Pathology**, v. 3, n. 1, p. 1–10, jan. 1993.

KAPLAN, J. E. *et al.* Male-to-Female Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II: Association with Viral Load. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 12, n. 2, p. 193–201, 1 jun. 1996.

MANUEL, S. L. *et al.* Lack of Recall Response to Tax in ATL and HAM/TSP Patients But Not in Asymptomatic Carriers of Human T-cell Leukemia Virus Type 1. **Journal of Clinical**

**Immunology**, v. 33, n. 7, p. 1223–1239, 26 jul. 2013.

MARTIN, F.; TAGAYA, Y.; GALLO, R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. **The Lancet**, v. 391, n. 10133, p. 1893–1894, 12 maio 2018.

MATSUURA, E. *et al.* Visualization of HTLV-1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Journal of Neuro pathology and Experimental Neurology**, v. 74, n. 1, p. 2–14, 1 jan. 2015.

MURPHY, E. L. Sexual Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I). **Annals of Internal Medicine**, v. 111, n. 7, p. 555, 1 out. 1989.

NAGAI, M. *et al.* Analysis Of Htlv-I Proviral Load In 202 Ham/Tsp Patients And 243 Asymptomatic Htlv-I Carriers: High Proviral Load Strongly Predisposes To Ham/Tsp. **Journal of Neurovirology**, v. 4, n. 6, p. 586–593, jan. 1998.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 265–74, 2014.

- POIESZ, B. J. *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 77, n. 12, p. 7415–7419, 1 dez. 1980.
- PROIETTI, F. A. *et al.* Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6058–6068, 1 set. 2005.
- RAFAELA GOMES ANDRADE *et al.* Strong correlation between tax and HBZ mRNA expression in HAM/TSP patients: Distinct markers for the neurologic disease. **Journal of Clinical Virology**, v. 56, n. 2, p. 135–140, 1 fev. 2013.
- ROSADAS, C. *et al.* Health state utility values in people living with HTLV-1 and in patients with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008761, 16 out. 2020.
- ROSADAS, C. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. spe1, 2021.
- SERRA, J. *et al.* **MINISTÉRIO DA SAÚDE Hélio Moraes de Souza Miriam Franchini e Hélio Moraes de Souza Coordenadores do projeto TELELAB -Série Sangue Autores.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd08\\_08.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd08_08.pdf)>.
- YAMANO, Y. *et al.* Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, v. 99, n. 1, p. 88–94, 1 jan. 2002.
- YAO, J. Human T cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia. **Frontiers in Bioscience**, v. 5, n. 1, p. d138, 2000.
- YOSHIDA, M.; SUZUKI, T. HTLV Type 1 Tax Oncoprotein Binds to DNA Topoisomerase I and Inhibits Its Catalytic Activity. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 16, p. 1639–1645, nov. 2000.

## **2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO**

### **2.1 Revista:**

Revista Brasileira de Biomedicina

### **2.2 Regras para Submissão:**

#### **Estrutura e formatação do texto**

A Revista Brasileira de Biomedicina publica artigos em português e inglês. Os artigos enviados em português, que forem aprovados para publicação, deverão ser enviados novamente pelos autores em inglês. Autores estrangeiros poderão enviar artigos unicamente em inglês. Autores podem enviar artigos com no máximo 30 laudas, sendo obrigatórios os seguintes itens:

O texto deve estar em Word em tamanho de folha A4, margens superior e inferior de 2,5cm e esquerda e direita de 3,0cm com 1,5cm de espaço entre linhas, fonte Arial ou Times New Roman tamanho 12, texto justificado em duas colunas e todas as páginas numeradas, modelo de template está disponível no link:

<https://revistadabiomedicina.com.br/index.php/12222/libraryFiles/downloadPublic/9>

Palavras estrangeiras que não foram incorporadas na língua portuguesa devem ser grafadas em itálico.

Caso necessário poderá ser utilizada como recurso a nota de rodapé.

#### **Estrutura do artigo**

Títulos das seções devem estar em fonte Arial ou Times New Roman tamanho 14 à esquerda e negrito as seções abaixo são obrigatórias:

#### **Título**

Título na língua original, português e inglês, em caixa alta, devendo ser sucinto e objetivo não deve conter abreviação.

#### **Autores**

Nomes dos autores em caixa alta, os autores devem ser apresentados pelo nome completo e vínculo institucional, por exemplo: nome da instituição que atua, e-mail para contato e ORCID.

### **Resumo**

Deve ser desenvolvido (com no máximo 400 palavras) na língua original, português e inglês e que reflita o objetivo do artigo, os procedimentos básicos, resultados e conclusões. Acompanhados de três palavras-chaves em português e inglês que permita a indexação e recuperação do artigo adequadamente.

### **Introdução**

Estabelecer a ideia do artigo de maneira concisa abordando apenas partes relevantes como o motivo, a justificativa e hipótese avaliada.

### **Materiais e métodos**

Indicar os passos do trabalho de forma clara e minuciosa com a finalidade de permitir que outros pesquisadores possam executar a mesma pesquisa para verificar os resultados apresentados.

### **Resultados Parciais/finais**

Revelar e as descobertas sem debater sua interpretação, evidenciar quais foram os resultados e quantificar sempre que possível.

### **Considerações Parciais/finais**

Interpretar os resultados e indicar se respondem aos questionamentos colocados pelo estudo ou apoiam a hipótese anunciada na introdução.

### **Agradecimentos**

Utilizado para agradecer pessoas ou instituições que contribuíram para a realização do artigo e para indicar apoio financeiro na realização do estudo.

### **Referências**

Devem estar de acordo com a norma ABNT 6023, apresentadas em ordem alfabética pelo sobrenome do autor.

### **Tabelas e Figuras**

As tabelas e figuras devem estar numeradas em algarismos arábicos, com legendas em fonte tamanho 10 e inseridas ao longo do texto no primeiro ponto conveniente após sua primeira menção.