



AUTORES  
LARISSA MELO BANDEIRA  
MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA  
ANA RITA COIMBRA MOTTA-CASTRO

# INFEÇÃO PELO HTLV: UMA VISÃO GERAL

 editora  
**UFMS**



AUTORES  
LARISSA MELO BANDEIRA  
MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA  
ANA RITA COIMBRA MOTTA-CASTRO

**INFECCÃO**  
**PELO HTLV:**  
UMA VISÃO GERAL



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MATO GROSSO DO SUL**

Reitor

Marcelo Augusto Santos Turine

Vice-Reitora

Camila Celeste Brandão Ferreira Ítavo

Obra aprovada pelo

CONSELHO EDITORIAL DA UFMS

RESOLUÇÃO Nº 41-COED/AGECOM/UFMS,

DE 08 DE JUNHO DE 2021.

Conselho Editorial

Rose Mara Pinheiro (presidente)

Ana Rita Coimbra Mota-Castro

Além-Mar Bernardes Gonçalves

Alessandra Regina Borgo

Antonio Conceição Paranhos Filho

Antonio Hilario Aguilera Urquiza

Cristiano Costa Argemom Vieira

Delasnieve Miranda Daspert de Souza

Elisângela de Souza Loureiro

Elizabeth Aparecida Marques

Geraldo Alves Damasceno Junior

Marcelo Fernandes Pereira

Maria Lígia Rodrigues Macedo

Rosana Cristina Zanelatto Santos

Vladimir Oliveira da Silveira

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Diretoria de Bibliotecas – UFMS, Campo Grande, MS, Brasil)**

---

Bandeira, Larissa Melo.

Infecção pelo HTLV [recurso eletrônico] : uma visão geral / autores Larissa Melo  
Bandeira, Marco Antonio Moreira Puga, Ana Rita Coimbra Motta-Castro. – Campo  
Grande, MS : Ed. UFMS, 2021.

Dados de acesso: <https://repositorio.ufms.br>

Bibliografia: p. 48-70.

ISBN 978-65-86943-61-0

1. Infecções por HTLV-1. 2. Infecções por HTLV-2. 3. Epidemiologia. I. Puga,  
Marco Antonio Moreira. II. Motta-Castro, Ana Rita Coimbra.

CDD (23) 616.91

---

Bibliotecária responsável: Tânia Regina de Brito – CRB 1/2.395

AUTORES  
LARISSA MELO BANDEIRA  
MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA  
ANA RITA COIMBRA MOTTA-CASTRO

# INFECÇÃO PELO HTLV: UMA VISÃO GERAL

Campo Grande - MS  
2021



© dos autores:  
Larissa Melo Bandeira  
Marco Antonio Moreira Puga  
Ana Rita Coimbra Motta-Castro

1ª edição: 2021

Projeto Gráfico, Editoração Eletrônica e arte final:  
Larissa Melo Bandeira

Revisão:  
A revisão linguística e ortográfica é de responsabilidade dos autores

A grafia desta obra foi atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 1º de janeiro de 2009.

Direitos exclusivos  
para esta edição



**Secretaria da Editora UFMS - SEDIT/AGECOM/UFMS**

Av. Costa e Silva, s/nº - Bairro Universitário, Campo Grande - MS, 79070-900  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Fone: (67) 3345-7203  
e-mail: [sedit.agecom@ufms.br](mailto:sedit.agecom@ufms.br)

Editora associada à



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

ISBN: 978-65-86943-61-0  
Versão digital: julho de 2021

# SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	06
<b>CAPÍTULO 1: BREVE HISTÓRICO</b> .....	07
<b>CAPÍTULO 2: CLASSIFICAÇÃO E BIOLOGIA DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)</b> .....	09
<b>CAPÍTULO 3: REPLICAÇÃO DO HTLV-1</b> .....	13
<b>CAPÍTULO 4: VARIABILIDADE GENÉTICA DO HTLV</b> .....	16
<b>CAPÍTULO 5: DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS GENÓTIPOS/ TIPOS/SUBTIPOS DO HTLV</b> .....	19
<b>CAPÍTULO 6: EPIDEMIOLOGIA</b> .....	21
<b>CAPÍTULO 7: TRANSMISSÃO DO HTLV</b> .....	29
<b>CAPÍTULO 8: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL</b> .....	32
<b>CAPÍTULO 9: CARGA PROVIRAL (PVL)</b> .....	37
<b>CAPÍTULO 10: ASPECTOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1</b> .....	38
<b>CAPÍTULO 11: TRATAMENTO</b> .....	42
<b>CAPÍTULO 12: PREVENÇÃO E CONTROLE</b> .....	46
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48

## **APRESENTAÇÃO**

O HTLV é a sigla para Vírus linfotrópico de células T humanas. Dos quatro tipos já identificados, o tipo 1 (HTLV-1) é o que apresenta maior distribuição mundial, sendo conhecido pela sua associação com doenças graves como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e desordens neurológicas (mielopatia associada ao HTLV/ paraparesia espástica tropical – HAM/TSP).

As principais formas de transmissão ocorrem por via sexual, preferencialmente, do homem para a mulher, por via sanguínea, por transfusão de sangue e hemoderivados contaminados, por meio do compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas ou por via vertical, durante o período gestacional, pela via transplacentária ou durante a passagem pelo canal do parto, e pela amamentação.

Estima-se que, aproximadamente, 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 no mundo. O Brasil tem aproximadamente 800.000 indivíduos infectados pelo HTLV-1 de um total de, aproximadamente, 209 milhões de habitantes. No entanto, a infecção pelo HTLV ainda permanece desconhecida e negligenciada por grande parte da população.

Nossa expectativa com esta edição é fornecer dados e informações importantes e atualizadas para a disseminação do conhecimento sobre o HTLV.

## CAPÍTULO 1

### BREVE HISTÓRICO

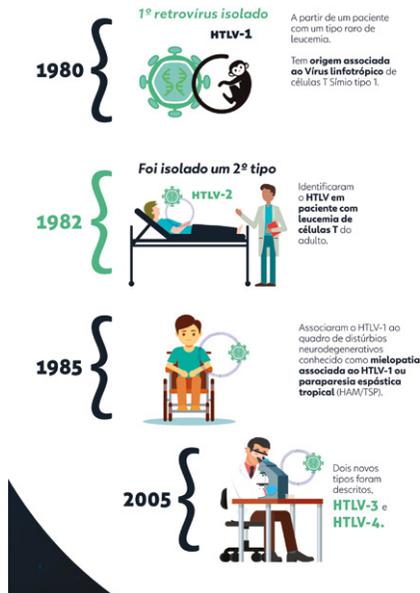
Em 1908, Ellerman & Bang induziram leucemia em galinhas por meio da injeção de infiltrado celular obtido de tecidos leucêmicos de pássaros. Dessa forma, afirmaram que um agente etiológico tinha capacidade de provocar transformações malignas. Em 1911, Rous relatou a etiologia infecciosa nos processos neoplásicos quando isolou o primeiro vírus de galinhas, o qual se mostrava capaz de causar sarcoma em pintos, o chamado *sarcoma de Rous* (VERONESI; FOCACCIA, 2000). No entanto, foi com a descoberta da relação dos retrovírus aos oncogenes celulares, do primeiro retrovírus humano, o HTLV-1 (POIESZ *et al.*, 1980), e do vírus da imunodeficiência humana, o HIV (GALLO *et al.*, 1983), que os retrovírus ganharam destaque na ciência.

O vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano identificado, isolado em 1980 de um paciente proveniente do Caribe com linfoma cutâneo de células T (POIESZ *et al.*, 1980). Independentemente dessa descoberta, no Japão, em 1982, foi identificado o vírus da leucemia humana de células T do adulto (ATLV) (YOSHIDA *et al.*, 1982). Ambos os vírus apresentavam a mesma sequência e foram chamados de HTLV-1 (WATANABE *et al.*, 1983). Esse vírus tem sua origem associada ao vírus linfotrópico de células T símio do tipo 1 (STLV-1) (MAHIEUX *et al.*, 1997). Gessain e colaboradores associaram, em 1985, o HTLV-1 ao quadro de distúrbios neurodegenerativos conhecido como mielopia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).

Em 1982, foi isolado um segundo tipo, o HTLV-2, relacionado, porém distinto do vírus descrito por Poiesz *et al.* (1980), a partir de células T esplênicas de pacientes com tricoleucemia, um tipo raro de leu-

cemia (KALYANARAMAN *et al.*, 1982). Dois outros novos retrovírus humanos altamente divergentes foram descritos em 2005, o HTLV-3, que é geneticamente semelhante ao STLV-3 (vírus linfotrópico de células T de símios), encontrado em dois indivíduos assintomáticos em Camarões, na África, e o HTLV-4, isolado a partir de células de um caçador de macacos e de outros primatas da região de Camarões, consistindo, por enquanto, em uma cepa exclusivamente humana, equidistante e diferente dos HTLV e STLV já identificados. Sua biologia e associação com doenças ainda são desconhecidas (CALATTINI *et al.*, 2005; WOLFE *et al.*, 2005). O conhecimento da diversidade molecular do HTLV implica no diagnóstico etiológico da infecção e na triagem de doadores de sangue, principalmente em áreas onde são encontrados os quatro tipos (WOLFE *et al.*, 2005).

**Figura 1:** Resumo esquemático da identificação dos tipos de HTLV.



Fonte: adaptado de BANDEIRA *et al.*, 2019.

## CAPÍTULO 2

# **CLASSIFICAÇÃO E BIOLOGIA DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

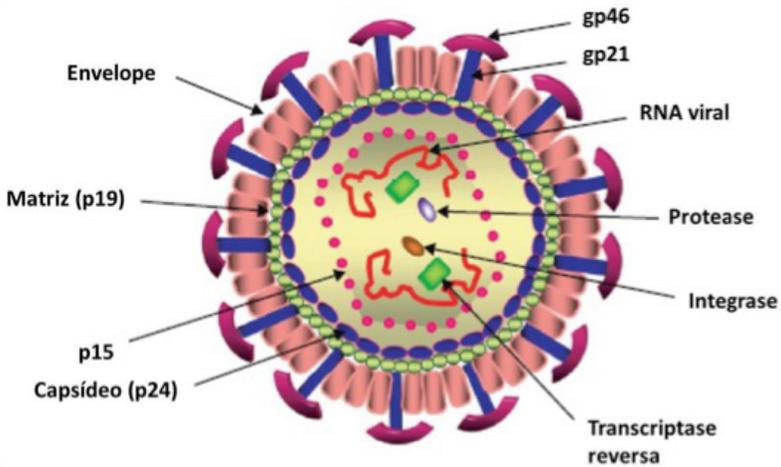
O retrovírus HTLV pertence à família Retroviridae, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Deltaretrovirus* (SANTOS *et al.*, 2015). Considerando a grande oncogenicidade do HTLV-1 em comparação com outros vírus, ou mesmo outros carcinógenos conhecidos, foi proposto renomear o HTLV-1, conhecido como vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 para Vírus da leucemia de células T humanas tipo 1. Essa proposta foi apoiada por diversos virologistas em grandes eventos científicos e tem sido adotada desde então (GALLO *et al.*, 2017).

Quanto à estrutura morfológica, o HTLV apresenta, geralmente, forma esférica com diâmetro de aproximadamente 110 nanômetros (MALDONADO *et al.*, 2016). Constitui-se de um envelope glicoprotéico, um nucleocapsídeo e um nucleóide, assim como os demais retrovírus (Figura 2). No envelope, há projeções dispersas uniformemente na superfície do vírus, compostas por uma glicoproteína de superfície extracelular (gp46) ancorada a uma glicoproteína transmembrana (gp21). A gp46 contém um grande número de domínios funcionais associados com a interação com neuropilina 1 ou moléculas de sulfato de heparano, assim como a indução de produção de anticorpos. Ligada à membrana do envelope está a matriz composta pela proteína do gene GAG (p19), responsável pela organização dos componentes virais na membrana celular interna. O capsídeo icosaédrico contém proteínas codificadas pelo gene GAG (p24) e constitui o cerne da partícula viral (SANTOS *et al.*, 2015). O nucleóide contém duas cópias de ácido ribonucleico (RNA), fita simples de polaridade positiva associadas a uma molécula de RNAt (RNA transportador), que serve como iniciador para a síntese de

DNA. Além disso, contém a enzima transcriptase reversa, que atua na transcrição do genoma viral de RNA para cDNA, denominado provírus (BANGHAM *et al.*, 2015).

O genoma do HTLV-1 é constituído por 9032 nucleotídeos, que inclui genes estruturais, *Gag*, *Pol*, *Pro*, *Env* e região *pX*, que são flanqueados por duas regiões denominadas sequências de repetições terminais longas (do inglês *long terminal repeats - LTR*), que são divididas em 3 regiões, *U3*, *R* e *U5*. Essas regiões apresentam 754 nucleotídeos, sendo responsáveis pelos sinais do início e do término da transcrição e pela integração do genoma do DNA proviral ao DNA cromossômico (SEIKI *et al.*, 1983).

**Figura 2:** Estrutura esquemática do HTLV.

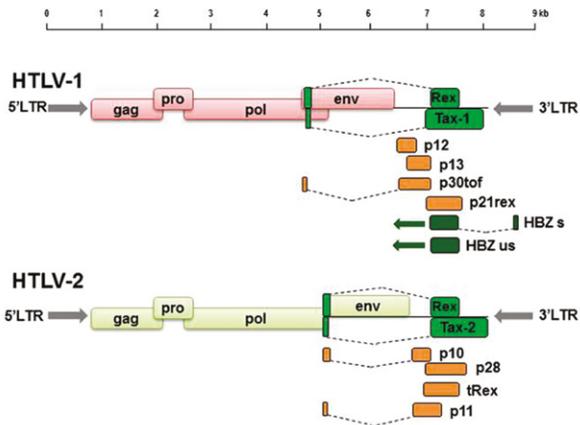


Fonte: Adaptado de SANTOS *et al.*, 2015.

A organização do genoma do HTLV é semelhante aos demais retrovírus, compreendendo os genes estruturais *Gag* (responsável pela codificação das proteínas p19, p24 e p15), *Pol* (codifica as enzimas trans-

criptase reversa, integrase e protease) e *Env* (codifica as proteínas de superfície gp 46 e transmembrana gp21, do envelope viral). As glicoproteínas do envelope (*Env*) fazem a mediação da ligação do vírus ao seu receptor na superfície celular e, em seguida, a fusão viral às membranas celulares (FEUER; GREEN, 2005). Além dos genes estruturais comuns aos retrovírus, o HTLV também possui uma região localizada entre o gene *Env* e a região *3'LTR* conhecida como região *pX*. Essa região codifica os genes para proteínas regulatórias e acessórias virais, *Tax* (p40 para o HTLV-1 e p37 para o HTLV-2), *Rex* (p27 para o HTLV-1 e p26 para o HTLV-2), *p12*, *p13*, *p30* e *p21* e fator bZIP do HTLV-1 (*HBZ*) que estão envolvidas na infecção viral e na patogenicidade (SOLTANI *et al.*, 2019). As proteínas não estruturais do HTLV-1, também conhecidas como proteínas acessórias ou proteínas de regulação, não formam constituintes do *virion*, porém são essenciais para replicação viral (Figura 3) (FUKUMOTO, 2013).

**Figura 3:** Desenho esquemático da organização do genoma do HTLV-1 e HTLV-2.



Fonte: ROMANELLI *et al.*, 2013, p. 2.

As proteínas acessórias são codificadas na região  $pX$  (p12, p13 e p30 e p21 e fator bZIP HTLV-1 (*HBZ*) e modulam a expressão da Tax (SOLTANI *et al.*, 2019). A *p12* atua na sinapse imunológica inibindo a sinalização dos receptores do linfócito T. A *p13* altera a sobrevivência dos linfócitos e induz a apoptose (MATSUOKA; JEANG, 2007). Em 2002, o *HBZ*, encontrado na extremidade 3' da região *LTR*, foi identificado. O *HBZ* participa da patogênese da HAM/TSP e da ATL, coopera na persistência da infecção viral e sua expressão está diretamente associada com a carga viral (ZHAO, 2016). Foi relatado que a proteína *HBZ* está localizada exclusivamente no citoplasma de PBMC de pacientes com HAM/TSP, ao contrário da localização nuclear predominante de *HBZ* em células leucêmicas em pacientes com ATL, sugerindo a localização do *HBZ* citoplasmático como um possível biomarcador de HAM/TSP ou de ATL (BARATELLA *et al.*, 2017).

## CAPÍTULO 3

# REPLICAÇÃO DO HTLV-1

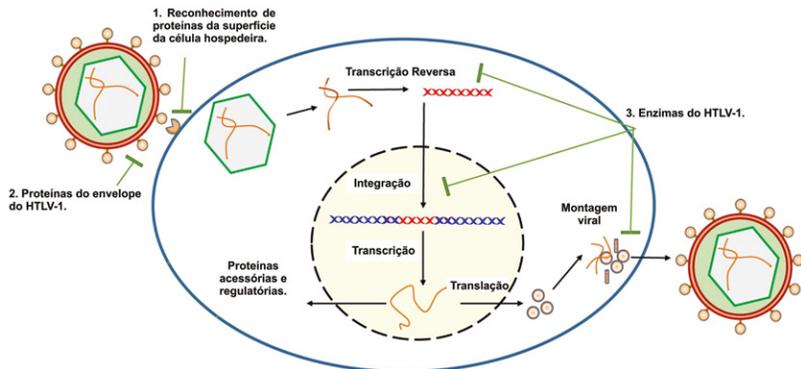
O HTLV-1 infecta uma variedade de células, incluindo linfócitos T, linfócitos B, fibroblastos, células endoteliais, células mielóides, células da glia e monócitos de origem humana e não humana. No entanto, mais de 90% das células infectadas *in vivo* são células T CD4+ e uma minoria de células T CD8+ (TANAKA; MATSUOKA, 2018). O ciclo de replicação do HTLV-1/2 inicia-se pela ligação do vírus à célula-alvo, que ocorre por meio de receptores complexos como moléculas transportadoras de glicose 1 (GLUT1), neuropilina-1 (NRP-1) e os proteoglicanos de heparam sulfato (HSPG) (JONES *et al.*, 2011). A glicoproteína gp46 se liga aos receptores da membrana celular do linfócito T e, em seguida, a gp21 provoca a adesão/fusão do vírus com a célula hospedeira. Por meio da interiorização do conteúdo do cerne viral, o RNA viral sofre a ação da transcriptase reversa, que possui atividade de DNA polimerase-RNA dependente, formando uma molécula de DNA complementar (cDNA), a qual usa o RNA como molde. O cDNA, após ser transportado para o núcleo, se integra ao DNA celular por meio da atividade da enzima integrase viral e, dessa maneira, forma-se o provírus integrado (KROON; VERDONCK; CARNEIRO-PROIETTI, 2010).

A síntese do RNA viral ocorre utilizando-se o DNA proviral como molde. Essa produção forma um transcrito primário longo que irá formar os RNA mensageiros (mRNA) e RNA genômico. O mRNA é capaz de codificar proteínas estruturais da matriz, do *core* e do envelope, formando novas partículas virais, que emergem da superfície da célula por brotamento, prontas para infectar outras células (Figura 4) (SOLTANI *et al.*, 2019).

A infecção por HTLV-1 provoca uma mudança no ambiente intracelular, levando à ativação espontânea de células infectadas, que

transcrevem ativamente a interleucina-2 (IL-2) e o receptor de interleucina 2 (IL-2R). Desta forma, se conduz uma intensa proliferação celular, principalmente de linfócitos T, e produção espontânea de citocinas (SOUZA *et al.*, 2012).

**Figura 4:** Representação esquemática do ciclo viral do HTLV-1



Fonte: Adaptado de SOLTANI *et al.*, 2019.

A presença de 500 a 5.000 clones de células infectadas em indivíduos com HTLV-1 sem ATL indica que a persistência do vírus ocorre principalmente pela replicação (mitose) de células infectadas, em vez de multiplicação do vírus a partir da transmissão célula-a-célula. Além disso, diferentemente do HIV-1, a porcentagem de células infectadas permanece estável e o genoma do HTLV-1 apresenta baixa variabilidade genética em um mesmo indivíduo. Esta afirmação pode ser justificada pelo fato de que, durante a divisão de células infectadas, a replicação do DNA do HTLV-1 é feita pela DNA polimerase celular, e não pela transcriptase reversa, que é mais propensa a erro. Portanto, acredita-se que o HTLV-1 persista em duas etapas em um indivíduo: transmissão célula-a-célula que ocorre logo após a exposição ao HTLV-1 e expansão clonal, que ocorre durante a fase crônica da infecção, por meio da replicação

do provírus integrado no genoma da célula hospedeira (PIQUE; JONES, 2012). Portanto, a transmissão eficiente do vírus ocorre por meio de fluidos corporais contendo células, como sangue, sêmen e leite materno (GROSS; THOMA-KRESS, 2016). Outro fato que reforça a afirmação da persistência do HTLV-1 no indivíduo infectado por meio da expansão clonal de células infectadas, em vez de propagação contínua do vírus, como na infecção por HIV, é a ausência relativa de variabilidade no gp46 em relação à gp120 do HIV (MOTA-MIRANDA *et al.*, 2013).

## CAPÍTULO 4

# VARIABILIDADE GENÉTICA DO HTLV

A razão para essa grande estabilidade genética é, provavelmente, devido à amplificação viral ocorrer mais por meio da expansão clonal das células infectadas, em vez de ocorrer pela ação da transcriptase reversa. Desta forma, a baixa variabilidade na sequência do genoma do HTLV-1 serve como ferramenta no estudo das migrações recentes e antigas das populações infectadas, assim como a origem, evolução e redes de transmissão do vírus (CASSAR; GESSAIN, 2017). Porém, é importante ressaltar que as sequências nucleotídicas do genoma do HTLV-1 em indivíduos com HAM/TSP são relativamente mais divergentes comparadas com as dos indivíduos assintomáticos, demonstrando que o ambiente imunológico representa uma pressão seletiva eficaz (MOTA-MIRANDA *et al.*, 2013).

O HTLV-1 e o HTLV-2 têm uma estrutura genômica semelhante e compartilham aproximadamente homologia de 70% nas sequências nucleotídicas, com diferenças, principalmente na região *pX* e em suas propriedades patogênicas (ROMANELLI *et al.*, 2013). Apresentam também propriedades biológicas semelhantes, infectando os linfócitos humanos, sendo que o vírus do tipo 1 tem maior tropismo por linfócitos T CD4+ e o tipo 2 por linfócitos T CD8+ (CIMINALE *et al.*, 2014). Por meio da análise do genoma proviral, observou-se que as regiões *LTR* e *Env* do HTLV-1 apresentam maior variabilidade e as regiões *Gag* e *Pol* têm maior similaridade entre os diferentes isolados provirais. Portanto, a caracterização genotípica dos subtipos virais é baseada nas sequências nucleotídicas da região *LTR* (CHIGBU *et al.*, 2019).

A caracterização filogenética, baseada no gene *LTR*, classifica o HTLV-1 em sete subtipos (a-g). As poucas substituições nucleotídicas en-

contradas nos isolados virais são, na maioria das vezes, semelhantes entre os indivíduos com origem geográfica em comum (RIBEIRO *et al.*, 2018).

- O subtipo **1a** ou **Cosmopolita** é endêmico em várias regiões da Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, inclusive no Brasil. A baixa variabilidade na sequência do subtipo 1a reflete a disseminação relativamente recente desse genótipo a partir de um ancestral comum (GESSAIN; CASSAR, 2012; MIURA *et al.*, 1994; MIURA *et al.*, 1997).

- Há também o subtipo **1b** ou da **África Central** (VANDAMME *et al.*, 1994) o **1c** ou **Melanésico**, endêmico na Austrália e em Papua-Nova Guiné (BASTIAN *et al.*, 1993; GESSAIN *et al.*, 1991) e o **1d**, isolado de indivíduos de Camarões e de Gabão (CHEN *et al.*, 1995; MAHIEUX *et al.*, 1997).

- Um número limitado de isolados encontrados na África Central pertencem a outros raros subtipos, chamados de **1e**, **1f** e **1g** (SALEMI *et al.*, 1998; WOLFE *et al.*, 2005).

A maioria das infecções é causada pelo **subtipo Cosmopolita**. Além disso, foi classificado em cinco subgrupos, a depender de sua localização:

- **A** ou transcontinental, **B** ou japonês, **C** ou da África ocidental, **D** ou do norte da África e **E** de afrodescendentes do Peru (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2006; MIURA *et al.*, 1994, WOLFE *et al.*, 2005).

O HTLV-2 foi classificado em quatro subtipos de acordo com análises moleculares: 2a, 2b, 2c e 2d. Os subtipos 2a e 2b estão presentes, principalmente, na América, Europa, em população indígena do Panamá, Colômbia, Argentina, América do Norte, e em usuários de drogas injetáveis. O subtipo 2c foi isolado a partir de amostras de indígenas da Amazônia brasileira e de doadores de sangue do país. Finalmente, o subtipo 2d foi isolado na África Central (ISHAK *et al.*, 1995; ROUCOUX; MURPHY, 2004; RIBEIRO *et al.*, 2018).

O HTLV-1 possui **diversidade genética** relativamente baixa entre os isolados, característica esta incomum entre os retrovírus. Desta forma, isolados virais de diferentes etnias identificados em áreas endêmicas têm sido utilizados no estudo da circulação de populações humanas antigas ou em estudos antropológicos (CASSAR; GESSAIN, 2017). A expansão de células infectadas pelo HTLV-1 está associada a uma expansão clonal de provírus integrados. Essa expansão clonal ocorre tanto em portadores sintomáticos, quanto em portadores assintomáticos do HTLV-1. Uma vez que a divisão celular é sempre acompanhada pelo risco de ocorrência de mutações, a proliferação contínua de células T CD4+ durante os anos de infecção assintomática pode levar a um acúmulo de mutações e variações estruturais no genoma do hospedeiro (COOK *et al.*, 2017). Sibon *et al.* (2006) relataram que os clones de células T CD4+ infectados pelo HTLV-1 proliferaram mais rápido que os clones não infectados e observaram um aumento significativo nas anormalidades nucleares nas células CD4+ infectadas. Porém, mesmo com a alta fidelidade da replicação de DNA celular, a expressão da proteína Tax do HTLV -1 demonstrou influenciar nas vias de reparação do DNA celular, na frequência de mutação celular, assim como na transição da fase G1 para a fase S. Dessa forma, pode-se concluir que o HTLV-1 replica principalmente como um provírus por meio da proliferação da célula hospedeira e que a Tax induz a instabilidade genética do HTLV -1 e das células infectadas (MANSKY, 2001).

Em pacientes com ATL, foi observado que a expressão da Tax é silenciada em até 60% dos clones de células, seja por mutação, deleção ou alterações epigenéticas, provavelmente como resultado seletivo ocasionado pela forte resposta anti-Tax citotóxica de linfócitos T (CTL) (COOK *et al.*, 2017).

## CAPÍTULO 5

# **DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS GENÓTIPOS/TIPOS/SUBTIPOS DO HTLV**

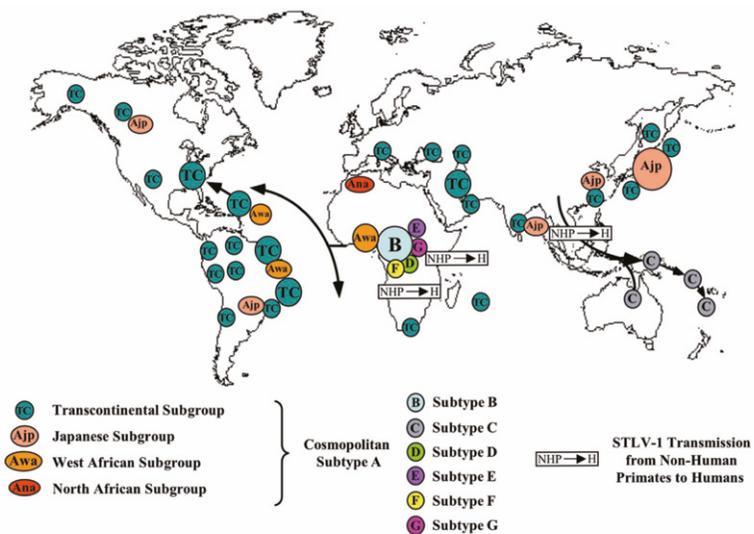
Em relação ao padrão epidemiológico da infecção pelo HTLV, evidencia-se um comportamento de “cluster” ou tendência a agrupamentos em diferentes áreas geográficas do mundo, evidenciado pelo aumento da prevalência com o aumento da idade e soroprevalência maior no sexo feminino.

São consideradas áreas endêmicas para o HTLV-1: o sudoeste do Japão (Kyushu, Shikoku e as ilhas da cadeia de Ryukyu), ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad-Tobago), a América do Sul (Equador, Venezuela, Guianas, Argentina, Brasil), África equatorial (Benin, Camarões e Guiné-Bissau) e regiões do Irã e Melanésia (MURPHY, 2016). O subtipo a Cosmopolita do HTLV-1 possui maior distribuição mundial, já os outros seis subtipos são encontrados em regiões geográficas específicas, conforme demonstrado na Figura 5. A dispersão viral do subtipo Cosmopolita foi facilitada, provavelmente, pelo tráfico de escravos da África e também pelas explorações marítimas realizadas pelos países europeus (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002; CATALAN-SOARES *et al.*, 2001).

A infecção pelo HTLV-2 não possui distribuição cosmopolita, apresentando menor prevalência na população geral. Quando comparado ao HTLV-1, mostra-se altamente endêmico em grupos específicos, como usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos e Europa, tais como Itália, França, Espanha, Noruega e Reino Unido. Também apresenta elevada prevalência entre vários grupos indígenas ao longo das Américas, em países como Estados Unidos, Canadá, México, Venezuela, Panamá, Colômbia, Brasil, Paraguai e Argentina (ISHAK *et al.*, 2003; MURPHY, 2016). Dos quatro subtipos identificados dentre os classi-

ficados como HTLV-2 (a-d), o 2c é o principal encontrado em cepas de índios brasileiros Kayapó e em usuários de drogas injetáveis de São Paulo (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002; ISHAK *et al.*, 1995).

**Figura 5:** Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-1 (a-g) e as principais rotas da disseminação viral pelos movimentos de populações infectadas.



Fonte: GESSAIN; CASSAR, 2012, p. 4

## CAPÍTULO 6

# EPIDEMIOLOGIA

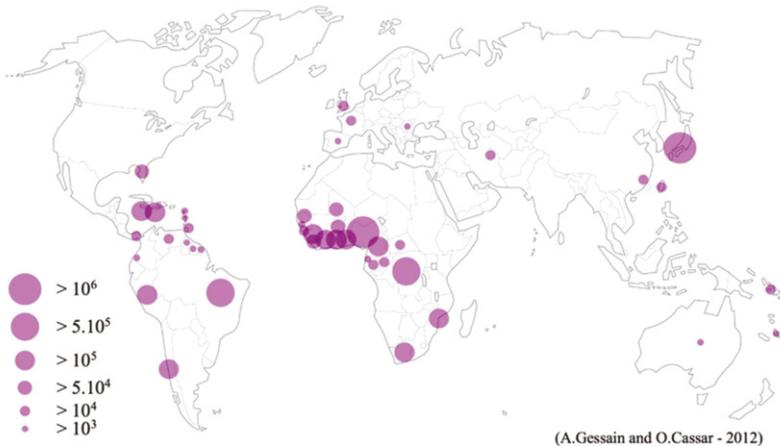
Estima-se que, aproximadamente, 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 no mundo. A sua exata prevalência é desconhecida, pois há poucos estudos de base populacional primária. As prevalências do HTLV-1 são baseadas, geralmente, em dados de pesquisas desenvolvidas em populações específicas, como doadores de sangue, gestantes ou pacientes hospitalizados ou coinfectados, que não são realmente representativas da população de uma determinada área ou país no ponto de vista epidemiológico. Além disso, as características epidemiológicas e demográficas dos doadores de sangue variam de acordo com a localização geográfica, de forma que a prevalência encontrada nessa população específica nem sempre fornece uma prevalência precisa do país em questão. Provavelmente, na maioria dos casos, a real prevalência seria muito maior do que a encontrada em doadores de sangue (WATANABE, 2011; GESSAIN; CASSAR, 2012).

A prevalência de HTLV-1 foi estratificada em alta (mais que 5%), média (entre 5% e 1%) e baixa (menos que 1%) prevalência. No entanto, são observadas áreas de prevalência muito altas cercadas por áreas de prevalência média ou baixa (Figura 6) (GONÇALVES *et al.*, 2010; TAGAYA *et al.*, 2019).

Globalmente, taxas de até 37% de infecção podem ser encontradas em áreas de elevada prevalência como no sudoeste do Japão, e outras áreas de prevalência muito baixa, como em doadores de sangue na França chegam a cerca de 0,0039% de positividade (PROIETTI *et al.*, 2005). Diversos estudos epidemiológicos têm sido realizados na Europa, principalmente em doadores de sangue e mulheres grávidas. Está claro que a maioria, em torno de 80%, das pessoas infectadas pelo HTLV-1 vivendo atualmente na Europa, ou são filhos ou são descendentes de

imigrantes, vindos de áreas de alta endemicidade, especialmente das Índias Ocidentais e da África. Os usuários de drogas injetáveis representam também uma população relativamente endêmica para HTLV-1, principalmente na Espanha, Itália e Irlanda (GESSAIN; CASSAR, 2012, IRELAND *et al.*, 2017). Contudo, a Europa apresenta soroprevalência baixa em doadores de sangue, com 0.002% na Noruega e 0,0056% na Grécia, por exemplo (PROIETTI *et al.*, 2005).

**Figura 6:** Distribuição geográfica de HTLV-1 em países onde a infecção é endêmica



Fonte: TAGAYA *et al.*, 2019, p. 5.

Provavelmente, a África representa a maior área endêmica para a infecção pelo HTLV-1. Porém, apesar dos vários estudos epidemiológicos e relatos de casos, a situação da infecção pelo HTLV-1 não é de fato conhecida em inúmeros países e regiões desse continente. A soroprevalência varia de 0,6% em Marrocos, no norte do continente, para mais de 5% em vários países da África subsaariana, como Benin, Camarões e Guiné-Bissau, chegando a variar entre 6,6 e 8,5% no Gabão e 1,05% na

Guiné (WATANABE, 2011; GESSAIN; CASSAR, 2012). Em um estudo de meta-análise que incluiu doadores de sangue de 16 países da África subsaariana, a prevalência para a infecção pelo HTLV-1 combinada dos estudos selecionados foi de 0,68 % (NGOMA *et al.*, 2019).

Na Oceania, estudos demonstraram uma baixa prevalência em doadores de sangue na Austrália (WATANABE, 2011). No entanto, Einsiedel *et al.* 2016 demonstraram que algumas comunidades de aborígenes neste país apresentaram 45% de soropositividade para a infecção pelo HTLV-1.

Na Ásia, exceto alguns focos endêmicos, como Japão e Irã, a prevalência de infecção pelo HTLV-1 e das doenças associadas é considerada baixa. Porém, carecem de estudos representativos na maioria das áreas, de forma que a situação ainda permanece pouco conhecida (GESSAIN; CASSAR, 2012; SALEHI *et al.*, 2017). Na China, foi encontrada uma prevalência da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 de 0,13% e 0,05%, respectivamente, entre população da China central (MA *et al.*, 2013).

O Japão é a área endêmica para o HTLV-1 mais importante. Estima-se que a prevalência na população em geral varia de áreas sem relato da presença do vírus para áreas específicas com alta endemicidade, como as ilhas de Shikoku, Kyushu e Okinawa. Foi estimado um número de 1 milhão de portadores de HTLV-1 no Japão, a partir de dados de mais de 25 anos. Embora este número tenha diminuído, ainda permanece maior do que um milhão (SATAKE *et al.*, 2016). Em Okinawa, província ao sul do Japão, foi relatada uma taxa muito alta (21%) de infecção pelo HTLV-1 na população geral de mais de 40 anos de idade (KOHAKURA *et al.*, 1986). Foi observada uma diminuição significativa de indivíduos infectados pelo HTLV-1 na área de Kyushu (de 50,9% para 45,7%) e um aumento na área de Kanto (de 10,8 para 17,7%). Estas mudanças ocorreram provavelmente devido à migração de japoneses da área de Kyushu/Okinawa para as áreas metropolitanas (WATANABE,

2011). Em Hokkaido, no norte do Japão, o HTLV-1 também foi encontrado, mas com baixa prevalência entre doadores de sangue (0,2%) e entre gestantes (0,1%) (SATAKE *et al.*, 2012; YAMADA *et al.*, 2014).

Em relação à América do Norte, a maioria dos estudos de prevalência realizados nos Estados Unidos sobre HTLV-1, utilizaram doadores de sangue e usuários de drogas intravenosas. Em um estudo com 40.000 doadores de sangue, apenas 10 (0,025%) foram soropositivos para infecção pelo HTLV-1. Em outro estudo, realizado anos depois, foi relatado que a prevalência da infecção pelo HTLV-1 entre 21.000 indivíduos de várias populações, incluindo os doadores de sangue foi de 0,02 % (GESSAIN; CASSAR, 2012; POIESZ *et al.*, 2001; WILLIAMS *et al.*, 1988). Contudo, estima-se uma prevalência média da população geral nos Estados Unidos de 0,1% a 0,2% (COOK; TAYLOR, 2014). No Canadá, a infecção pelo HTLV-1 parece ser rara. A taxa de infecção pelo HTLV foi de 1,11 por 100.000 doadores de sangue em 2010 (O'BRIEN *et al.*, 2013).

O Caribe é conhecido como uma área de alta prevalência para infecção pelo HTLV-1. Existem muitos estudos sobre a infecção pelo HTLV-1 na Jamaica, onde casos de HAM/TSP, ATL e dermatite infecciosa foram relatados. Foi encontrada uma soroprevalência de HTLV-1 de 6,1%, em média, em uma amostra de 13.260 jamaicanos de todas as partes da ilha, com uma variação de 1,7 a 17,4% de acordo com o sexo e idade. No entanto, em Cuba, a soroprevalência para HTLV-1 é muito baixa, com relato de poucos casos de ATL ou TSP/HAM nesse país (MURPHY *et al.*, 1991; GESSAIN; CASSAR, 2012).

Nos países da América Central, embora alguns dos seus países tenham fortes laços comerciais e culturais com o Caribe, que é endêmico para HTLV-1, poucos estudos sobre a infecção pelo HTLV -1 e suas doenças associadas foram realizados, com exceção de Honduras, Panamá e Costa Rica, onde a soroprevalência da infecção pelo HTLV-1

é muito baixa. Porém, a prevalência é maior na população não-mestiça do que nos grupos étnicos mestiços (8,1 e 0,5%, respectivamente) (DE RIVERA *et al.*, 1995).

Acredita-se que o HTLV já existia na América do Sul na população indígena nativa vinda da Ásia. Pode ter entrado no continente também pelo comércio de escravos africanos e por meio da imigração japonesa no início do século XX (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002). Na América do Sul, já foram realizados diversos estudos sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1, principalmente no Brasil, Peru, Colômbia, Argentina, Chile, Uruguai e Guiana Francesa. Este continente é considerado uma grande área endêmica para infecção pelo HTLV-1 e as doenças associadas, uma vez que o vírus já foi encontrado em todos os países (GESSAIN; CASSAR, 2012). No Peru, a infecção pelo HTLV-1 é mais prevalente entre os povos indígenas, como demonstra estudo com mulheres indígenas da comunidade Shipibo-Konibo que encontrou uma prevalência de 5,9% desta infecção (BLAS *et al.*, 2013). No Chile, um estudo com doadores de sangue encontrou a prevalência média de 0,1% de infecção pelo HTLV-1. No entanto, sabe-se que a soroprevalência do HTLV-1 entre os indígenas chilenos de regiões isoladas é maior do que a população chilena geral (SAN MARTIN *et al.*, 2016). Na Venezuela e no Paraguai, a soroprevalência de infecção pelo HTLV-1 é considerada baixa ou rara entre a população geral saudável. No Uruguai, a soroprevalência chegou a 0,75 % entre os doadores de sangue e na Argentina, a área endêmica na região Norte do país tem uma prevalência de 0,6 a 1,2% em doadores de sangue enquanto em partes não endêmicas (por exemplo, região central do país), a prevalência em doadores de sangue é menor que 0,1% (GESSAIN; CASSAR, 2012; FRUTOS *et al.*, 2017). Na Guiana Francesa, ao contrário, a população é altamente endêmica para o HTLV-1, principalmente nos grupos étnicos Noir-Marron (10,3%) (KAZANJI *et al.*, 2003).

No Brasil, o HTLV-1 foi descrito pela primeira vez em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande, capital do estado de Mato Grosso do Sul (MS), localizado na região Centro-Oeste, com prevalência de 10%, sendo a maioria dos indivíduos oriundos da ilha de Okinawa, sul do Japão, uma região endêmica para infecção pelo HTLV-1 (KITAGAWA *et al.*, 1986). Após a triagem sorológica para HTLV-1/2 se tornar obrigatória nos bancos de sangue do Brasil em 1993, vários estudos foram realizados utilizando os dados obtidos. Dessa forma, foi possível estimar a soroprevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em vários estados brasileiros. Estudos sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1 em doadores de sangue de 27 hemocentros, localizados em áreas metropolitanas de todos os estados brasileiros e do Distrito Federal, demonstraram que taxas de prevalências médias apresentaram grande heterogeneidade geográfica, variando de 0,4/1.000 em Florianópolis, na Região Sul, até 10,0/1.000 em São Luís, na Região Nordeste. Observa-se que as taxas de soropositividade são mais baixas nas capitais do Sul do país, tendendo a aumentar em direção ao Nordeste e Norte (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005). Em um estudo realizado em duas comunidades localizadas na Amazônia brasileira e nas margens da usina hidroelétrica de Tucuruí (região Norte do Brasil), foi encontrada uma prevalência de 4,7% para infecção pelo HTLV (MAGNO FALCÃO *et al.*, 2013). Uma moderada prevalência foi encontrada em Belém, no norte do Brasil, com 1,4% de indivíduos adultos infectados pelo HTLV-1 na região metropolitana (SILVA *et al.*, 2018). Em estudo realizado em cinco capitais brasileiras, foi encontrada uma prevalência global de 0,41%, sendo maior na cidade de Salvador (GALVÃO-CASTRO *et al.*, 1997). Em um estudo conduzido com 3.451 amostras de soro obtidas por amostragem aleatória simples representativa de Salvador, a prevalência global de infecção pelo HTLV-1 encontrada foi de 1,48%, demonstrando uma tendência linear crescente com a idade (NUNES *et al.*, 2017). São Paulo apresentou uma prevalência de HTLV-1/2 de 0,1% entre doadores de sangue (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2012).

Na Tabela 1 estão listados diversos estudos nacionais de prevalência da infecção pelo HTLV-1 em doadores de sangue no período de 1989 a 2018.

**Tabela 1:** Estudos nacionais de prevalência de HTLV-1 em doadores de sangue no Brasil (1989-2018).

Local do estudo	Nº	Prevalência (%)	Referência
Rio de Janeiro (RJ)	2.138	0,40	LEE <i>et al.</i> , 1989
São Paulo (SP)	1.148	0,40	GABBAI <i>et al.</i> , 1993
Minas Gerais (MG)	1.877	0,32	PROIETTI <i>et al.</i> , 1994
São Paulo (SP)	17.063	0,15	FERREIRA JUNIOR <i>et al.</i> , 1995
Manaus (AM)	1.200	0,08	GALVÃO-CASTRO <i>et al.</i> , 1997
Recife (PE)	1.200	0,33	GALVÃO-CASTRO <i>et al.</i> , 1997
Salvador (BA)	1.040	1,35	GALVÃO-CASTRO <i>et al.</i> , 1997
Rio de Janeiro (RJ)	1.200	0,33	GALVÃO-CASTRO <i>et al.</i> , 1997
Florianópolis (SC)	1.200	0,08	GALVÃO-CASTRO <i>et al.</i> , 1997
São Paulo (SP)	351.639	0,30	SEGURADO <i>et al.</i> , 1997
São Paulo (SP)	9.942	0,06	SALLES <i>et al.</i> , 2003
Acre (AC)	11.121	0,11	COLLIN <i>et al.</i> , 2003
Brasil (27 hemocentros)	6.218.619	0,40	CATALAN-SOARES <i>et al.</i> , 2005
Rio Branco (AC)	219	0,46	MOTA-MIRANDA <i>et al.</i> , 2008
Belo Horizonte (MG)	422.600	0,10	NAMEN-LOPES <i>et al.</i> , 2009
Minas Gerais (MG)	3.249.944	0,10	DIAS-BASTOS <i>et al.</i> , 2010
Uberaba (MG)	147.489	0,02	LIMA <i>et al.</i> , 2010
SP, MG, PE	281.760	0,13	CARNEIRO-PROIETTI <i>et al.</i> , 2012
Ribeirão Preto (SP)	1.038.489	0,10	PINTO <i>et al.</i> , 2012
Caruaru (PE)	61.881	0,09*	DE LIMA <i>et al.</i> , 2013
Maranhão (MA)	365.564	0,15	VIANA <i>et al.</i> , 2014
Santa Catarina (SC)	82.000	0,01	KUPEK, 2014
Oeste de SP	377.243	0,02	PINTO <i>et al.</i> , 2016
Manaus (AM)	87.402	0,13	MORAIS <i>et al.</i> , 2017
Piauí (PI)	37.306	0,06	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2018

\*HTLV-1 e 2

Fonte: Elaborado pelos autores.

Considerando diferentes grupos populacionais no Brasil, estudos demonstraram elevadas prevalências entre imigrantes e descendentes japoneses, com 10% e 6,8% em Campo Grande, MS, e 1,8% em Tomé-Açu, Pará (KITAGAWA *et al.*, 1986; BANDEIRA *et al.*, 2015; VALLINOTO *et al.*, 2004), assim como entre comunidades indígenas, chegando a 13% de prevalência da infecção pelo HTLV-1 em algumas tribos no Pará (NAKAUCHI *et al.*, 1992).

## CAPÍTULO 7

# TRANSMISSÃO DO HTLV

As principais formas de transmissão do HTLV são: via sexual (mais frequentemente do homem para mulher), via vertical (aleitamento materno, intrauterino ou periparto) e pela transfusão de sangue e hemoderivados contaminados, assim como o compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados) (PAIVA *et al.*, 2018). É importante enfatizar que a infecção pelo HTLV-1 requer contato célula-a-célula, e que os *virions* livres de células geralmente não causam infecção (TAGAYA *et al.*, 2019).

Em áreas endêmicas, a forma de transmissão vertical é considerada a mais importante, sendo que a taxa de transmissão por essa via em populações endêmicas está estimada entre 10 a 25%. O aleitamento materno é a principal forma de infecção pelo HTLV-1 pela via vertical e o risco de infecção aumenta com o tempo de amamentação. A maioria das infecções por HTLV-1 ocorrem em crianças que foram amamentadas por mais que seis meses, pois nesse período, mais de 80% das células do leite materno são linfócitos T (PIQUE; JONES, 2012). Porém, além dos linfócitos T, células epiteliais e macrófagos presentes no leite materno também podem ser infectadas pelo HTLV-1 e atuar na transmissão do vírus (TAKEUCHI *et al.*, 2010). Apesar da transferência passiva de anticorpos maternos durante a gravidez inibir o HTLV-1, a concentração desses anticorpos diminui ou desaparece de seis a 12 meses após o nascimento, o que poderia aumentar o risco de infecção (PAIVA *et al.*, 2018).

Em relação à transmissão de HTLV entre casais, estudos demonstraram que o vírus é transmitido de forma mais eficiente a partir do homem para a mulher (NUNES *et al.*, 2017). Em um estudo prospectivo de 97 casais japoneses HTLV-sorodiscordantes acompanhados por cinco anos, a taxa de transmissão geral foi de aproximadamente 1% ao

ano, e a taxa de transmissão relativa foi 3,9 vezes maior entre homens infectados e mulheres não infectadas do que vice-versa (STUVER *et al.*, 1993). Um estudo representativo realizado no Japão demonstrou que, em um período de 10 anos, a transmissão sexual seria 60 vezes maior de homens para mulheres (KAJIYAMA *et al.*, 1986). Esta transmissão preferencial de homem-mulher pode ser explicada por fatores biológicos, tais como a presença de linfócitos infectados no sêmen e devido a maior suscetibilidade das mulheres à infecção pelo HTLV-1 após a menopausa (MUELLER *et al.*, 1996; DA COSTA *et al.*, 2013). Com relação à transmissão da mulher para o homem, o DNA proviral do HTLV foi isolado em células de secreções cervicais de mulheres infectadas. Linfócitos T CD4+ podem ser encontrados em baixo número em secreção cérvico-vaginal de mulheres saudáveis. Porém, esse número aumenta com certas infecções, o que é consistente com a observação da presença de células infectadas pelo HTLV-1 em secreções cervicais associada à inflamação do colo uterino. Além disso, a transmissão da mulher para o homem é maior em homens com sífilis ou úlceras penianas, uma vez que soluções de continuidade no epitélio aumentam o risco de transmissão de infecções sexualmente transmissíveis (PIQUE; JONES, 2012). Assim como em outras infecções sexualmente transmissíveis, a via sexual de transmissão do HTLV-1 está relacionada com sexo desprotegido, múltiplos parceiros sexuais, duração do contato sexual com parceiro infectado pelo HTLV-1, história de outras doenças sexualmente transmissíveis, troca de favores sexuais por dinheiro e relação sexual desprotegida com usuários de drogas injetáveis (GONÇALVES *et al.*, 2010; NUNES *et al.*, 2017).

A via sanguínea de transmissão do HTLV inclui preferencialmente a transfusão de sangue contaminado, o compartilhamento de agulhas, seringas ou outros objetos contaminados com sangue e o transplante de órgãos. A transfusão sanguínea é uma das formas de transmissão mais eficiente, podendo chegar à taxa de soroconversão de 44% dos

receptores após uma única exposição a produtos sanguíneos celulares infectados pelo HTLV-1 e com média de 51 dias para soroconversão (MANNIS; HISADA; GRENADE, 1999). O tempo de estocagem em refrigeração é um fator que diminui o risco de transmissão por hemoderivados celulares, provavelmente devido à perda da viabilidade dos leucócitos. Foi evidenciado que se pode reduzir bastante a transmissão quando os hemoderivados são estocados por mais de 14 dias, quando comparados com uma taxa de transmissão de 47% quando estocados por um período menor (KLEINMAN; SWANSON; ALLAIN, 1993).

A transmissão por transfusão de sangue diminuiu grandemente nos países que instituíram a normatização da triagem sorológica para a infecção pelo HTLV-1/2 nos serviços de hemoterapia (LIMA *et al.*, 2010). O Japão iniciou a triagem nos bancos de sangue em 1986. Em 1988, a triagem foi instituída pelos Estados Unidos e Canadá. Seguidos pelo Caribe (1989), França (1991), Brasil e Austrália (1993) e Dinamarca (1994) (BRASIL, 1993; CDC, 1990; CHIAVETTA *et al.*, 2003; GONÇALVES *et al.*, 2010; INABA *et al.*, 1989). Em geral, pessoas que se infectam com o HTLV-1 pela transfusão sanguínea têm maior probabilidade de desenvolver a mielopatia inflamatória crônica HAM/TSP do que os indivíduos que se infectam pela via vertical, principalmente durante a amamentação, sendo esses mais propensos a desenvolver ATL (CHIGBU *et al.*, 2019).

## CAPÍTULO 8

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1/2 é realizado em duas etapas, triagem sorológica e confirmação dos resultados por meio de ensaios de maior especificidade. Os métodos laboratoriais utilizados são testes sorológicos e/ou moleculares (FANI *et al.*, 2019). Os imunoenaios enzimáticos como *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), imunoenaios eletroquimioluminescentes (ECLIA) e o método de aglutinação de partículas de látex ou de gelatina (PA) são opções de escolha para realização de testes de triagem. Os testes confirmatórios compreendem imunofluorescência (IFA), RIPA (radioimunoprecipitação em gel de poliatriilamida) e, principalmente, *western blotting* (WB). Além disso, também pode ser feita a pesquisa de provírus integrado no DNA a partir de células de sangue periférico, pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR) (GESSAIN; CASSAR, 2012). Na maioria dos países, os métodos convencionais são ELISA, WB e PCR. O ELISA é usado como teste de triagem e WB e PCR são considerados testes confirmatórios (FANI *et al.*, 2019).

Os ensaios imunoenzimáticos apresentam boa sensibilidade e especificidade. Nos testes de primeira geração, utilizava-se o lisado viral de células infectadas com HTLV-1 ou HTLV-1/2 purificado e fixados na fase sólida. Nos testes de segunda geração, proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do envelope viral (gp21) foram adicionados, aumentando, dessa forma, a sensibilidade para detecção de anti-HTLV-1/2. Os testes mais recentes utilizam apenas proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos específicos do HTLV-1/2, melhorando a sensibilidade do método (100%), porém sem diferenciar os dois tipos virais (SABINO; CARVALHO, 2010; DA SILVA BRITO *et al.*, 2018).

O WB é considerado um método confirmatório para infecção pelo HTLV. Segundo a Organização Mundial de Saúde, uma amostra é positiva para anti-HTLV-1 caso apresente no WB alguma banda específica com reatividade correspondente para as proteínas do gene *ENV*, gp46 ou gp62/68, além de reatividade com bandas de proteínas específicas dos genes GAG, p19, p24 e p53 (WHO, 1991). Algumas amostras positivas no teste de ELISA para detecção do anti-HTLV-1/2 resultam num padrão de reatividade com bandas insuficientes no WB para ser considerado positivo, ou seja, são encontradas bandas específicas para HTLV, mas não preenchem os critérios do teste para o diagnóstico. Nesses casos, os indivíduos são sorologicamente classificados como indeterminados. Perfis de WB indeterminados para anti-HTLV-1/2 já foram relatados em todo o mundo, sendo mais encontrados em áreas tropicais (MORENO *et al.*, 2013; FANI *et al.*, 2019). O motivo dos resultados indeterminados não está muito esclarecido, algumas explicações possíveis incluem a reatividade cruzada com outros agentes infecciosos, como o *Plasmodium sp*, por exemplo, presença de partículas defeituosas do HTLV-1, uma infecção com retrovírus novo que apresente alta similaridade com o HTLV-1 e infecção com HTLV-1 em indivíduos com baixas cargas provirais, o que pode interferir no reconhecimento dos antígenos do HTLV-1 pelo hospedeiro (ABRAMS; AKAHATA; JACOBSON, 2011). A utilização de antígenos específicos, como o peptídeo recombinante GD21-I e gp46-1 e 2, diminui a frequência de reações inespecíficas, reduzindo, desta forma, a possibilidade de resultados falso-positivos e pode também distinguir entre infecção por HTLV-1 e HTLV-2 (FANI *et al.*, 2019).

Os testes moleculares para infecção pelo HTLV-1/2 são necessários quando os resultados dos testes sorológicos são inconclusivos. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é atualmente a técnica mais utilizada para confirmar os resultados dos ensaios sorológicos. Além de possibilitar a genotipagem dos subtipos virais, pode facilitar a identificação de lactentes infectados pelas mães soropositivas, visto que os exames

sorológicos podem positivar devido à presença de anticorpos maternos, transferidos pela placenta ao filho. Os métodos de PCR são rápidos, específicos, sensíveis e reprodutíveis (CASSAR; GESSAIN, 2017).

Por meio da PCR, é possível realizar a amplificação de segmentos genômicos. Para isso, utilizam-se iniciadores, conhecidos como *primers* para realizar o diagnóstico diferencial da infecção pelos diferentes tipos e subtipos de HTLV. Portanto, além de serem empregados na confirmação da infecção, os testes moleculares podem fazer a diferenciação entre as infecções por HTLV-1, HTLV-2, coinfeção HTLV-1 e 2 e infecção pelos novos tipos, HTLV-3 e HTLV-4, por meio do uso de *primers* específicos para cada tipo de HTLV, da análise do polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição (PCR-RFLP, do inglês *restriction fragment length polymorphism*) ou do sequenciamento nucleotídico do genoma proviral (SABINO; CARVALHO, 2010; SANTOS; LIMA, 2005). Os métodos de PCR *multiplex* e da PCR quantitativa em tempo real (qPCR), usados para detectar e quantificar a carga proviral do HTLV-1 e 2, têm sido empregados. Os genes *Tax* e *Rex* (região *pX*), *Gag*, *Pol* são as regiões mais utilizadas para quantificação do DNA do HTLV-1 devido a alta similaridade para diferentes isolados de HTLV-1 de regiões distintas do mundo (DEHÉE *et al.*, 2002). Estes métodos podem ser aplicados em estudos de progressão de doenças associadas ao HTLV e em estudos epidemiológicos onde o HTLV é endêmico (BESSION; KAZANJI, 2009).

Uma nova técnica para a detecção de ácidos nucléicos, chamada digital droplet PCR (ddPCR), foi desenvolvida e possibilita a detecção e quantificação absoluta direta de um gene alvo do HTLV-1 em amostras com baixo número de células, como o líquido cefalorraquidiano (CASSAR; GESSAIN, 2017).

Para realização do diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV, recomenda-se cumprir os procedimentos ordenados na Figura 6, agrupados em duas etapas:

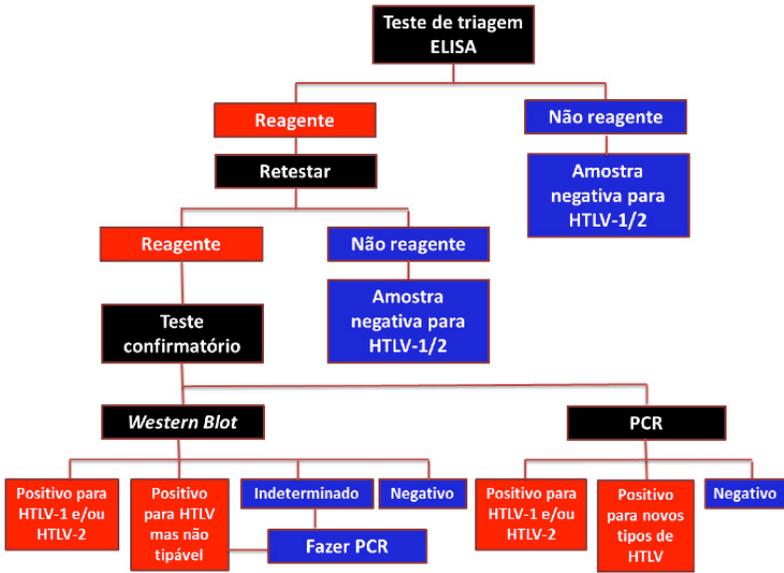
- Etapa I – Triagem sorológica.
- Etapa II – Confirmação sorológica mediante realização do teste de *Western blot* para HTLV-1/2 e/ou por PCR.

Linfócitos atípicos com morfologia nuclear anormal podem ser observados em indivíduos com qualquer manifestação clínica de infecção pelo HTLV-1, portanto, o diagnóstico de ATL pode se basear na presença de células típicas dessa patologia no sangue periférico, exceto no tipo latente, conhecidas como *flower cells* e caracterizadas por núcleos polilobulados, cromatina homogênea e condensada, nucléolo pequeno ou ausente e citoplasma basófilo e agranular (BANGHAM *et al.*, 2015). Para o diagnóstico da ATL na forma latente, com manifestações na pele, é fundamental a análise histológica das lesões cutâneas anormais, e dos linfonodos, no caso da ATL linfomatosa. A hipercalcemia é a alteração laboratorial encontrada na ATL mais distintiva em relação a outras doenças malignas linfóides, sendo relatada em 31% dos pacientes (50% no tipo aguda, 17% no tipo linfomatosa e não relatada nos outros tipos) (TSUKASAKI; TOBINAI, 2013).

Visto que a HAM/TSP é uma doença neurológica desmielinizante na qual os linfócitos T CD4+ e CD8+ penetram na medula espinhal, a pesquisa de linfócitos T no líquido é importante. Foi relatada a presença de um maior número de linfócitos T CD8+ *Tax* específicas no LCR do que no sangue periférico em pacientes com HAM/TSP, sugerindo que estes linfócitos T específicos se acumulam no sistema nervoso central e que estão diretamente envolvidas na patogênese da HAM/TSP (FUTSCH *et al.*, 2018). No Brasil, De Castro-Costa *et al.* (2006) elaboraram critérios capazes de diagnosticar HAM/TSP desde suas manifestações iniciais, incluindo os casos oligo sintomáticos. Os critérios desta proposta caracterizam HAM/TSP definida (HAM-D) quando o paciente apresentar paraparesia espástica crônica, progressiva, não remissiva com comprometimento suficiente da marcha, sintomas sensitivos pre-

sententes ou não, e quando presentes, permanecem leves, sinais ou sintomas urinários e intestinais podem ou não estar presentes, presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e líquido, confirmação da infecção pelo HTLV-1 por *Western blot* e/ou PCR para HTLV-1 e exclusão de outras patologias que se assemelham a HAM/TSP (SLATER *et al.*, 2012).

**Figura 7:** Algoritmo para o diagnóstico laboratorial de infecção pelo HTLV (baseado em FANI *et al.*, 2019).



Fonte: Elaborado pelos autores.

## CAPÍTULO 9

### **CARGA PROVIRAL (PVL)**

O HTLV-1 é um vírus associado às células. Portanto, não é fácil determinar rotineiramente a carga viral de RNA. Logo, faz-se a determinação da carga proviral (PVL) do HTLV-1, que se baseia na amplificação do DNA proviral, usualmente obtido do PBMC. Também pode ser detectado a partir do leite materno, sêmen, urina e saliva. Os ensaios especificamente destinados a investigar a carga proviral do HTLV-1 incluem várias técnicas de PCR em tempo-real (qPCR), que dependem da co-amplificação de um gene padrão interno heterólogo ou da diluição de sequências-alvo (CASSAR; GESSAIN, 2017).

Em 2020, nosso grupo padronizou um protocolo de qPCR para determinação da carga proviral do HTLV-1 PVL utilizando oligonucleotídeos sintéticos como curva padrão. Esta metodologia pode ser utilizada como uma alternativa para o monitoramento clínico dos indivíduos infectados pelo HTLV-1, uma vez que a carga proviral do HTLV constitui um importante fator prognóstico na progressão das doenças associadas ao vírus (BANDEIRA *et al.*, 2020). A qPCR é uma técnica altamente sensível com ampla escala de detecção. Então, métodos quantitativos de qPCR foram implementados para determinar a carga do DNA proviral do HTLV-1 e HTLV-2 (CASSAR; GESSAIN, 2017).

A carga proviral do HTLV-1 é considerada um marcador de risco importante em relação ao desenvolvimento de doenças associadas ao vírus. Dessa forma, a análise da carga proviral no decorrer da infecção é importante para o acompanhamento de indivíduos assintomáticos, para identificar o risco de desenvolvimento e evolução de doença neurológica (HAM/TSP), uma vez que o aumento no seu nível pode indicar evolução da doença (FURTADO *et al.*, 2012).

## CAPÍTULO 10

# ASPECTOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1

A maioria das pessoas infectadas pelo HTLV-1 permanece assintomática por toda a vida e, provavelmente, sem ter consciência do seu perfil sorológico. Desta forma, indivíduos assintomáticos podem ainda infectar seus parceiros sexuais ou filhos (ZIHLMANN; DE ALVARENGA; CASSEB, 2012). As doenças associadas podem ser neoplásicas (Leucemia/Linfoma de células T do adulto), inflamatórias (mielopatia, uveíte, artrite, dermatite, alveolite) ou infecciosas (estrongiloidíase, escabiose, dermatite infectiva e tuberculose). O HTLV-1 também foi associado a um estado imunodeficiente em indivíduos infectados com o subtipo c na Austrália, resultando em bronquiectasia (EINSIEDEL *et al.*, 2014). O risco estimado de desenvolver HAM/TSP é de 0,3-4% e de 2 a 6% para ATL (MARTIN *et al.*, 2014). Em geral, as patologias relacionadas ao HTLV-1 ocorrem após 20 a 30 anos de latência viral. No entanto, casos de dermatite infectiva podem ocorrer na infância e adolescência (PRIMO *et al.*, 2009).

A HAM/TSP é a síndrome inflamatória crônica causada pelo HTLV-1 melhor caracterizada. Nessa doença, um infiltrado perivascular de células mononucleares e um elevado nível de citocinas proinflamatórias (IL1, IL6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) na medula espinal torácica desenvolvem desmielinização e degeneração axonal, resultando em atrofia da medula espinal e perda gradativa da capacidade sensório-motora (CHIGBU *et al.*, 2019). Paraparesia, sinais piramidais (espasticidade e hiperreflexia) e sintomas urinários são observados em quase todos os indivíduos com HAM/TSP, seguidos por sintomas sensoriais (50-78%) (SOUZA *et al.*, 2012). Dessa forma, os pacientes desenvolvem uma paraparesia espástica gradativamente progressiva comprometendo a marcha, a função

autônoma de bexiga e intestino, e repercutindo na capacidade motora dos membros inferiores e qualidade de vida (MARTIN *et al.*, 2014). As mulheres são afetadas pela HAM/TSP com mais frequência do que os homens, além disso, a doença inicia na idade adulta, geralmente na quinta década de vida (CHIGBU *et al.*, 2019).

Em comparação com os portadores de HTLV-1 assintomáticos, as células infectadas de indivíduos com HAM/TSP produzem altos níveis de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), assim como quimiocinas CXCL10 e CXCL9, importantes no recrutamento de células T inflamatórias para o local de destruição neuronal (SOUZA *et al.*, 2012).

A ATL é caracterizada como uma neoplasia agressiva, linfoproliferativa de linfócitos T CD4+ pós-tímicas, com uma sobrevida média de 8 meses na forma aguda da doença (MALIK; TAYLOR, 2018). Na ATL, a presença de infiltrados celulares pode afetar a pele, o fígado, o trato gastrointestinal e os pulmões. Foi descrita primeiramente no Japão, seguido do Caribe e da América do Sul, assim como também foi diagnosticada em imigrantes oriundos de regiões de alta endemicidade residentes na Europa e Estados Unidos (GONÇALVES *et al.*, 2010). Geralmente, a ATL acomete adultos entre 20 e 30 anos após a infecção pelo HTLV-1, principalmente naqueles que contraíram o HTLV-1 no nascimento, por meio da infecção de mãe para filho (MALIK; TAYLOR, 2018).

A ATL pode ser classificada clinicamente como latente, crônica, linfomatosa ou aguda (SHIMOYAMA, 1991). A forma latente da ATL é também chamada de pré-leucêmica, apresentando-se com 5% ou mais linfócitos T anormais no sangue periférico, contagem de linfócitos normal, ausência de hipercalemia, concentração plasmática de desidrogenase láctica (LDH) até uma vez e meia o valor superior normal, e ausência de adenomegalia e de acometimento de outros órgãos. Pode haver lesões cutâneas e pulmonares. A forma crônica apresenta linfocitose, LDH até

duas vezes o valor máximo normal, também apresenta ausência de hipercalemia e de comprometimento ósseo, do sistema nervoso central e do trato gastrointestinal. Pode haver linfadenomegalia e envolvimento de fígado, baço, pele e pulmões, onde a sobrevida média é de, aproximadamente, 24 meses. A forma linfomatosa tem um prognóstico desfavorável com evolução geralmente fatal, não demonstra linfocitose e, aproximadamente, 1% ou menos dos linfócitos T são anormais. Esta forma constitui 25 a 30% dos casos de ATL, sendo a forma mais frequente e altamente agressiva. A forma aguda inclui os pacientes que apresentam manifestações tumorais e leucêmicas habituais, porém não pertencem à nenhuma das outras classificações. Essa forma se caracteriza por leucometria elevada, hipercalemia e lesões de pele (TAKATSUKI, 1995).

A supressão imune causada pela infecção pelo HTLV-1 pode levar a altas taxas de coinfeções oportunistas, por exemplo, tuberculose e strongiloidíase. Estudos anteriores descreveram que artrite, desordens do trato urinário e fibromialgia também são frequentemente encontradas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Desordens oftalmológicas associadas ao HTLV-1 incluem a vasculite, exsudação ou degenerescência da retina e ceratoconjuntivite. A uveíte ocorre frequentemente como uma alteração oftalmológica isolada (GONÇALVES *et al.*, 2010).

-----

A infecção pelo HTLV-1 é negligenciada, sendo a ATL e a HAM/TSP doenças não notificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

-----

O HTLV-2 pode causar distúrbios neurológicos que podem se assemelhar ao HAM/TSP. O HTLV-3 e o HTLV-4 ainda não foram associados com doenças, provavelmente por apresentarem poucas infecções conhecidas desde que foram descobertos (FUKUMOTO, 2013).

Cientistas têm procurado uma forma de diagnóstico com previsão da progressão da doença e biomarcador sensível no tratamento da infecção pelo HTLV-1, assim como ocorre no diagnóstico do HIV por meio da quantificação da carga viral do HIV-1 no soro e contagem de linfócitos T CD4 +. No entanto, já se tem conhecimento de que a alta carga proviral de HTLV/100 PBMC ( $\geq 10\%$ ), alta contagem de linfócitos CD4+/CD25+ e expansão oligoclonal estão relacionadas às doenças associadas ao HTLV-1, como a mielopatia associada ao HTLV-1 e ATL (MARTIN *et al.*, 2011). Foi observado que, em portadores assintomáticos, a carga proviral persiste em um baixo nível médio de 1,55 (0.0003-28) cópias/100 PBMC (1,55%) e, por outro lado, níveis de 14 (0.002-112) cópias/100 PBMC (14%) são observados em pacientes com HAM/TSP (MARTIN *et al.*, 2014).

## CAPÍTULO 11

### TRATAMENTO

Até o momento não há tratamento específico contra o vírus. A terapia antirretroviral não elimina o vírus do organismo, mas pode interferir no ciclo de vida viral e reduzir a sua taxa de replicação. Considerando que todos os retrovírus humanos, incluindo HTLV-1 e HIV, codificam as enzimas protease, transcriptase reversa e integrase, necessárias para a replicação viral nas etapas pós-entrada, estas enzimas são alvos atraentes para a terapia antiviral (SOLTANI *et al.*, 2019). Os inibidores núcleos(t)ídicos da transcriptase reversa são medicamentos com ampla ação em diferentes gêneros de retrovírus, conseqüentemente, têm sido a classe mais utilizada em estudos clínicos de infecção pelo HTLV-1 (ARAUJO; LIMA; SILVA, 2006). Além disso, proteínas acessórias, como Tax e HBZ, também podem servir como alvos para a quimioterapia antirretroviral. No entanto, como não existe um tratamento padrão para infecção pelo HTLV-1, a terapêutica adotada pode incluir drogas anti-inflamatórias (Interferon  $\alpha$  e  $\beta$ ), imunomoduladoras (corticóides) e antivirais (análogos de núcleos(t)ídeos), como forma específica de tratamento, e drogas para alívio dos principais sintomas relacionados à mielopatia, como forma de tratamento sintomático (SOLTANI *et al.*, 2019).

A HAM/TSP é caracterizada por uma inflamação crônica na medula espinhal, devido à elevada carga proviral do HTLV-1 no sangue periférico. Desta forma, imunomoduladores como hormônios corticosteróides e interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) têm sido as principais escolhas de tratamento para esta patologia (NAKAMURA; NISHIURA; EGUCHI, 2009). A curto prazo, esses tratamentos geram bons resultados, mas a eficácia deles é controversa. Em estudo sobre o uso do interferon- $\beta$ 1a em pacientes com HAM/TSP, houve melhora em parâmetros virológicos e imunológicos, como redução da frequência de linfócitos citotóxicos es-

pecíficos para a proteína Tax. Além disso, não foi observada piora clínica em nenhum paciente durante o período do estudo (OH *et al.*, 2005).

Em estudo realizado por Nakamura e colab. (2013), foi demonstrado que a administração oral de prosultiamina pode estimular, com segurança, a melhora da função motora dos membros inferiores fundamentado em uma redução da espasticidade. Além da melhoria considerável da desordem urinária juntamente com uma diminuição na quantidade de provírus do HTLV-1 no sangue periférico. Os resultados do estudo sugerem que a prosultiamina possa ser uma opção terapêutica promissora para pacientes com HAM/TSP, porém ressaltam a necessidade de mais estudos para avaliação do tratamento.

Baseado em uma revisão sistemática, Araújo e colab. (2020) relataram que estudos apoiam a utilização de pulsoterapia com altas doses de metilprednisolona para terapia de indução e de prednisolona oral de dose baixa (5 mg) como terapia de manutenção para a doença progressiva HAM/TSP. Além disso, os autores concluem que não existem evidências suficientes que sustentem a utilização de terapia anti-retroviral e que apoiem a utilização de interferon- $\alpha$  como terapia de primeira linha.

A prática de exercícios de pilates também demonstraram ser promissoras no tratamento de HAM/TSP. Foram observadas melhorias significativas no nível de dor, equilíbrio estático e dinâmico, controle do tronco, mobilidade e qualidade de vida, e reduções significativas dos níveis séricos das citocinas IFN- $\gamma$  e IL-10 após sessões de pilates de pacientes com HAM/TSP. No entanto, foram observados aumento da dor e regressão da mobilidade após 10 semanas sem os exercícios de pilates (KLAUTAU *et al.*, 2020).

Em relação ao ATL, as características clínicas e a evolução da doença baseiam-se no envolvimento dos órgãos. Apesar dos avanços realizados no suporte e no desenvolvimento de novos agentes de tratamento,

o prognóstico para ATL ainda permanece difícil, devido à resistência das células malignas a múltiplos fármacos e à alta carga tumoral, resultando em falência múltipla de órgãos, hipercalcemia, assim como complicações infecciosas frequentes por causa da imunodeficiência da célula T. Após ser diagnosticada e classificada, devem ser observados a manifestação leucêmica e os valores de LDH e cálcio, para selecionar o tratamento adequado. As alternativas de tratamento atuais para ATL incluem o acompanhamento vigilante até a progressão da doença, a administração de interferon alfa (IFN) e de zidovudina (AZT), a quimioterapia multiagente e o transplante alogênico de células hematopoiéticas (GONÇALVES *et al.*, 2010; TSUKASAKI; TOBINAI, 2013). Em um estudo prospectivo de fase II, a eficácia e a segurança da terapia combinada com AZT/INF- $\alpha$ /Trióxido arsênico foram investigadas em 10 pacientes com ATL crônicos diagnosticados. Uma impressionante taxa de resposta de 100% foi observada, sendo que sete dos dez pacientes tiveram remissão completa, dois tiveram remissão completa, mas com 5% de linfócitos atípicos circulantes, e uma resposta parcial foi observada com efeitos colaterais hematológicos leves (BAZARBACHI *et al.*, 2011).

Recentemente, o protocolo CHOEP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, etoposídeo) mostrou resultados promissores em indivíduos com linfomas agressivos. O rituximabe é um anticorpo monoclonal que possui como alvo o CD20, um marcador de células B maduras comumente expresso em altas concentrações nas células neoplásicas. Uma alternativa para pacientes com leucemia/linfoma recidivados ou refratários ao tratamento de primeira escolha, pode ser o protocolo DHAP (rituximabe, dexametasona, altas doses de citarabina e cisplatina), além da possibilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas para os pacientes elegíveis (LUNNING; VOSE, 2017). Como em outros tipos de leucemias, o transplante de medula óssea tem sido uma alternativa e resultou em remissão completa em alguns casos (TAGAYA *et al.*, 2019).

Estudos randomizados controlados ainda são necessários para identificar biomarcadores confiáveis das doenças associadas ao HTLV-1 e da resposta ao tratamento, assim como para designar uma estratégia de tratamento principalmente para a ATL na forma linfomatosa, ATL recidivante e qualquer fase do HAM/TSP (MARTIN *et al.*, 2011). No Japão, foi clinicamente testado um anticorpo monoclonal anti-CCR4 humanizado (mogamulizumab), que apresentou resultados promissores, diminuindo o número de células infectadas pelo HTLV-1 e os níveis de marcadores inflamatórios. No entanto, a conclusão do estudo clínico, incluindo o monitoramento dos efeitos a longo prazo, ainda precisa ser esclarecida em estudos futuros (SATO *et al.*, 2018).

## CAPÍTULO 12

# PREVENÇÃO E CONTROLE

Assim que se detecta a infecção pelo HTLV-1/2, o paciente deve receber um esclarecimento quanto às diferenças entre esse vírus e o HIV, além de informações sobre a baixa probabilidade de desenvolver uma doença relacionada ao HTLV. Como ainda não há tratamento eficaz ou vacinas para esta infecção, e por ser transmissível, a intervenção nas suas vias de transmissão é a melhor maneira de controle até o momento. A fim de evitar a disseminação da infecção, o paciente infectado deve ser orientado ao não doar sangue, órgãos, leite ou esperma, não fazer compartilhamento de seringas ou outros objetos perfurocortantes, usar preservativos nas relações sexuais e não amamentar. Deve ser realizado, também, exames físico, laboratorial e neurológico, para detectar o aparecimento de sinais/sintomas de doença associada ao HTLV (BRASIL, 2004). Os usuários de drogas injetáveis devem receber orientação para não compartilhar seringas, agulhas ou qualquer outro material perfurocortante (PROIETTI *et al.*, 2005).

A transmissão vertical tem um impacto significativo na ocorrência de infecções e doenças associadas ao HTLV-1. Logo, é importante a inclusão da triagem pré-natal para o HTLV nos programas de saúde em áreas geográficas específicas, além do aconselhamento de mães soropositivas sobre a transmissão via amamentação. Assim, políticas de saúde pública devem recomendar maneiras alternativas de alimentação das crianças que tenham risco de infecção pelo HTLV-1 por meio do leite materno. Em circunstâncias nas quais não é possível substituir a amamentação por formas alternativas de alimentação, recomenda-se diminuir o tempo de aleitamento materno para, no máximo, 6 meses. Essas recomendações quanto à interrupção da amamentação dependem das condições socioeconômicas e das práticas de aleitamento do

país (GONÇALVES *et al.*, 2010; PROIETTI *et al.*, 2005; VAN TIENEN; JAKOBSEN; LOEFF, 2012). Em uma carta aberta à OMS, especialistas argumentaram fortemente para a necessidade de implementação de medidas de prevenção do HTLV-1, incluindo testes pré-natais de rotina e prevenção, bem como o encurtamento ou a orientação para não amamentação entre mães vivendo com o HTLV-1, disponibilizando métodos alternativos seguros de alimentação infantil (MARTIN *et al.*, 2018).

No Brasil, o rastreio pré-natal HTLV-1 foi implementado em algumas cidades, como Campo Grande, pelo Programa de Proteção à Gestante no Estado do Mato Grosso do Sul e em Salvador, a cidade brasileira com maior prevalência de HTLV-1 (DAL FABBRO *et al.*, 2008). Entretanto, na maioria das cidades brasileiras, o rastreio pré-natal do HTLV-1 não é realizado rotineiramente pelo sistema nacional de saúde (SUS) (ROSADAS *et al.*, 2018).

A triagem sorológica em hemocentros/bancos de sangue tem sido uma estratégia efetiva na prevenção da transmissão do HTLV-1 em países que implementaram esse sistema. Porém, a transmissão por meio da transfusão de sangue ainda é um risco de infecção pelo HTLV na maioria dos países africanos e em outras áreas subdesenvolvidas com deficiente infraestrutura nos serviços de transfusão sanguíneas (PROIETTI *et al.*, 2005).

A data 10 de novembro foi escolhida como o Dia mundial do HTLV para sensibilizar sobre as formas de transmissão e prevenção e sobre a necessidade de melhorias na assistência aos portadores da infecção a nível mundial.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, A.; AKAHATA, Y.; JACOBSON, S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate western blot patterns. **Viruses**, v. 3, p. 1320-1331, 2011.

ARAÚJO, A.; LIMA, M. A.; SILVA, M. T. T. Avanços e Perspectivas na Terapêutica das Doenças Associadas à Infecção por HTLV. *In: Carneiro-Proietti ABF, organizadores. Cadernos hemominas HTLV. 4ª ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; p.229-36, 2006.*

ARAÚJO, A.; CHARLES, R.M.; BANGHAM, B.M.; JORGE, C.; GOTUZZO, E.; JACOBSON, S.; MARTIN, F.; PENALVA DE OLIVEIRA, A.; PUCCIONI-SOHLER, M.; TAYLOR, G.P.; YAMANO, Y. Management of HAM/TSP. Systematic review and consensus-based recommendations 2019. **Neurology: Clinical practice**, v. 0, n. 0, 2020.

BANDEIRA, L.M.; UEHARA, S.N.; ASATO, M.A.; AGUENA, G.S.; MAEDO, C.M.; BENITES, N.H.; PUGA, M.A.; REZENDE, G.R.; FINOTTI, C.M.; CESAR, G.A.; TANAKA, T.S.; CASTRO, V.O.; OTSUKI, K.; VICENTE, A.C.; FERNANDES, C.E.; MOTTA-CASTRO, A.R.C. High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. **Plos Neglected tropical diseases**, v. 9, n. 4, p. e0003691, 2015.

BANDEIRA, L.M.; MOTTA-CASTRO, A.R.C.; PUGA, M.A.M.; UEHARA, S.N.; DOMINGOS, J.A. **Conheça o HTLV: Passatempos Científicos**. Ed. UFMS, p. 9, 2019.

BANDEIRA, L.M.; PUGA, M.A.M.; DE PAULA, V.S.; DEMARCHI, L.H.F.; LICHES, G.G.C.; DOMINGOS, J.A.; DA CUNHA, R.V.; UEHARA, S.N.O.; MOTTA-CASTRO, A.R.C.; Use of synthetic oligonucle-

otides for determination of HTLV-1 proviral load by real-time PCR: a helpful alternative approach in the clinical management. **Journal of Applied Microbiology**, 2020.

BANGHAM, C.R.M.; ARAÚJO, A.; YAMANO, Y.; TAYLOR, G.P. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 1, p. 15012, 2015.

BARATELLA, M.; FORLANI, G.; RAVAL, G. U.; TEDESCHI, A.; GOUT, O.; GESSAIN, A.; TOSI, G.; ACCOLLA, R.S. Cytoplasmic localization of HTLV-1 HBZ protein: a biomarker of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. e0005285, 2017.

BASTIAN, I.; GARDNER, J.; WEBB, D.; GARDNER, I. Isolation of human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. **Journal of Virology**, v. 67, n. 2, p. 843-851, 1993.

BAZARBACHI, A.; SUAREZ, F.; FIELDS, P.; HERMINE, O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. **Blood**, v. 118, n. 7, p. 1736-1745, 2011.

BESSON, G.; KAZANJI, M. One-Step, Multiplex, Real-Time PCR Assay with Molecular Beacon Probes for Simultaneous Detection, Differentiation, and Quantification of Human T-Cell Leukemia Virus Types 1, 2, and 3. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 4, p. 1129-1135, 2009.

BLAS, M.M.; ALVA, I.E.; GARCÍA, P.J.; CÁRCAMO, C.; MONTANO, S.M.; MORI, N.; MUÑANTE, R.; ZUNT, J.R. High Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Infection in Indigenous Women from the Peruvian Amazon. **Plos One**, v. 8, n. 9, p. e73978, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que apro-

va Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, p. 1-35, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV**. Brasília, 2004 (Série Manuais).

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v. 2, n. 30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A.; GIPH (Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? **Journal of Biomedical Science**, v. 9, p. 587-595, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; CASTRO-COSTA, C. M.; MURPHY, E. L.; SABINO, E. C.; HISADA, M.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. J.; REMONDEGUI, C.; VERDONCK, K.; PROIETTI, F. A. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 19, n. 1, p. 44-53, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; SABINO, E.C.; LEÃO, S.; SALLES, N.A.; LOUREIRO, P.; SARR, M.; WRIGHT, D.; BUSCH, M.; PROIETTI, F.A.; MURPHY, E.L. Human T-Lymphotropic Virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion Risk Among Blood Donors in Brazil During 2007–2009. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 28, n. 10, p. 1265-1272, 2012.

CASSAR, O.; GESSAIN, A. Serological and Molecular Methods to Study

Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Methods in molecular biology**, v. 1582, p. 3-24, 2017.

CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 4, n. 2, p. 81-95, 2001.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; PROIETTI, F. A.; Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde pública**, v. 21, p. 926-931, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Current trends Human T-lymphotropic virus type I screening in volunteer blood donors--United States, 1989. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 39, n. 50, p. 915, 921-4, 1990.

CIMINALE, V.; RENDE, F.; BERTAZZONI, U.; ROMANELLI, M.G. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. **Frontiers in microbiology** v. 5, p. 398, 2014.

CHEN, J.; ZEKENG, L.; YAMASHITA, M.; TAKEHISA, J.; MIURA, T.; IDO, E.; MBOUDJEKA, I.; TSAGUE, J. M.; HAYAMI, M.; KAPTUE, L. HTLV type I isolated from a Pygmy in Cameroon is related to but distinct from the known Central African type. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 11, n. 12, p. 1529-31, 1995.

CHIAVETTA, J. A.; ESCOBAR, M.; NEWMAN, A.; HE, Y.; DRIEZEN, P.; DEEKS, S.; HONE, D. E.; O'BRIEN, S. F.; SHER, G. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. **Ca-**

**nadian Medical Association Journal**, v. 169, n. 8, p. 767-773, 2003.

CHIGBU, D.I.; JAIN, P.; CRUMLEY, B.L.; PATEL, D.; KHAN, Z.K. Human T cell leukemia virus type 1 and Zika virus: tale of two reemerging viruses with neuropathological sequelae of public health concern. **Journal of neurovirology**, p. 1-12, 2019.

COLLIN, D.; ALCÂNTARA JÚNIOR, L.C.; SANTOS, F.L.; UCHÔA, R.; TAVARES-NETO, J. Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus infection and associated factors of risk in blood donors of Rio Branco city, AC, Brazil (1998-2001). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 677-683, 2003.

COOK, L.B.; TAYLOR, G.P. HTLV-1 and HTLV-2 prevalence in the United States. **The Journal of infectious diseases**, v. 209, n. 4, p. 486-7, 2014.

COOK, L.; MELAMED, A.; YAGUCHI, H.; BANGHAM, C.R. The impact of HTLV-1 on the cellular genome. **Current opinion in virology** v. 26, p. 125-31, 2017.

DA COSTA, C. A.; FURTADO, K. C.; FERREIRA, L. D. E., S.; ALMEIDA, D. D. E. S.; LINHARES, A. D. A. C.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C.; DE LEMOS, J. A.; MARTINS, L. C.; ISHIKAWA, E. A.; DE SOUSA, R. C.; DE SOUSA, M. S. Familial transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. e2272, 2013.

DA SILVA BRITO, V.; SANTOS, F.L.N.; GONÇALVES, N.L.S.; ARAÚJO, T.H.A.; NASCIMENTO, D.S.V.; PEREIRA, F.M.; BOA-SORTE, N.C.A.; GRASSI, M.F.R.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; GALVÃO-CASTRO, B. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 12, p. e00961-18, 2018.

DAL FABBRO, M. M. F. J.; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N.; PORTELA, P.; BOTELHO, C. A.; FREITAS, G. M. B.; SOARES, J.; FERRI, J.; LUPION, J. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 148-151, 2008.

DE CASTRO-COSTA, C.M.; ARAÚJO, A.Q.; BARRETO, M.M.; TAKAYANAGUI, O.M.; SOHLER, M.P.; DA SILVA, E.L.; DE PAULA, S.M.; ISHAK, R.; RIBAS, J.G.; ROVIROSA, L.C.; CARTON, H.; GOTTUZZO, E.; HALL, W.W.; MONTANO, S.; MURPHY, E.L.; OGER, J.; REMONDEGUI, C.; TAYLOR, G.P. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 931-5, Oct 2006.

DEHÉE, A.; CÉSAIRE, R.; DÉsirÉ, N.; LÉZIN, A.; BOURDONNÉ, O.; BÉRA, O.; PLUMELLE, Y.; SMADJA, D.; NICOLAS, J.C. Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. **J Virol Methods**, v. 102, n. 1-2, p. 37-51, 2002.

DE LIMA, W.M.; ESTEVES, F.A.; TORRES, M.C.; PIRES, E.S. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in blood donors of the Caruaru Blood Center (Hemope). **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 35, n. 4, p. 268-71, 2013.

DE RIVERA, I. L.; AMADOR, L.; MOURRA, S.; LI, Z.; RASHEED, S; Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Honduras. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 11, p. 2999-3003, 1995.

DIAS-BASTOS, M.R.; OLIVEIRA, C.D.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Decline in prevalence and asymmetric distribution of human T cell lymphotropic virus 1 and 2 in blood donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 43, N. 6, P. 615-9, 2010.

EINSIEDEL, L.; SPELMAN, T.; GOEMAN, E.; CASSAR, O.; ARUNDELL, M.; GESSAIN, A. Clinical associations of Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an indigenous Australian population. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, p. e2643, 2014.

EINSIEDEL, L.J.; PHAM, H.; WOODMAN, R.J.; PEPPERILL, C.; TAYLOR, K.A. The prevalence and clinical associations of HTLV-1 infection in a remote Indigenous community. **The Medical journal of Australia**, v. 205, n. 7, p. 305–9, 2016.

FANI, M.; REZAYI, M.; MESHKAT, Z.; REZAEI, S.A.; MAKVANDI, M.; ABOUZARI-LOTF, E.; FERNS, G.A. Current approaches for detection of human T-lymphotropic virus Type 1: A systematic review. **Journal of Cellular physiology**, v. 234, n. 8, p. 12433-41, 2019.

FERREIRA JÚNIOR, O. C.; VAZ, R.S.; CARVALHO, M.B.; GUERRA, C.; FABRON, A.L.; ROSEMBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. **Transfusion**, v. 35, n. 3, p. 258-63, 1995.

FEUER, G.; GREEN, P. L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. **Oncogene**, v. 24, p. 5996-6004, 2005.

FRUTOS, M.C.; GASTALDELLO, R.; BALANGERO, M.; REMONDEGUI, C.; BLANCO, S.; OTSUKI, K.; PAULO VICENTE, A.C.; ELÍAS, D.; MANGAUD, A.; NATES, S.; GALLEGO, S. Silent dissemination of HTLV-1 in an endemic area of Argentina. Epidemiological and molecular evidence of intrafamilial transmission. **Plos One**, v. 12, n. 4, 2017.

FUKUMOTO, R. Human T-lymphotropic virus type 1 non-structural proteins: Requirements for latent infection. **Cancer Science**, v. 104, n. 8, p. 983–988, Aug. 2013.

FURTADO, M. D. O. S. S.; ANDRADE, R. G.; ROMANELLI, L. C.; RIBEIRO, M. A.; RIBAS, J. G.; TORRES, E. B.; BARBOSA-STANCIOLI, E. F.; PROIETTI, A. B.; MARTINS, M. L. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 4, p. 664-671, 2012.

FUTSCH, N.; PRATES, G.; MAHIEUX, R.; CASSEB, J.; DUTARTRE, H. Cytokine Networks Dysregulation during HTLV-1 Infection and Associated Diseases. **Viruses**, v. 10, n. 12, p. E691, 2018.

GABBAI, A. A.; BORDIN, J.O; VIEIRA-FILHO, J.P.; KURODA, A.; OLIVEIRA, A.S.; CRUZ, M.V.; RIBEIRO, A.A.; DELANEY, S.R.; HENRARD, D.R.; ROSARIO, J.; ROMAN, G.C. Selectivity of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 6, p. 664-71, 1993.

GALLO, R. C.; SLISKI, A.; WONG-STALL, F. Origin of human T-cell leukaemia-lymphoma virus. **The Lancet**, v. 2, n. 8356, p. 962-963, Oct. 1983.

GALLO, R.C.; WILLEMS, L.; TAGAYA, Y. Time to go back to the original name. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 1800, 2017.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIQUES, L.G.; SERENO, A.; FERREIRA JÚNIOR, O.C.; FRANCO, L.G.; MULLER, M.; SAMPAIO, D.A.; SANTANA, A.; PASSOS, L.M.; PROIETTI, F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion** v. 37, n. 2, p. 242-3, 1997.

GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic Paraparesis. **Lan-**

cet, v. 2, p. 407-412, 1985.

GESSAIN, A.; GESSIAN, A.; YANAGIHARA, R.; FRANCHINI, G.; GARRUTO, R. M.; JENKINS, C. L.; AJDUKIEWICZ, A. B.; GALLO, R. C.; GAJDUSEK, D. C. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated population in Papua New Guinea and Solomon Islands. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 88, p. 7694-7698, 1991.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p 388, 2012.

GONÇALVES, D. U.; PROIETTI, F. A.; RIBAS, J. G. R.; ARAÚJO, M. G.; PINHEIRO, S. R.; GUEDES, A. C.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 577-589, 2010.

GROSS, C.; THOMA-KRESS, A.K.; Molecular mechanisms of HTLV-1 cell-to-cell transmission. **Viruses**, v. 8, n. 3, p. 74, 2016.

INABA, S.; SATO, H.; OKOCHI, K.; FUKADA, K.; TAKAKURA, F.; TOKUNAGA, K.; KIYOKAWA, H.; MAEDA, Y. Prevention of transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) through transfusion, by donor screening with antibody to the virus. One-year experience. **Transfusion**, v. 29, n. 1, p. 7-11, 1989.

IRELAND, G.; CROXFORD, S.; TOSSWILL, J.; RAGHU, R.; DAVISON, K.; HEWITT, P.; SIMMONS, R.; TAYLOR, G. Human T-lymphotropic viruses (HTLV) in England and Wales, 2004 to 2013: testing and diagnoses. **Euro Surveillance**, v. 22, n. 20, p. pii: 30539, 2017.

ISHAK, R.; HARRINGTON, W. J.; AZEVEDO, V. N.; EIRAKU, N.; ISHAK, M.O.; GUERREIRO, J. F.; SANTOS, S. B.; KUBO, T.;

MONKEN, C.; ALEXANDER, S. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviroses**, v. 11, n. 7, p. 813-821, 1995.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R.; AZEVEDO, V. N.; ISHAK, M. O. G. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 901-914, 2003.

JONES, K. S.; LAMBERT, S.; BOUTTIER, M.; BÉNIT, L.; RUSCETTI, F. W.; HERMINE, O.; PIQUE, C. Molecular aspects of HTLV-1 entry: functional domains of the HTLV-1 surface subunit (SU) and their relationships to the entry receptors. **Viruses**, v. 3, n. 6, p. 794-810, 2011.

KAJIYAMA, W.; KASHIWAGI, S.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; NOMURA, H.; OKOCHI, K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, p. 851-857, 1986.

KALYANARAMAN, V. S.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT-GURROFF, M. A new subtype of human T-cell leukemia virus HTLV-I associated with T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, v. 218, n.4572, p. 571-573, 1982.

KAZANJI, M.; GESSAIN, A. Human T-cell Lymphotropic Virus types I and II (HTLV-I/II) in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. **Cadernos de saúde pública**, v. 19, n. 5, p. 1227-40, 2003.

KITAGAWA, T.; TADOKORO, H.; FUJISHITA, M.; TAGUCHI, H.; MIYOSHI, I. Antibodies to HTLV-1 in Japanese immigrants in Brazil. **Journal of the American Medical Association**, v. 256, p. 2342, 1986.

KLEINMAN, S.; SWANSON, P.; ALLAIN, J. P. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus types I and II: serologic and poly-

merase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. **Transfusion**, v. 33, n. 1, p. 14-18, 1993.

KOHAKURA, M.; NAKADA, K.; YONAHARA, M.; KOMODA, H.; IMAI, J.; HINUMA, Y. Seroepidemiology of the human retrovirus (HTLV/ATLV) in Okinawa where adult T-cell leukemia is highly endemic. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 77, n. 1, p. 21-23, 1986.

KROON, E. G.; VERDONCK, K.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. HTLV-1 e HTLV-2 – O vírus, suas multiplicação e estrutura genômica. In: Proietti ABFC. **Cadernos Hemominas HTLV**. 5. ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; p. 11-20, 2010.

KUPEK, E. Seroprevalence, Demographic and Blood Donation Characteristics of Blood Donors in the Santa Catarina State, Brazil. **JMED Research**, v. 2014, 2014.

LEE, H.; ANDERSON, E.; ALLAIN, J.P.; GONZAGA, A. HTLV-I infection in Brazil. **Blood**, v. 73, p. 1742-46, 1989.

LIMA, G.M.; EUSTÁQUIO, J.M.; MARTINS, R.A.; JOSAHKIAN, J.A.; PEREIRA, G.D.E.A.; MORAES-SOUZA, H.; MARTINS, P.R. Decline in the prevalence of HTLV-1/2 among blood donors at the Regional Blood Center of the City of Uberaba, State of Minas Gerais, from 1995 to 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 43, n. 4, p. 421-4, 2010.

LUNNING, M.A.; VOSE, J.M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. **Blood**, v. 129, n. 9, p. 1095-1102, 2017.

MA, Y.; ZHENG, S.; WANG, N.; DUAN, Y.; SUN, X.; JIN, J.; ZANG, W.; LI, M.; WANG, Y.; ZHAO, G. Epidemiological analysis of HTLV-1 e HTLV-2 infection among different population in Central China. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e66795, 2013.

MAGNO FALCÃO, L.F.; FUZII, H.T.; FEIO LIBONATI, R.M.; DE SOUZA AARÃO, T.L.; MOURA GUIMARÃES, A.G.; MARTINS, L.C.; SIMÕES QUARESMA, J.A. Environmental impact and seroepidemiology of HTLV in two communities in the eastern Brazilian amazon. **Journal of Medical Virology**, v.85, n. 9, p. 1585-90, 2013.

MAHIEUX, R.; IBRAHIM, F.; MAUCLERE, P.; HERVE, V.; MICHEL, P.; TEKAIA, F.; CHAPPEY, C.; GARIN, B.; VAN DER RYST, E.; GUILLEMAIN, B.; LEDRU, E.; DELAPORTE, E.; DE THE, G.; GESSAIN, A. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) strains: identification of a new distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. **Journal of Virology**, v. 71, n. 2, p. 1317- 1333, 1997.

MALDONADO, J.O.; CAO, S.; ZHANG, W.; MANSKY, L.M. Distinct morphology of human T-cell leukemia virus type 1-like particles. **Viruses**, v. 8, n. 5, p. 132, 2016.

MALIK, B.; TAYLOR, G.P. Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 6, 2018.

MANNS, A.; HISADA, M.; LA GRENADE, L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, v. 353, n. 9168, p. 1951-1958, 1999.

MANSKY, L. M. Sorting Out Mutations in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviruses During in vivo Clonal Expansion. **Journal of the Nacional Cancer Institute**, v. 93, n. 5, p. 336-337, 2001.

MARTIN, F.; BANGHAM, C. R. M.; CIMINALE, V.; LAIRMORE, M. D.; MURPHY, E. L.; SWITZER, W. M.; MAHIEUX, R. Conference highlights of the 15th international conference on human retrovirology: HTLV and related retroviruses, 4-8 june 2011, Leuven, Gembloux, Belgium. **Retrovirology**, v. 8, p. 86, 2011.

MARTIN, F.; TAYLOR, G.P.; JACOBSON, S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 10, n. 11, p. 1531-46, 2014.

MARTIN, F.; TAGAYA, Y.; GALLO, R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. **Lancet**, v. 391, p. 1893-94, 2018.

MATSUOKA, M.; JEANG, K. T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation 5. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 270-280, 2007.

MIURA, T.; FUKUNAGA, T.; IGARASHI, T.; YAMASHITA, M.; IDO, E.; FUNAHASHI, S.; ISHIDA, T.; WASHIO, K.; UEDA, S.; HASHIMOTO, K. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 3, p. 1124-1127, 1994.

MIURA, T.; YAMASHITA, M.; ZANINOVIC, V.; CARTIER, L.; TAKEHISA, J.; IGARASHI, T.; IDO, E.; FUJIYOSHI, T.; SONODA, S.; TAJIMA, K.; HAYAMI, M. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type-I and II of Amerindians in Colombia and Chile. **Journal of Molecular Evolution**, v. 44, n. 1, p. S76-82, 1997.

MORAIS, M.P.E.; GATO, C.M.; MACIEL, L.A.; MALWANI, P.; COSTA, C.A.; LAWANI, J. D. B.. Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, p. e80, 2017.

MORENO, C.; BALANGERO, M.; BARBÁS, M. G.; CUDOLÁ, A.; GALLEGO, S. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. **Revista Argentina Microbiología**, n. 45, n. 3, p. 165-168, 2013.

MOTA-MIRANDA, A.C.; ARAÚJO, S.P.; DIAS, J.P.; COLIN, D.D.; KASHIMA, S.; COVAS, D.T.; TAVARES-NETO, J.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L.C. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. **Journal of Medical Virology**, v. 80, n. 11, p. 1966-71, 2008.

MOTA-MIRANDA, A. C. A.; BARRETO, F. K.; AMARANTE, M. F. C.; BATISTA, E.; MONTEIRO-CUNHA, J. P.; FARRE, L.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. J. Molecular characterization of HTLV-1 gp46 glycoprotein from health carriers and HAM/TSP infected individuals. **Virology Journal**, v. 10, p. 75, 2013.

MUELLER, N.; OKAYAMA, A.; STUVER, S.; TASHIBANA, N. Findings from the Miyazaki Cohort Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 13, p. s2-7, 1996.

MURPHY, E. L.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N.; HOLDING-COBHAM, M.; CRANSTON, B.; MALLEY, K.; BODNER, A. J.; ALEXANDER, S. S.; BLATTNER, W. A. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. **American Journal of Epidemiology**, v. 133, n. 11, p. 1114-1124, 1991.

MURPHY, E.L. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. **Transfusion Clinique et biologique**, v. 23, p. 13-19, 2016.

NAKAMURA, T.; NISHIURA, Y.; EGUCHI, K. Therapeutic strategies in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, p.137-149, 2009.

NAKAMURA, T.; MATSUO, T.; FUKUDA, T.; YAMATO, S.; YAMAGUCHI, K.; KINOSHITA, I.; MATSUZAKI, T.; NISHIURA, Y.;

NAGASATO, K.; NARITA-MASUDA, T.; NAKAMURA, H.; SATOH, K.; SASAKI, H.; SAKAI, H.; KAWAKAMI, A. Efficacy of proslutiamine treatment in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 182, 2013.

NAKAUCHI, C. M.; MARUYAMA, K.; KANZAKI, L.I.; LINHARES, A.C.; AZEVEDO, V.N.; FUKUSHIMA, T.; MIYAUCHI, M.; KOSHIKAWA, N.; TAMAYAMA, C.; MOCHIZUKI, S.; KAWAMURA, K. Prevalence of HTLV-I antibody among two distinct ethnic groups inhabiting the Amazon region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 4, p. 323-8, 1992.

NAMEN-LOPES, M.S.; MARTINS, M.L.; DRUMMOND, P.C.; LOBATO, R.R.; INTERDISCIPLINARY HTLV RESEARCH GROUP (GIPH); CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Lookback study of HTLV-1 and 2 seropositive donors and their recipients in Belo Horizonte, Brazil. **Transfusion Medicine**, v. 19, n. 4, p. 180-8, 2009.

NGOMA, A.M.; OMOKOKO, M.D.; MUTOMBO, P.B.; NOLLET, K.E.; OHTO, H. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus (HTLV) in blood donors in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. **Vox Sanguinis**, 2019.

NUNES, D.; BOA-SORTE, N.; GRASSI, M.F.; TAYLOR, G.P.; TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **Plos One**, v. 12, n. 2, p. e0171303, 2017.

O'BRIEN, S.F.; GOLDMAN, M.; SCALIA, V.; YI, Q.L.; FAN, W.; XI, G.; DINES, IR.; FEARON, M.A. The epidemiology of human T-cell lymphotropic virus types I and II in Canadian blood donors. **Transfusion Medicine**, v. 23, n. 5, p. 358-66, 2013.

OH, U.; YAMANO, Y.; MORA, C. A.; OHAYON, J.; BAGNATO, F.; BUT-MAN, J.; DAMBROSIA, J.; LEIST, T. P.; MCFARLAND, H.; JACOBSON, S. Interferon 1a therapy in human T-lymphotropic virus type-I-associated neurologic disease. **Annals of Neurology**, v. 57, p. 526-534, 2005.

PAIVA, A.M.; ASSONE, T.; HAZIOT, M.E.J.; SMID, J.; FONSECA, L.A.M.; LUIZ, O.D.C.; DE OLIVEIRA, A.C.P.; CASSEB, J. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 7742, 2018.

PINTO, M.T.; RODRIGUES, E.S.; MALTA, T.M.; AZEVEDO, R.; TAKAYANAGUI, O.M.; VALENTE, V.B.; UBIALI, E.M.; COVAS, D.T.; KASHIMA, S. HTLV-1/2 seroprevalence and coinfection rate in Brazilian first-time blood donors: an 11-year follow-up. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 54, n. 3, p. 123-9, 2012.

PINTO, M.T.; SLAVOV, S.N.; VALENTE, V.B.; UBIALI, E.M.; COVAS, D.T.; KASHIMA, S. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 2, p. 232-6, 2016.

PIQUE, C.; JONES, K. S. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 378, 2012.

POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.W., GAZDAR, A.F., BUNN, P.A., MINNA, J.D., GALLO, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings National Academy Sciences USA**, v. 77, p. 7415-7419, 1980.

POIESZ, B. J.; PAPSIDERO, L. D.; EHRLICH, G.; SHERMAN, M.; DUBE, S.; POIESZ, M.; DILLON, K.; RUSCETTI, F. W.; SLAMON, D.;

FANG, C.; WILLIAMS, A.; DUGGAN, D.; GLASER, J.; GOTTLIEB, A.; GOLDBERG, J.; RATNER, L.; PHILLIPS, P.; HAN, T.; FRIEDMAN-KIEN, A.; SIEGAL, F.; RAI, K.; SAWITSKY, A.; SHEREMATA, L. W.; DOSIK, H.; CUNNINGHAM, C.; MONTAGNA, R. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. **American Journal of Hematology**, v. 66, n. 1, p. 32-38, 2001.

PRIMO, J.; SIQUEIRA, I.; NASCIMENTO, M.C.; OLIVEIRA, M.F.; FARRE, L.; CARVALHO, E.M.; BITTENCOURT, A.L. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. **Brazilian Journal of Medical and Biological research**, v. 42, n. 8, p. 761-4, 2009.

PROIETTI, F. A.; LIMA-MARTINS, M.V.; PASSOS, V.M.; BRENER, S.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brasil. **Vox Sanguinis**, v. 67, n. 1, p. 77, 1994.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, p. 6058-6068, 2005.

RIBEIRO, I.P.; KOZLOWSKI, A.G.; DIAS DE MATOS, M.A.; DA COSTA E SILVA, Á.M.; DOS SANTOS CARNEIRO, M.A.; VICENTE, A.C.P.; MARTINS, R.M.B. HTLV-1 and -2 in a first-time blood donor population in Northeastern Brazil: Prevalence, molecular characterization, and evidence of intrafamilial transmission. **Journal of medical virology**, v. 90, n. 10, p. 1651-1657, 2018.

ROMANELLI, M.G.; DIANI, E.; BERGAMO, E.; CASOLI, C.; CIMINALE, V.; BEX, F.; BERTAZZONI, U. Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins. **Frontiers in Microbiology** v. 4, p. 271, 2013.

ROSADAS, C.; MALIK, B.; TAYLOR, G.T.; PUCCIONI-SOHLER, M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 11, p. e0006913, 2018.

ROUCOUX, D. F.; MURPHY, E. L. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. **AIDS Reviews**, v. 6, p. 144-154, 2004.

SABINO, E. C.; CARVALHO, S. M. F. Diagnóstico laboratorial do HTLV. In: Proietti ABFC. **Cadernos Hemominas HTLV**. 5ª ed. Belo horizonte: Fundação Hemominas; p. 60-67, 2010.

SALEHI, M.; SHOKOUHI MOSTAFAVI, S.K.; GHASEMIAN, A.; GHOLAMI, M.; KAZEMI-VARDANJANI, A.; RAHIMI, M.K. Sero-epidemiology of HTLV-1 and HTLV-2 Infection in Neyshabur City, North-Eastern Iran, during 2010-2014. **Iranian biomedical Journal**, v. 21, n. 1, p. 57-60, 2017.

SALEMI, M.; VAN DOOREN, S.; AUDENAERT, E.; DELAPORTE, E.; GOUBAU, P.; DESMYTER, J.; VANDAMME, A. M. Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closest relatives among African STLV-I strains. **Virology**, v. 246, n. 2, p. 277-287, 1998.

SALLES, N. A.; SABINO, E.C.; BARRETO, C.C.; BARRETO, A.M.; OTANI, M.M.; CHAMONE, D.F. The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of São Paulo, São Paulo, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 13, n. 2-3, p. 111-6, 2003.

SAN MARTIN, H.; BALANDA, M.; VERGARA, N.; VALENZUELA, M.A.; CARTIER, L.; AYALA, S.; RAMIREZ, R. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Seroprevalence among first-time blood donors in Chile, 2011-2013. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 6, p. 1067-75, 2016.

SANTOS, F. L. N. S.; LIMA, F. W. M. L. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 2, p. 105-16, 2005.

SANTOS, N.S.O; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 3ª ed. Cap. 20, p. 1166, 2015.

SATAKE, M., YAMAGUCHI, K., TADOKORO, K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. **Journal of Medical Virology**, v. 84, p. 327– 35, 2012.

SATAKE, M.; IWANAGA, M.; SAGARA, Y.; WATANABE, T.; OKUMA, K.; HAMAGUCHI, I. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 16, n. 11, p. 1246-54, 2016.

SATO, T.; COLER-REILLY, A.L.G.; YAGISHITA, N.; ARAYA, N.; INOUE, E.; FURUTA, R.; WATANABE, T.; UCHIMARU, K.; MATSUOKA, M.; MATSUMOTO, N.; HASEGAWA, Y.; YAMANO, Y. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 6, p. 529-38, 2018.

SEGURADO, A. A.; MALAQUE, C.M.; SUMITA, L.M.; PANNUTI, C.S.; LAL, R.B. Laboratory characterization of human T cell lymphotropic virus types 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV-2) infections in blood donors from Sao Paulo, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 57, n. 2, p. 142-8, 1997.

SEIKI, M.; HATTORI, S.; HIRAYAMA, Y.; YOSHIDA, M. Human adult T-cell leukemia virus: Complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. **Proceedings National Academy Sciences USA**, v. 80, p. 3618-3622, 1983.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the lymphoma study group (1984–87). **British Journal of Haematology**, v. 79, n. 3, p. 428–437, 1991.

SIBON, D.; GABET, A.S.; ZANDECKI, M.; PINATEL, C.; THÊTE, J.; DELFAU-LARUE, M.H.; RABAAOUI, S.; GESSAIN, A.; GOUT, O.; JACOBSON, S.; MORTREUX, F.; WATTEL, E. HTLV-1 propels untransformed CD4 lymphocytes into the cell cycle while protecting CD8 cells from death. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 4, p. 974–83, 2006.

SILVA, I.C.; PINHEIRO, B.T.; NOBRE, A.F.S.; COELHO, J.L.; PEREIRA, C.C.C.; FERREIRA, L.S.C.; ALMEIDA, C.P.S.; VIANA, M.N.D.S.A.; ALMEIDA, D.S.; FALCÃO, J.R.; SANTOS, Y.C.V.D.; ARAÚJO, M.W.L.; BORGES, M.D.S.; NASCIMENTO, L.D.; VALENTIM, L.S.; CASSEB, J.S.D.R.; COSTA, C.A.D.; SOUSA, M.S. Moderate endemicity of the human T-lymphotropic virus infection in the metropolitan region of Belém, Pará, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. e180018, 2018.

SLATER, C. M.; RIBEIRO, L. C.; PUCCIONI-SOHLER, M. Difficulties in HAM/TSP diagnosis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 9, p. 686–90, Sep 2012.

SOLTANI, A.; HASHEMY, S.I.; ZAHEDI AVVAL, F.; SOLEIMANI, A.; RAFATPANAH, F.; REZAEI, S.A.; GRIFFITH, R.; MASHKANI, B. Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 109, p. 770–78, 2019.

SOUZA, A.; TANAJURA, D.; TOLEDO-CORNELL, C.; SANTOS, S.; CARVALHO, E. M. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 5, p. 545–552, 2012.

STUVER, S.O.; TACHIBANA, N.; OKAYAMA, A.; SHIOIRI, S.; TSUNETOSHI, Y.; TSUDA, K.; MUELLER, N.E. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 167, n. 1, p. 57–65, 1993.

TAGAYA, Y.; MATSUOKA, M.; GALLO. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. **F1000 Research**, v. 8, 2019.

TANAKA, A.; MATSUOKA, M. HTLV-1 alters T cells for viral persistence and transmission. **Frontiers in Microbiology** v. 9, p. 461, 2018.

TAKATSUKI, K. Adult T-cell leukemia. **Internal Medicine (Tokyo, Japan)**, v. 34, n. 10, p. 947-52, 1995.

TAKEUCHI, H.; TAKAHASHI, M.; NOROSE, Y.; TAKESHITA, T.; FUKUNAGA, Y.; TAKAHASHI, H. Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. **Biomed Research**, v. 31, n. 1, p. 53-61, 2010.

TSUKASAKI, K.; TOBINAI, K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 26, n. 1, p. 3-14, 2013.

VALLINOTO, A. C. R.; MUTO, N. A.; PONTES, G. S.; MACHADO, L. F.; AZEVEDO, V. N.; DOS SANTOS, S. E.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K.; ISHAK, M. O.; ISHAK, R. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among japanese immigrants living in the amazon region in Brazil. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 57, n. 4, p. 156-159, 2004.

VANDAMME, A. M.; LIU, H. F.; GOUBAU, P.; DESMYTER, J. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. **Virology**, v. 202, n. 1, p. 212-223, 1994.

VAN TIENEN, C.; JAKOBSEN, M.; VAN DER LOEFF, M. F. Stopping breastfeeding to prevent vertical transmission of HTLV-1 in resource-poor settings: beneficial or harmful? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 286, p. 255-256, 2012.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Retroviroses, doenças associadas ao HTLV**: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento, prevenção. São Paulo: Atheneu, 2000.

VIANA, G.M.; NASCIMENTO, M.D.; DE OLIVEIRA, R.A.; DOS SANTOS, A.C.; GALVÃO, C.S.; DA SILVA, M.A. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 36, n. 1, p. 50-3, 2014.

WATANABE, T.; SEIKI, M. Retrovirus terminology. **Science**, v. 222, n. 4629, p. 1178, 1983.

WATANABE, T. Current status of HTLV-1 infection. **International Journal of Hematology**, v. 94, n. 5, p. 430-434, Nov. 2011.

WHO-World Health Organization. AIDS: Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/II. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 69, n. 1, p. 127-129, 1991.

WILLIAMS, A. E.; FANG, C. T.; SLAMON, D. J.; POIESZ, B. J.; SANDLER, S. G.; DARR, W. F.; SHULMAN, G.; MCGOWAN, E. I.; DOUGLAS, D. K.; BOWMAN, R. J. Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in U.S. blood donors. **Science**, v. 240, n. 4852, p. 643-646, 1988.

WOLFE, N. D.; HENEINE, W.; CARR, J. K.; GARCIA, A. D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J. N.; PROSSER, A. T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F. E.; BIRX, D. L.; FOLKS, T. M.; BURKE, D. S.; SWITZER, W. M. Emer-

gence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, p. 7994–7999, 2005.

YAMADA, T.; TOGASHI, T.; TSUTSUMI, H.; IMAMURA, M.; OKUBO, H.; OKABE, M.; TAKAMURO, N.; TASHIRO, K.; YANO, K.; YAMAMOTO, N.; HIRAKAWA, Y.; MINAKAMI, H. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 carriers among pregnant women in Hokkaido, Japan. **Microbiology and Immunology**, v. 58, n. 8, p. 427-31, 2014.

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 79, p. 2031-2035, 1982.

ZHAO, T. The role of HBZ in HTLV-1-induced oncogenesis. **Viruses**, v.8, n. 2, p. 34, 2016.

ZIHLMANN, K. F.; DE ALVARENGA, A. T.; CASSEB, J. Living invisible: HTLV-1-infected persons and the lack of care in public health. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, p. 770-773, 2012.

Este livro foi editorado com as fontes Crimson Text e Montserrat.  
Publicado on-line em: <https://repositorio.ufms.br>



ISBN 978-65-86943-61-0



9 786586 943610

 editora  
**UFMS**

