



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

ALINE GARCIA KOZLOWSKI

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DAS INFECÇÕES
PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS 1 E 2 EM
GRUPOS POPULACIONAIS EM GOIÂNIA, GOIÁS**

**Goiânia
2013**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Aline Garcia Kozlowski				
E-mail:	alinegarciak@yahoo.com.br				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não					
Vínculo empregatício do autor	Biomédico UFG				
Agência de fomento: CAPES				Sigla:	
País:	Brasil	UF:	GO	CNPJ:	
Título:	Perfil soroepidemiológico e molecular das infecções pelos vírus linfotrópicos de células T humanas 1 e 2 em grupos populacionais em Goiânia, Goiás				
Palavras-chave:	HTLV-1, HTLV-2, tuberculose, HIV, doenças onco-hematológicas, epidemiologia				
Título em outra língua:					
Palavras-chave em outra língua:	HTLV-1, HTLV-2, tuberculosis, HIV, oncohematological diseases, epidemiology				
Área de concentração:	Microbiologia				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	20/08/2013				
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical IPTSP/UFG				
Orientador (a):	Dr ^a Regina Maria Bringel Martins				
E-mail:	rbringel.iptsp.ufg@gmail.com				
Co-orientador (a):*					
E-mail:					

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

ALINE GARCIA KOZLOWSKI

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DAS INFECÇÕES
PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS 1 E 2 EM
GRUPOS POPULACIONAIS EM GOIÂNIA, GOIÁS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientadora: Regina Maria Bringel Martins

**Goiânia
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

K888p Kozlowski, Aline Garcia.
Perfil soropidemiológico e molecular das infecções
pelos vírus linfotrópicos de células T humanas 1 e 2 em
grupos populacionais em Goiânia, Goiás [manuscrito] /
Aline Garcia Kozlowski. - 2013.
118 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Regina Maria Bringel Martins.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás,
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2013.
Bibliografia.
Inclui lista de tabelas, figuras, quadros, símbolos, siglas e
abreviaturas.

1. HTLV-I. 2. HTLV-II. 3. Tuberculose. 4. Doenças
oncohematológicas. 5. Epidemiologia. I. Título.

CDU: 616.98:578.828

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Aline Garcia Kozlowski

Orientador (a): Regina Maria Bringel Martins

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Data:

DEDICATÓRIA

À memória de meu pai, Paulo Kozlowski, eterna saudade. À minha mãe, Zelma, meu exemplo de vida e sabedoria. À minha afilhada e filha do coração, Natália, por preencher a minha vida. À Tia Iraci, minha segunda mãe. Ao meu amado esposo e melhor amigo, Leopoldo, pelo amor incondicional, sempre compreensivo nos momentos difíceis. Ao meu querido tio Fernando Kozlowski, sem ele nada disso teria se concretizado.

AGRADECIMENTOS

Agradecer nunca é demais, pois sem ajuda não seríamos ninguém. Assim agradeço:

A Deus por ter me dado fé, força e coragem para lutar, mesmo nos períodos de adversidades;

À minha querida mãe que sempre esteve do meu lado e nunca poupou esforços para a realização de todos os meus projetos de vida e meu querido pai, que mesmo sendo chamado para junto de Deus, deixou muitos ensinamentos;

Ao meu marido Leopoldo Marques, pelo incansável apoio e incentivo para a minha realização pessoal e profissional;

A todos os 1.252 pacientes que aceitaram participar deste estudo, sem essa valorosa contribuição não seria possível à realização desse projeto;

À minha orientadora Prof^a Dr^a Regina Maria Bringel Martins, pessoa que tenho enorme admiração, e que proporcionou oportunidade única para meu crescimento profissional, exemplo de competência e dedicação;

Às Professoras: Dr^a Márcia Alves Dias de Matos, Dr^a Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, Dr^a Carmem Luci Rodrigues Lopes e Dr^a Sheila Araújo Teles sempre dispostas a ajudar e tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional;

A todos os meus colegas de projeto: Nádia Rúbia da Silva Reis, Rodrigo Sebba Aires, Pollyanne Souza Lemes, Nativa Helena Alves Del Rios, Marina Pedroso de Oliveira, Tássia Augusto Marinho e Grécia Carolina Pessoni que ajudaram nas coletas e foram essenciais para a concretização deste estudo;

A todos os amigos do Laboratório Virologia que contribuíram para o crescimento da nossa equipe, hoje podemos falar que somos uma grande família em que um ajuda o outro: Adriane Gomes, Renata Carneiro Ferreira, Ágabo Macedo Costa e Silva, Thaís Augusto Marinho, Nara Rúbia de Freitas, Marcos André de Matos, Laura Branquinho do Nascimento, Viviane Rodrigues Tavares, Nativa Helena Alves Del Rios, Tamíris Augusto Marinho, Láiza Alencar Santos, Pollyanne Souza Lemes,

Marina Pedroso de Oliveira, Aline Pereira da Silva, Dulce Helena Rebouças, Tássia Augusto Marinho, Andreia Alves Andrade, Kamilla Nogueira, Matheus Farah, Lyriane Apolinário Araújo, Fernanda Araújo Dinis, Rhaydrick Sandokhan e Lilian Samantha Lopes da Silva Tsujii. Não tenho palavras para agradecer e dizer o quanto esse grupo é importante e especial para mim;

À Dr^a Ana Carolina Paulo Vicente e Rosa Koko Otsuki, da Fundação Oswaldo Cruz, que possibilitaram a realização dos testes moleculares não pouparam esforços para tal. Aprendi muito com o profissionalismo de vocês;

À Fundação de Amparo a Pesquisa Goiás (FAPEG) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo apoio financeiro;

A equipe do Hemocentro de Goiás que abriu as portas e possibilitou o levantamento de dados de prevalência em doadores de sangue;

Às professoras Márcia Alves Dias de Matos, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro e Menira Borges Lima Dias e Souza pela contribuição no Exame de Qualificação.

SUMÁRIO

ÍNCICE DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS.....	ix
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Breve Histórico	1
1.2. Classificação Viral	2
1.3. Morfologia e Estrutura do HTLV	3
1.4. Replicação do HTLV	9
1.5. Variabilidade Genética Viral	11
1.5.1. Distribuição dos subtipos do HTLV-1	12
1.5.2. Distribuição dos subtipos do HTLV-2	13
1.6. Aspectos Clínicos	14
1.7. Diagnóstico Laboratorial	17
1.8. Epidemiologia.....	20
1.8.1. Vias de transmissão	20
1.8.2. Distribuição geográfica.....	21
1.9. Prevenção e Controle	29
1.10. Tuberculose e a Infecção pelo HTLV	30
1.11. Coinfecção HTLV/HIV.....	32
1.12. Doenças Onco-hematológicas e a Infecção pelo HTLV	34
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVOS.....	39
3.1. Objetivo Geral.....	39
3.2. Objetivos Específicos	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
4.1. Delineamento	40
4.2. População Estudada	40
4.2.1. Grupo I - Pacientes com tuberculose	40
4.2.2. Grupo II - Pacientes HIV soropositivos, virgens de tratamento.....	40
4.2.3. Grupo III - Pacientes com doenças onco-hematológicas.....	41
4.3. Entrevista e Coleta de Sangue.....	41

4.4.	Testes Sorológicos	41
4.5.	Testes Moleculares	42
4.5.1.	Extração de DNA.....	42
4.5.2.	<i>Nested</i> -PCR	43
4.5.3.	Eletroforese em gel de agarose	45
4.5.4.	Purificação do DNA	45
4.5.5.	Sequenciamento e análise filogenética	46
4.6.	Processamento e Análise de Dados	47
5.	RESULTADOS	48
5.1.	Pacientes com Tuberculose.....	48
5.1.1.	Características sociodemográficas.....	48
5.1.2.	Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV	50
5.1.3.	Análise filogenética	51
5.2.	Pacientes HIV Soropositivos, Virgens de Tratamento	54
5.2.1.	Dados sociodemográficos.....	54
5.2.2.	Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV	56
5.2.3.	Análise filogenética	57
5.3.	Pacientes com Doenças Onco-hematológicas.....	59
5.3.1.	Perfil sociodemográfico.....	59
5.3.2.	Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV	61
5.3.3.	Análise filogenética	62
6.	DISCUSSÃO	64
6.1.	Pacientes com Tuberculose.....	64
6.2.	Pacientes HIV Soropositivos, Virgens de Tratamento	67
6.3.	Pacientes com Doenças Onco-hematológicas.....	70
7.	CONCLUSÕES	73
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

ÍNCICE DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 402 pacientes com tuberculose estudados em Goiânia-GO.....	49
Tabela 2 - Prevalência da infecção pelo HTLV-1 e 2 em pacientes com tuberculose em Goiânia-GO	50
Tabela 3 - Características demográficas e de risco e outras coinfeções em pacientes com tuberculose infectados pelo HTLV-1/2 em Goiânia-GO.....	51
Tabela 4 - Dados sociodemográficos de 505 pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, virgens de tratamento, em Goiânia-GO	55
Tabela 5 - Prevalência da infecção pelo HTLV em indivíduos infectados pelos vírus da imunodeficiência humana em Goiânia-GO	56
Tabela 6 - Características dos pacientes coinfectados pelo HTLV-1 e HIV, virgens de tratamento, em Goiânia-GO	57
Tabela 7 - Perfil sociodemográfico de 345 indivíduos com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO	60
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes estudados, de acordo com o tipo de doença onco-hematológica.....	61
Tabela 9 - Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO	61
Tabela 10 - Características dos pacientes HTLV-1 positivos com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO	62
Figura 1 - Árvore filogenética comparando vírus da leucemia bovina (BLV) e vírus linfotrópico de células T de primatas (PTLV).....	2
Figura 2 - Representação esquemática da partícula do HTLV	3
Figura 3 - Representação esquemática dos genes do HTLV	4
Figura 4 - Os múltiplos tipos de RNAs gerados por processamento (“splicing”) alternativos	5
Figura 5 - Atividade da proteína HBZ (HTLV-1)	9
Figura 6 - Esquematização da replicação do HTLV	10

Figura 7 - Classificação dos subtipos HTLV	12
Figura 8 - Fluxograma para diagnóstico laboratorial do HTLV-1 e 2	19
Figura 9 - Distribuição geográfica dos principais focos de infecção pelo HTLV-1	22
Figura 10 - Taxas de prevalência do anti-HTLV-1/2 (a cada 1.000 doações) em doadores de sangue das capitais de 26 Estados e do Distrito Federal do Brasil	26
Figura 11 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo três isolados de pacientes com TB e sequências do <i>GenBank</i> dos subtipos a-d	52
Figura 12 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-2, incluindo um isolado de paciente com TB acrescido com sequências do <i>GenBank</i> dos subtipos a,b e d	53
Figura 13 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo quatro isolados dos pacientes com HIV virgens de tratamento em Goiânia-GO e sequências do <i>GenBank</i> dos subtipos a-e	58
Figura 14 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo três isolados dos pacientes com doença onco-hematológica em Goiânia-GO e sequências do <i>GenBank</i> dos subtipos a-e	63
Quadro 1 - Proteínas codificadas pela região pX	6
Quadro 2 - Proteínas do HTLV utilizadas no <i>western blot</i>	18
Quadro 3 - Critérios de interpretação do <i>western blot</i> anti-HTLV	18
Quadro 4 - Estudos de prevalência do HTLV-1/2 em populações em baixo risco no Brasil, publicados no período de 2001 a 2012	27
Quadro 5 - Estudos de prevalência do HTLV-1/2 em outras populações no Brasil, publicados no período de 2001 a 2012	28
Quadro 6 - Iniciadores genéricos para a região <i>tax</i> do HTLV	43
Quadro 7 - Iniciadores específicos para a região <i>tax</i> do HTLV-1	43
Quadro 8 - Iniciadores específicos para a região LTR do HTLV-1	44
Quadro 9 - Iniciadores específicos para a região <i>orf-I</i> do HTLV-1	44
Quadro 10 - Iniciadores específicos para a região LTR do HTLV-2	44

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATF	Fator ativador de transcrição
ATL	Leucemia de células T do adulto
BLV	Vírus da leucemia bovina
bZIP	Zíper de leucina básico
CA	Capsídeo
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CREB	Proteína ligante ao elemento de resposta do AMPc
DPDD	DNA polimerase DNA-dependente
DPRD	DNA polimerase RNA-dependente
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTP's	Deoxinucleotídeos trifosfatados
DP	Desvio padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio imunoenzimático
ENV	Envelope
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLUT1	Transportador de glicose
GM-CSF	Fator estimulante de colônia de macrófagos
HAM/TSP	Paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1
HBV	Vírus da hepatite B
HBZ	Fator de zíper de leucina básico do HTLV-1
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HSPG	<i>Heparan Sulfate Proteoglycans</i>
HTLV	Vírus linfotrópico de células T humanas
IC	Intervalo de confiança
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IF	imunofluorescência
IL	Interleucina
IN	Integrase
Kb	kilobase
Kda	Quilodaltons
LH	Linfoma de Hodgkin
LMC	Leucemia mieloide crônica
LNH	Linfoma não-Hodgkin
LTR	<i>Long terminal repeats</i>

MA	Proteína da matriz
MgCl ₂	Cloreto de magnésio
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
mRNA	RNA mensageiro
NC	Nucleocapsídeo
NF	Fator nuclear
NRP-1	<i>Neuropilin-1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
ORF	<i>Open reading frames</i>
pb	Pares de base
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PNH	Primatas não humanos
PPD	Derivado proteico purificado
PR	Protease viral
PRO/POL	Protease/polimerase
PTHrP	Proteína relacionada ao paratormônio
PTLV	Vírus linfotrópico de células T de primatas
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RNase	Ribonuclease
RNA	Ácido ribonucleico
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SM	Salário mínimo
STLV	Vírus linfotrópico de células T de símios
SU	Proteína de superfície
TAE	Tris-Acetato EDTA
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- β	Fator de crescimento tumoral β
Th1	Linfócitos T <i>helper</i> 1
TNF	Fator de necrose tumoral
TM	Proteína transmembrana
TMB	Tetrametilbenzidina
TR	Transcriptase reversa
UDI	Usuário de drogas injetáveis
UV	Ultravioleta
WB	<i>Western blot</i>

RESUMO

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é o agente etiológico da leucemia de células T do adulto (ATL) e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), além de outras doenças inflamatórias. O HTLV-2 tem sido associado com síndrome similar a HAM/TSP e aumento da incidência de infecções do trato respiratório e urinário, mas essas associações ainda são questionadas. O presente estudo tem como objetivo estimar a prevalência da infecção pelo HTLV-1 e 2 em três grupos: pacientes com tuberculose, indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento e pacientes com doenças onco-hematológicas no Brasil Central, assim como caracterizar os respectivos isolados virais. Um total de 1.252 indivíduos foi estudado em Goiânia-GO, sendo 402 pacientes com tuberculose (grupo I), 505 indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento (grupo II) e 345 pacientes com doenças onco-hematológicas (grupo III) em Goiânia-GO. Todos os indivíduos foram entrevistados e amostras sanguíneas testadas para detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2 por ensaio imunoenzimático (ELISA). As amostras positivas foram confirmadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de nucleotídeos. Dezesesseis amostras foram positivas por ELISA, incluindo seis indivíduos do grupo I, quatro do grupo II e seis do grupo III; destas, 12 foram confirmadas por PCR, resultando em taxas de prevalência para o HTLV-1/2 de 1,24% (IC 95%: 0,46-2,01), 0,79% (IC 95%: 0,25-2,16) e 0,87% (IC 95%: 0,22-2,73), respectivamente. O sequenciamento demonstrou que todos os isolados do HTLV-1 (quatro do grupo I, quatro do grupo II e três do grupo III) pertenciam ao subtipo Cosmopolita HTLV-1a, subgrupo Transcontinental A. O único isolado HTLV-2 positivo, proveniente de paciente com tuberculose, foi classificado como do subtipo a (HTLV-2a/c). A maioria dos pacientes infectados pelo HTLV-1 relatou comportamentos de risco relacionados à transmissão sexual, e o indivíduo HTLV-2 positivo referiu, além desses comportamentos, uso de droga injetável. As taxas de prevalência encontradas no presente estudo são elevadas quando comparadas à observada em doadores de sangue (0,13%; IC 95%: 0,11-0,17) em Goiânia, e os subtipos do HTLV-1 e 2 identificados neste estudo corroboram a predominância desses no Brasil.

Palavras-chaves: HTLV-1, HTLV-2, tuberculose, HIV, doenças onco-hematológicas, epidemiologia.

ABSTRACT

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the etiological agent of major diseases such as adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), and other inflammatory diseases. HTLV-2 has been associated with a syndrome similar to HAM/TSP and increased incidences of respiratory and urinary tract infections, but these associations are not well defined. This study aimed to assess the prevalence of HTLV-1 and 2 in three selected groups: patients with tuberculosis, HIV seropositive treatment-naïve individuals and patients with oncohematological diseases in Central Brazil, and also to carry out genetic characterization of respective isolates. A total of 1,252 individuals in Goiânia-GO were studied, included 402 patients with tuberculosis (group I), 505 HIV seropositive treatment-naïve individuals (group II) and 345 patients with oncohematological diseases (group III). All subjects were interviewed and blood samples were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the presence of HTLV antibodies. Positive samples were tested for confirmation by polymerase chain reaction (PCR) and nucleotide sequencing. Sixteen samples were positive by ELISA, including six from the group I, four from the group II and six from the group III; of these, 12 were confirmed as positive by PCR, resulting in an HTLV-1/2 prevalence of 1.24% (CI 95%: 0.46-2.01), 0.79% (CI 95%: 0.25-2.16) and 0.87% (95% CI: 0.22-2.73), respectively. Sequencing analysis demonstrated that all HTLV-1 isolates (four in the group I, four in the group II and three in the group III) belonged to the Cosmopolitan subtype HTLV-1a Transcontinental subgroup A. The single HTLV-2 isolate was from a patient with tuberculosis, and it was classified as subtype a (HTLV-2 a/c). Most HTLV-1 infected patients reported sexual risk behaviors, and the HTLV-2 positive individual reported in addition to sexual risk behaviors, injection drug use. The prevalence rates found in this study are higher than that found in blood donors (0.13%; CI 95%: 0.11-0.17) in Goiânia, and HTLV-1 and 2 subtypes identified in this study were consistent with those circulating in Brazil.

Keywords: HTLV-1, HTLV-2, tuberculosis, HIV, oncohematological diseases, epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Breve Histórico

Em 1977, um grupo de pesquisadores japoneses verificou a presença de um retrovírus em células provenientes de um paciente com leucemia de células T do adulto (ATL) no sudeste do Japão (Uchiyama et al. 1977). Concomitantemente, mas de modo independente, Poiesz e colaboradores isolaram esse mesmo agente, a partir de uma linhagem de células T de pacientes com linfoma cutâneo, sendo denominado novo retrovírus tipo C (Poiesz et al. 1980). Em 1981, os dois grupos se reuniram para discutir os resultados encontrados e associaram esse vírus com doença maligna de célula T (Miyoshi et al. 1981). Posteriormente, após análise comparativa dos isolados encontrados, concluíram que se tratava do mesmo agente, sendo denominado vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) (Gallo et al. 1982).

Em 1982, o HTLV-2 foi isolado em células de um paciente com leucemia de células T pilosas (Kalyanaraman et al. 1982). Embora esse vírus parece não estar associado com leucemia (Gallo 1985, Soriano et al. 1996, Bartman et al. 2008), alguns estudos relataram associação do mesmo com paraparesia espástica e aumento na incidência de doenças respiratórias, como pneumonia e bronquite, e de infecção renal ou de bexiga, além de artrite (Murphy et al. 2004, Roucoux & Murphy 2004).

Em 2005, foi identificado o HTLV-3 em três indivíduos assintomáticos, anti-HTLV 1/2 positivos no ensaio imunoenzimático (ELISA) e *western blot* (WB) indeterminados, em Camarões. Esses indivíduos eram caçadores e mantinham estreito contato com primatas não humanos (PNH). O HTLV-3 apresenta alta identidade (87 a 99%) com o vírus linfotrópico de células T de símios (STLV-3) (Calattini et al. 2005, Mahieux & Gessain 2009).

No mesmo ano, outro tipo viral, denominado de HTLV-4, foi isolado em apenas um indivíduo, também caçador da mesma região e com o perfil sorológico semelhante ao descrito para o HTLV-3, porém não foi associado com vírus equivalente de símio (Wolfe et al. 2005, Mahieux & Gessain 2009). Ainda não se sabe se o HTLV-3 e 4

estão associados com algum tipo de patologia, ou se podem ser transmitidos entre os seres humanos (Wolfe et al. 2005, Mahieux & Gessain 2011).

1.2. Classificação Viral

O grupo PTLV (vírus linfotrópico de células T de primatas) é classificado na família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus* (ICTV 2012). Esse grupo é dividido em PTLV-1, PTLV-2 e PTLV-3, que incluem HTLV-1, HTLV-2 e HTLV-3, e seus análogos STLV-1, STLV-2 e STLV-3, que infectam primatas humanos e não humanos, respectivamente. O grupo PTLV-4 possui apenas o HTLV-4 (Figura 1) (Calattini et al. 2005, Wolfe et al. 2005, Mahieux & Gessain 2009, Switzer et al. 2009, Thomas et al. 2010).

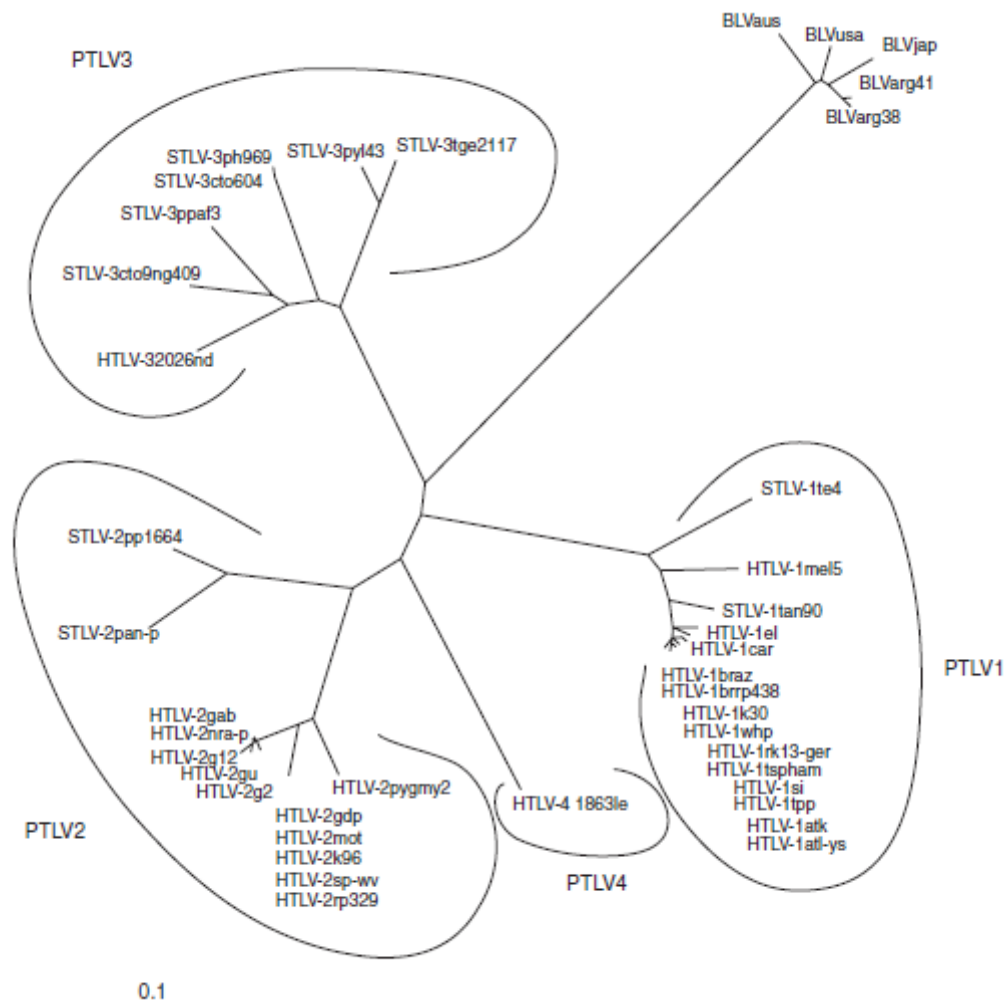


Figura 1 - Árvore filogenética comparando vírus da leucemia bovina (BLV) e vírus linfotrópico de células T de primatas (PTLV).

Fonte: Thomas et al. (2010)

1.3. Morfologia e Estrutura do HTLV

Os vírus linfotrópicos de células T humanas possuem morfologia similar a de outros retrovírus. As partículas virais são esféricas com 80 a 100 nanômetro (nm) de diâmetro (Ohtsuki et al. 1982), compostas de envelope e nucleocapsídeo, sendo o genoma constituído por duas fitas idênticas de RNA polaridade positiva com aproximadamente 9 kilobase (Kb), que codificam as proteínas estruturais e não estruturais (Johnson et al. 2001, Poiesz et al. 2003).

O envelope é constituído por lipídeos, derivados da célula hospedeira, e por proteínas de superfície (SU) e transmembrana (TM), que ancora a SU. Junto ao envelope, encontra-se a proteína da matriz (MA). O capsídeo (CA), de simetria icosaédrica, é composto pelas proteínas codificadas pelo gene *gag*, constituindo o cerne da partícula viral que abriga seu genoma, o qual está associado a proteínas do nucleocapsídeo (NC). Outras proteínas estão presentes no interior do capsídeo, como a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN), essenciais para o processo de integração viral (Figura 2) (Poiesz et al. 2003, Van Dooren 2005).

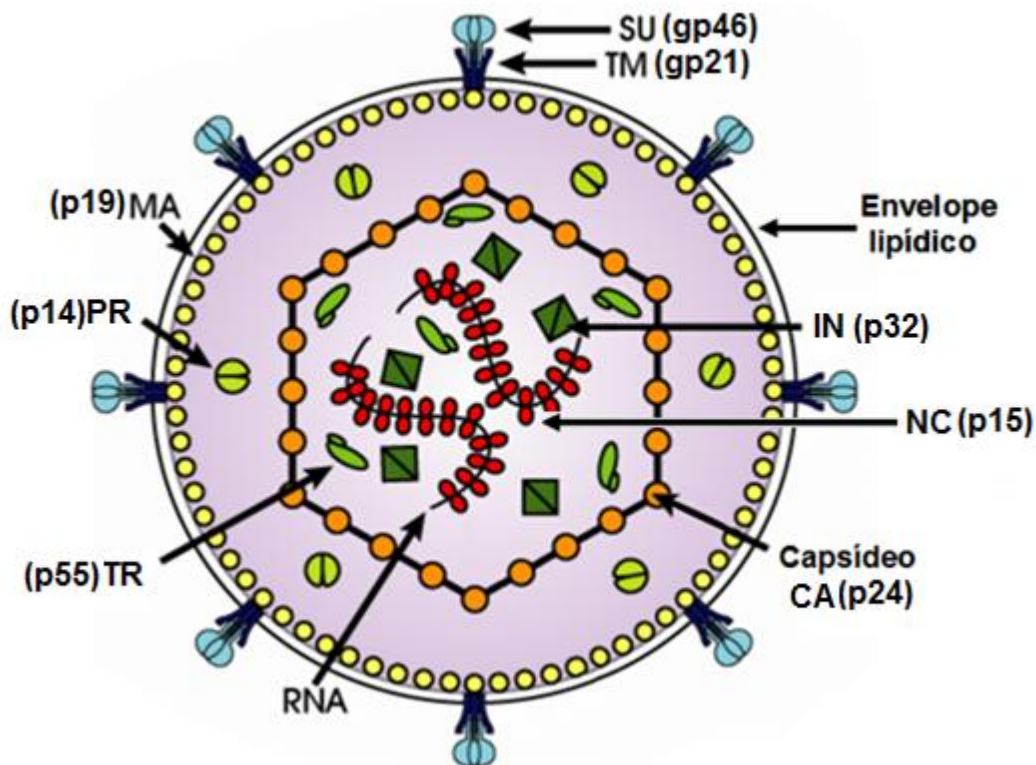


Figura 2 - Representação esquemática da partícula do HTLV (modificada)
Fonte: Van Dooren (2005)

O genoma proviral do HTLV-1 possui 9032 pares de base (pb) (Seiki et al. 1983), e do HTLV-2 8952 pb (Shimotohno et al. 1985). O mesmo é constituído pelos genes *gag*, que codifica antígenos grupo específicos (MA, CA e NC), *pro/pol* (protease/polimerase) e *env* (envelope) (Figura 3), além de uma região denominada pX, que apresenta quatro fases abertas de leitura (*open reading frames* - ORFs), sendo as ORFs III e IV mais estudadas. Essas últimas regiões codificam as proteínas reguladoras *rex* e *tax*, respectivamente (Albrech & Lairmore 2002, Feuer & Green 2005, Nicot et al. 2005).

O genoma viral apresenta ainda duas regiões nas extremidades 5' e 3', denominadas *LTR* (*long terminal repeats*), que são sequências terminais repetitivas, sem função codificante, mas desempenham função promotora da integração e regulação da transcrição do genoma proviral, compostas por três regiões denominadas U3, R e U5 (Seiki et al. 1982, Seiki et al. 1983, Johnson et al. 2001, Legros et al. 2009).

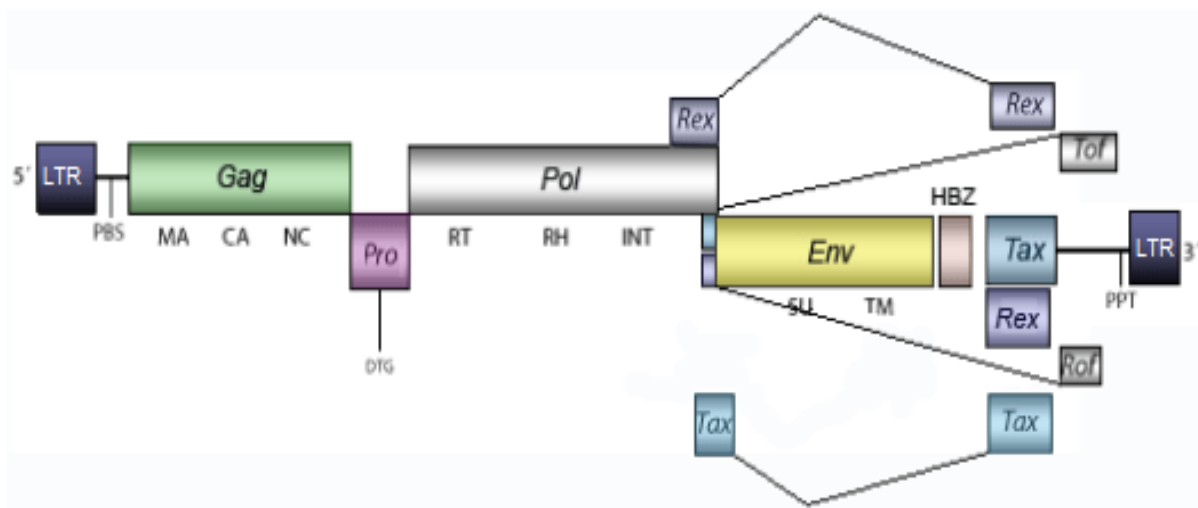


Figura 3 - Representação esquemática dos genes do HTLV (modificada)

Fonte: <http://gydb.uv.es/element.viewer.php?element=HTLV-2>

Três tipos de RNA mensageiros (mRNA) são transcritos após a integração do genoma viral ao da célula hospedeira (Figura 4). Uma fita de mRNA genômico, com a sequência completa, é utilizada para a síntese das proteínas dos genes *gag* e *pol* (mRNA genômico). Um mRNA subgenômico é sintetizado a partir de uma única etapa de processamento e codifica a proteína *env*. Outro mRNA subgenômico é produzido pela remoção de introns, após o processamento (*splicings*) simples ou duplo, e codifica proteínas regulatórias da região pX (Smith & Greene 1991).

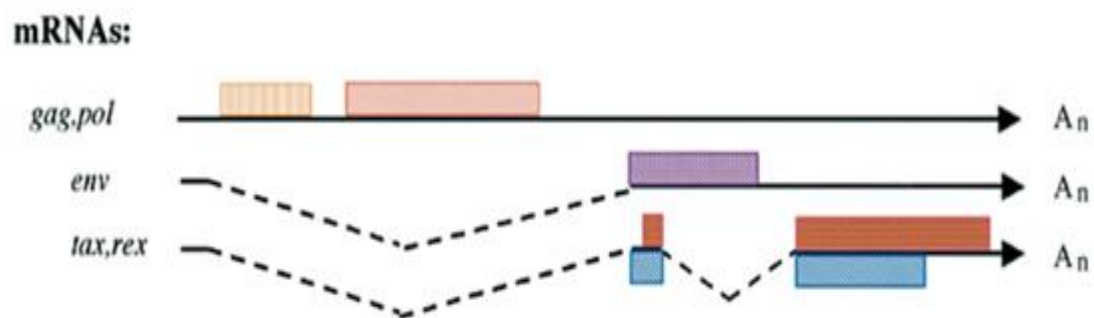


Figura 4 - Os múltiplos tipos de RNAs gerados por processamento (“splicing”) alternativos

Fonte: Matsuoka (2003)

O gene *gag* inicialmente codifica um precursor poliproteico de 53 quilodaltons (Kda) que, posteriormente, é clivado, por ação da protease viral, dando origem às proteínas p19 (MA), p24 (CA) e p15 (NC) (Figura 2), que estão envolvidas na montagem e liberação dos vírions (Le Blanc et al. 2001).

A região *pro*, sobreposta entre os genes *gag* e *pol*, apresenta uma ORF que codifica a protease viral (Hiramatsu et al. 1987, Nam et al. 1988). A p14 ou protease viral (PR) cliva a poliproteína *gag-pol* e outras ligações adicionais desse fragmento, resultando nas enzimas transcriptase reversa e integrase, importantes para a replicação viral (Li et al. 2010).

O gene *pol* codifica proteínas não estruturais com diferentes funções. A primeira é a transcriptase reversa (p55), que possui três funções específicas: (i) DNA polimerase RNA-dependente (DPRD) com a função de sintetizar DNA viral a partir do seu genoma RNA, etapa fundamental no processo de replicação dos retrovírus; (ii) atividade de ribonuclease H (RNase H), que degrada a fita molde de RNA após síntese do DNA; (iii) DNA polimerase DNA-dependente (DPDD), responsável pela síntese da segunda fita de DNA (Katz & Skalka 1994, Herschhorn & Hizi 2010). A integrase (p32), também codificada pela região *pol*, é a enzima que catalisa a integração do genoma viral ao da célula hospedeira, sendo o provírus transmitido por expansão clonal a todas as células filhas e utilizado como molde para a transcrição de genes virais (Katz & Skalka 1994, Katz et al. 2011).

A região *env* codifica as proteínas de superfície (gp46) e a transmembrana (gp21) (Figura 2) (Le Blanc et al. 2001, Manel et al. 2005). A glicoproteína de

superfície é a mais externa, sendo responsável pela adsorção do vírus ao receptor da célula hospedeira. A glicoproteína transmembrana possibilita a entrada do vírus na célula por fusão do envoltório viral com a membrana celular (Pique et al. 1992, Delamarre et al. 1996, Le Blanc et al. 2001, Manel et al. 2005).

Adicionalmente, na porção 3' do genoma viral, encontra-se a região pX, que codifica proteínas regulatórias e acessórias (Seiki et al. 1983, Smith & Greene 1991, Ferreira et al. 1997). O mRNA dessa região contém quatro ORFs para o HTLV-1 e cinco para o HTLV-2. O Quadro 1 apresenta as proteínas codificadas pelas fases abertas de leitura da região pX do genoma do HTLV-1 e HTLV-2 (Seiki et al. 1982, Ciminale et al. 1995).

Quadro 1 - Proteínas codificadas pela região pX

	HTLV-1	HTLV-2
ORF I	p12 / p8	p10
ORF II	p30 / p13	p28
ORF III	p27 ^{rex} / p21 ^{rex}	p26 ^{rex} / p24 ^{rex}
		p22/p20
ORF IV	p40 ^{tax}	p37 ^{tax}
ORF V		p11

No HTLV-1, as proteínas acessórias são sintetizadas a partir das ORFs I e II por processamentos (*splicing*) alternativos, dando origem a p12/p8 e p30/p13, respectivamente. Essas proteínas são essenciais para a replicação viral, sendo capazes de modular vários mecanismos virais e celulares (Taylor 2007, Edwards et al. 2011). P12 tem importante papel na infecciosidade (Collins et al. 1998). Além disso, liga-se ao receptor β da IL-2, para mediar o aumento de cálcio no citosol celular, induzindo eventos como proliferação de linfócitos T CD4⁺ e replicação viral (Nicot et al. 2001, Albrecht & Lairmore 2002, Edwards et al. 2011). Evidências recentes sugerem que p8 modula a adesão do antígeno 1 associado à função linfocitária (LFA-1 - *lymphocyte function-associated antigen 1*), aumentando o contato célula-célula e, consequentemente, a transmissão do HTLV-1 (Edwards et al. 2011).

P13 encontra-se, principalmente, nas membranas internas das mitocôndrias, e foi associada com a modulação da apoptose celular pela formação de uma alfa hélice anfipática que leva a despolarização celular pela entrada de íons cálcio e potássio. Além disso, tem efeito na regulação da transcrição, com diminuição da proliferação de células transformadas *in vitro* e do crescimento de tumoral *in vivo* (Silic-Benussi et al. 2004, Taylor 2007, Silic-Benussi et al. 2010, Edwards et al. 2011). P30 (Tof) localiza-se no núcleo, e tem atividade transcricional que, por meio de ligação com CREB (proteína ligante ao elemento de resposta do AMPc), parece ter um efeito negativo na replicação atuando na manutenção da carga viral. P30 possui ainda um domínio de ligação de *rex*, impedindo a exportação do RNA mensageiro para o citoplasma, levando, assim, à latência viral (Younis et al. 2004, Franchini et al. 2005, Edwards et al. 2011).

As proteínas acessórias do HTLV-2 incluem p10, p28 e p11, codificadas pelas ORF-I, ORF-II e ORF-V, respectivamente. A p28, com função homóloga a p30 do HTLV-1, reprime a replicação viral pós-transcricionalmente pela retenção do mRNA *tax/rex* no núcleo celular (Younis et al. 2004). P10 e p11 são codificadas por processamentos duplos do mRNA em quadros de leitura separadas, mas sobrepostos. Pouco se sabe sobre o papel dessas proteínas; no entanto, acredita-se que p10 tenha uma função similar à p12 do HTLV-1, e p11 se liga a cadeia pesada do MHC de classe I (Johnson et al. 2000, Li & Green 2007).

As proteínas virais regulatórias *tax* e *rex* são codificadas pelo mRNA subgenômico de processamento duplo das ORFs IV e III da região pX, respectivamente. *Tax* é uma fosfoproteína nuclear de 40 KDa no HTLV-1, e 37 Kda no HTLV-2 (Lee et al. 1984, Brady et al. 1987). Essa proteína interage com elementos localizados na região U3 da LTR proviral, ativando assim a transcrição dos genes virais, sendo essencial para a replicação viral e para a transformação celular. *Tax* ativa ou modifica a atividade de fatores transcricionais celulares da família CREB/ATF (proteína ligante ao elemento de resposta do AMPc/fator ativador de transcrição) (Kashanchi & Brady 2005), que são proteínas reguladoras que agem ativando ou reprimindo a transcrição, e podem induzir indiretamente a expressão de genes celulares (Franchini 1995), tendo assim um importante papel na transformação da célula infectada (Azran et al. 2004, Kashanchi & Brady 2005).

Essa fosfoproteína pode também regular negativamente β -polimerase, enzima celular envolvida no reparo do DNA, sugerindo uma associação entre a infecção pelo HTLV e alterações cromossômicas (Jeang et al. 1990). Adicionalmente, tem sido demonstrado que *tax* induz o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como protooncogenes (c-fos, c-cys, c-myc), algumas citocinas e seus receptores (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-2R), fator estimulante de colônia de macrófagos (GM-CSF), fator de crescimento tumoral β (TGF- β), proteína relacionada ao hormônio tireóide (PTHrP), vimetina (proteína do citoesqueleto), complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), fator de necrose tumoral β (TNF- β) e fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) (Franchini 1995, Ferreira et al. 1997, Kannian & Green 2010, Yasunaga & Matsuoka 2011).

A proteína *rex*, considerada essencial para a replicação do HTLV, regula a expressão de genes virais pós-transcricionais (Cann & Chen 1996, Baydoun et al. 2008). O seu gene está localizado na ORF III da região pX, que codifica as proteínas p21 e p27 para o HTLV-1, e p26 e 24 para o HTLV-2. Essas proteínas possuem importante função na patogênese viral, uma vez que reconhecem elementos de mRNA parcialmente processados, exercendo assim um controle pós-transcricional. Esse controle favorece a tradução de mRNA que não sofre processamento (*unspliced*) e dos que sofrem um único processamento (*single spliced*), aumentando a expressão das proteínas estruturais e enzimáticas, essenciais para a produção de progênie viral. Assim, essas proteínas são indispensáveis para multiplicação, infecção e disseminação viral, regulando a indução das fases latente e produtiva do ciclo celular do HTLV (Hidaka et al. 1988, Smith & Greene 1991, Younis & Green 2005, Kesic et al. 2009).

Nos últimos anos, um grande interesse tem sido despertado por uma proteína codificada por um mRNA transcrito a partir da fita negativa do genoma proviral, denominado de fator de zíper de leucina básico do HTLV-1 (HBZ). Essa proteína possui uma base de leucina em zíper (bZIP) capaz de se ligar ao DNA, podendo interagir com CREB-2 e sua proteína de ligação CBP/p300 (fatores celulares de transcrição) nas células infectadas pelo HTLV-1, inibindo a transcrição 5' LTR mediada pela proteína *tax* (Figura 5) (Gaudray et al. 2002). Portanto, a expressão dos genes de *tax* e HBZ é inversamente proporcional durante o curso da infecção pelo HTLV-1, onde *tax* ativa a expressão de HBZ que, por sua vez, reprime a expressão de *tax*, contribuindo

para a persistência viral (Kannian & Green 2010, Yasunaga & Matsuoka 2011, Zhao & Matsuoka 2012). Diferentemente da proteína *tax*, HBZ é expresso no núcleo da célula e não é alvo dos linfócitos T CD8⁺. Deste modo, a expressão dessa proteína não compromete a sobrevivência da célula infectada (Yasunaga & Matsuoka 2011, Zhao & Matsuoka 2012). Além disso, essa proteína aumenta a expressão de Foxp3, fator de transcrição de linfócitos T, indicando que HBZ é essencial para a contínua expansão de células ATL (Satou et al. 2011, Yasunaga & Matsuoka 2011). A expressão de HBZ promove a proliferação de células T humanas, e foi observada em 95-100% dos pacientes com ATL nas formas aguda e crônica (Satou et al. 2006). Por outro lado, sua supressão reduz o crescimento tumoral em modelo animal com ATL (Arnold et al. 2008).

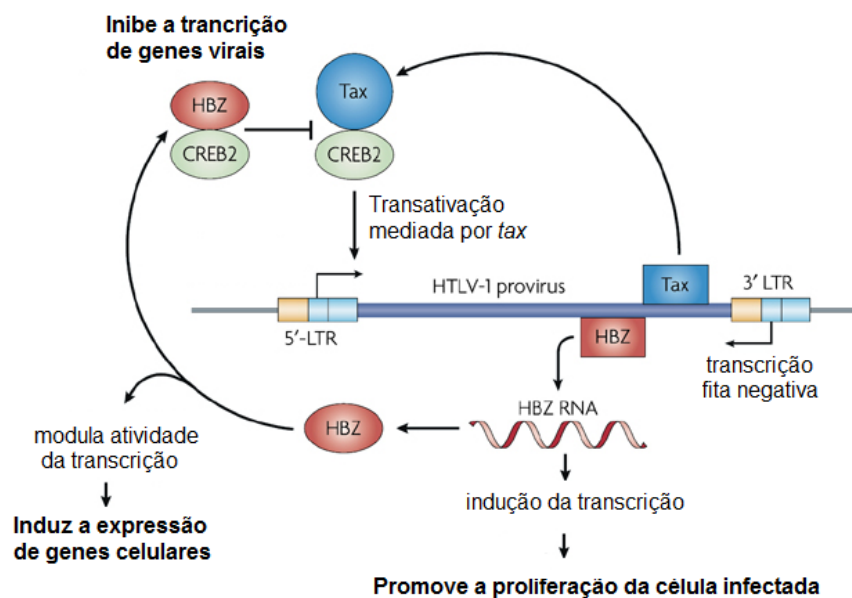


Figura 5 - Atividade da proteína HBZ (HTLV-1) (modificada)

Fonte: Matsuoka & Jeang (2007)

1.4. Replicação do HTLV

O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺, mas células T CD8⁺, monócitos e células dendríticas também podem ser infectados (Ho et al. 1984, Richardson et al. 1990). O HTLV-2 apresenta tropismo por linfócitos T CD8⁺, embora o genoma proviral tenha sido encontrado em linfócitos T CD4⁺ (Ijichi et al 1992). Esses vírus apresentam ciclo de replicação típico dos retrovírus (Vogt 1997).

Na adsorção, ocorre a interação da glicoproteína gp46 do vírus ao receptor celular GLUT1 (transportador de glicose). Além desse receptor, outros dois foram descritos, NRP-1 (*Neuropilin-1*) e HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycans*), sendo que o último interage apenas com o HTLV-1 (Ghez et al. 2010). A glicoproteína transmembrana (gp21) promove a fusão do envoltório viral com a membrana celular, possibilitando a penetração do nucleocapsídeo no citoplasma da célula infectada. Com o desnudamento do capsídeo, o RNA viral é transcrito em DNA pela transcriptase reversa. O DNA é integrado ao da célula, pela ação da integrase, formando o provírus, essa etapa marca o final da fase precoce e início da fase tardia do ciclo de replicação (Goff 2001, Manel et al. 2004).

O DNA proviral é transcrito em RNA mensageiros (mRNAs), que codificam as proteínas e o RNA genômico (Figura 6). Ocorre então a montagem da partícula viral. O vírion é liberado por brotamento, carregando parte da membrana celular bilipídica como constituinte do seu envelope (Goff 2001, Manel et al. 2004).

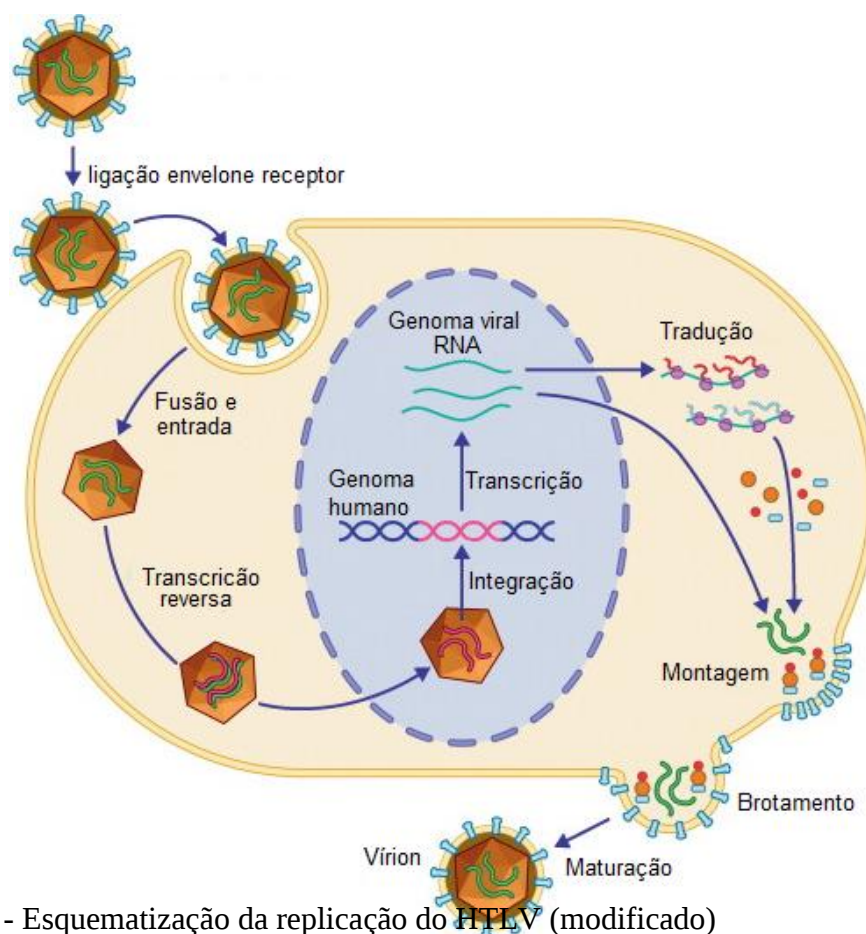


Figura 6 - Esquematização da replicação do HTLV (modificado)
Fonte: Lairmore et al. (2012)

1.5. Variabilidade Genética Viral

O HTLV apresenta alta estabilidade genética quando comparado a outros retrovírus (Gessain et al. 1992). Sua taxa de evolução é em torno de $3,44 \times 10^{-7}$ e $6,55 \times 10^{-7}$ substituições por sítio por ano para *env* e LTR, respectivamente (Lemey et al. 2005). Também foi relatada uma taxa de substituição da ordem de 1% a cada 1000 anos (Sherman et al. 1992, Gessain et al. 1996). Essa estabilidade genética está provavelmente relacionada à estratégia de replicação viral (Wattel et al. 1996). Além disso, tem sido demonstrada uma estreita associação entre o polimorfismo genético do HTLV e a sua origem geográfica (Malik et al. 1988, Gray et al. 1990, Ratner et al. 1991, Gessain et al. 1996, Lemey et al. 2005).

Uma análise detalhada do genoma proviral demonstra que as regiões LTR e *env* do HTLV-1 apresentam uma ampla variabilidade, enquanto as regiões *gag* e *pol* uma alta similaridade entre diferentes isolados provirais. Por essa razão, as sequências LTR são particularmente preferidas para a caracterização genética dos subtipos virais (Ratner et al. 1991, Santos & Lima 2005).

No estudo da origem, disseminação e evolução do HTLV e das migrações populacionais, algumas teorias foram desenvolvidas, levando em consideração a baixa variabilidade desse vírus e análises filogenéticas do DNA mitocondrial (Slattery et al. 1999, Sonoda et al. 2011). O HTLV-1 apresenta similaridade genética em torno de 60% quando comparado ao HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4, sendo a maior diferença encontrada na região pX do genoma (Cann & Chen 1996, Bagossi et al. 2009). Já o HTLV-2 mostrou identidade na sequência de nucleotídeos em torno de 60% e 70% para o HTLV-3 e HTLV-4, respectivamente (Bagossi et al. 2009).

Para o HTLV-1, há divergência de 2 a 8% em diferentes subtipos, e a taxa de variação genética intra-subtipo é menor que 0,5% (Daenke et al. 1990, Gessain et al. 1996). Para o HTLV-2, essa diferença chega a 4,3% para a região *env* quando comparados os subtipos a e b (Switzer et al. 1995). Estudos com base na análise filogenética da região LTR classificaram o HTLV-1 em sete subtipos (a-g), e o HTLV-2 em três (a, b e d) (Figura 7) (Hahn et al. 1984, Gessain et al. 1991, Bastian et al. 1993, Miura et al. 1994, Vandamme et al. 1994, Chen et al. 1995, Eiraku et al. 1995, Salemi et al. 1996, Mahieux et al. 1997, Miura et al. 1997, Salemi et al. 1998, Vandamme et al.

1998, Lewis et al. 2000, Wolfe et al. 2005). Os subtipos 2a e 2b se distinguem também fenotipicamente pelas sequências proteicas, uma vez que o subtipo 2a possui 25 aminoácidos a menos na região *tax*, gerando um códon prematuro de parada (Salemi et al. 1995, Eiraku et al. 1996). A análise desse códon demonstrou uma variação no subtipo brasileiro HTLV-2a, denominado a/c (Lewis et al. 2000).

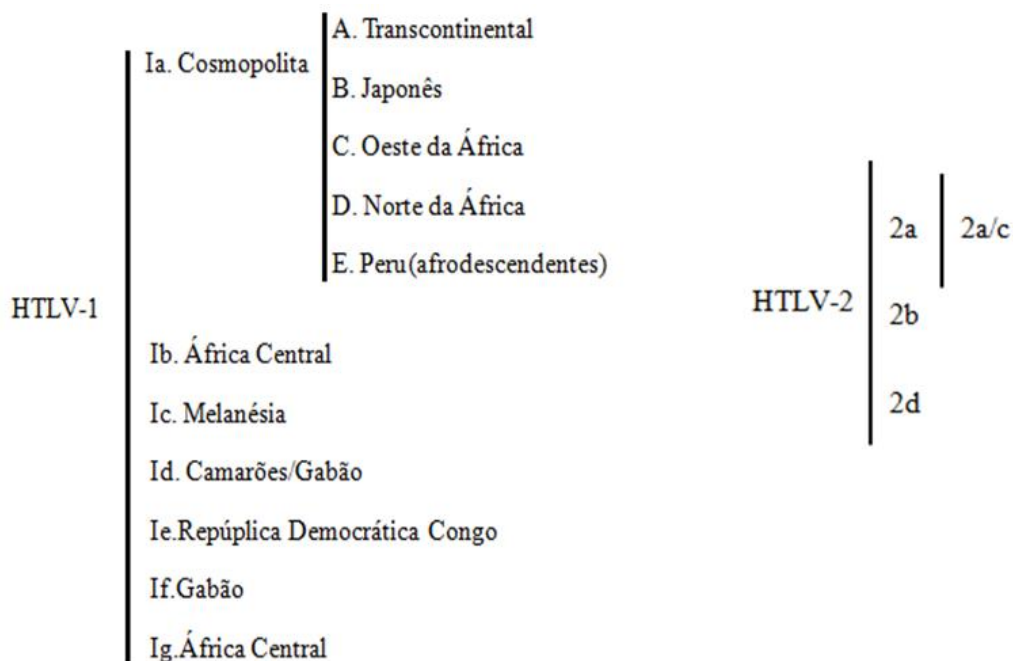


Figura 7 - Classificação dos subtipos HTLV (modificada)

Fonte: Cadernos Hemominas – HTLV vol. XIII. 2006

1.5.1. Distribuição dos subtipos do HTLV-1

HTLV-1a, ou cosmopolita, é endêmico em diferentes regiões geográficas como Europa, sul da América do Norte e América do Sul (Miura et al. 1994, 1997); HTLV-1b ocorre na África Central (Hahn et al. 1984, Vandamme et al. 1994); HTLV-1c, ou Melanésio, é endêmico em Papua Nova Guiné e aborígenes da Austrália (Gessain et al. 1991, Bastian et al. 1993); HTLV-1d, descrito em pigmeus de Camarões e um indivíduo do Gabão (Chen et al. 1995, Mahieux et al. 1997); HTLV-1e, isolado de um pigmeu da República Democrática do Congo (Salemi et al. 1998); HTLV-1f, proveniente de um indivíduo do Gabão (Salemi et al. 1998), e HTLV-1g, isolado em Camarões, na África Central (Wolfe et al. 2005).

O subtipo Cosmopolita (HTLV-1a) ainda é subdividido em cinco subgrupos, (Figura 7), de acordo com sua localização geográfica: A, ou Transcontinental, presente em quase todo o mundo; B (ou Japonês) é endêmico no Japão e em áreas isoladas da América do Sul; C, encontrado no oeste da África, Caribe e Guiana Francesa; D, descrito somente no norte da África (Miura et al. 1994), e E, isolado em afrodescendentes do Peru (Van Dooren et al. 1998).

Na América do Sul, estudos de caracterização molecular têm demonstrado a predominância do subtipo Cosmopolita, sendo a maioria dos isolados pertencente ao subgrupo A, Transcontinental (Miura et al. 1997, Zehender et al. 2007, Gastaldello et al. 2008, Eirin et al. 2010), e em proporções menores o subgrupo B, Japonês (Yamashita et al. 1999, Gastaldello et al. 2008). Da mesma forma, há circulação do subtipo Cosmopolita, subgrupo A, Transcontinental em todas as regiões do Brasil (Segurado et al. 2002, Morimoto et al. 2005, Kashima et al. 2006, Vallinoto et al. 2006, Mota et al. 2007, de Almeida Rego et al. 2008, Magalhães et al. 2008, Mota-Miranda et al. 2008, Kleine Neto et al. 2009, Santos et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Martins et al. 2010, Magri et al. 2012, de Oliveira et al. 2012, Souza et al. 2012). O subgrupo B foi relatado em poucos estudos, e sempre relacionado a imigrantes japoneses (Vallinoto et al. 2004, Kashima et al. 2006).

1.5.2. Distribuição dos subtipos do HTLV-2

Os subtipos a e b do HTLV-2 são encontrados em grupos indígenas isolados e em usuários de drogas injetáveis (UDI) na América do Norte e Europa (Switzer et al. 1995, Salemi et al. 1996, Vallinoto et al. 2002, Zunt et al. 2006, Abad et al. 2011, Treviño et al. 2012). O subtipo b também foi isolado nas tribos Seminole na Flórida, Guaymi no Panamá, Wayu e Guahibo na Colômbia, Tobas na Argentina e Mapuche no Chile (Heneine et al. 1991, Biglione et al. 1993, Ijichi et al. 1993, Ferrer et al. 1996, Dube et al. 1999). O subtipo HTLV-2d foi isolado em um pigmeu da República Democrática do Congo, sendo o mais divergente dos subtipos do HTLV-2 (Vandamme et al. 1998).

No Brasil, o subtipo predominante é o HTLV-2a (variante 2a/c), que foi encontrado, tanto em populações indígenas da Amazônia, quanto em urbanas das Regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste, como UDI e indivíduos HIV soropositivos

(Caterino-de-Araujo et al. 1994, Lewis et al. 2000, Etzel et al. 2001, Ishak et al. 2001, Shindo et al. 2002, Silva et al. 2002, Vallinoto et al. 2002, Alcantara et al. 2003, Morimoto et al. 2005, Kleine Neto et al. 2009, Santos et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Magri et al. 2010, de Oliveira et al. 2012). O subtipo b foi primeiramente descrito na Região Sul (Renner et al. 2006) e, posteriormente, em São Paulo e Belém do Pará, Regiões Sudeste e Norte, respectivamente (Novoa et al. 2007, Santos et al. 2009).

1.6. Aspectos Clínicos

O HTLV causa infecções persistentes ao longo da vida. Esse vírus está associado a doenças graves como ATL e HAM/TSP. A maioria dos indivíduos infectados permanece assintomática por toda a vida, e cerca de 5% desenvolvem essas doenças. Outras formas clínicas têm sido também associadas ao HTLV-1, incluindo uveíte, polimiosite, artropatia, doenças dermatológicas e manifestações neurológicas, como disfunção erétil, bexiga hiperativa, fraqueza, hiperreflexia e neuropatia periférica, dentre outras (Poetker et al. 2011).

Assim sendo, manifestações clínicas relacionadas ao HTLV-1 foram classificadas em (i) síndromes inflamatórias: paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1, uveíte, artropatia, síndrome de Sjögren, poliomiosite, tireoidite, pneumopatias e alveolite linfocitária T; (ii) doenças malignas: leucemia de células T do adulto e linfoma cutâneo de células T; e (iii) complicações infecciosas: estrongiloidíase, escabiose, dermatite infecciosa, tuberculose e hanseníase (Verdonck et al. 2007a).

A leucemia de células T do adulto é uma doença leucêmica maligna de células T CD4⁺, um tipo agressivo de leucemia/linfoma que foi primeiramente descrito, por Uchiyama et al. (1977), no Japão. Estudos posteriores demonstraram sua associação com o vírus linfotrópico de células T humanas (Gibbs et al. 1984, Takatsuki 1989, 2005, Yodoi & Maeda 2011). Dentre portadores do HTLV-1 no Japão, o risco cumulativo de ATL foi estimado em cerca de 6,6% e 2,1% para homens e mulheres, respectivamente. A ocorrência da ATL parece estar associada a transmissão vertical, principalmente, pelo aleitamento materno (Wilks et al. 1996, Sonoda et al. 2011).

Tendo em vista que a ATL apresenta formas clínicas distintas, Shimoyama (1991) a classificou em quatro tipos, baseados na extensão da doença, tempo de

evolução, alterações linfocitárias e bioquímicas. A forma aguda apresenta linfócitos circulantes anormais e células em forma de flor (*flower cell*), com infiltração de linfonodos e vísceras, além de manifestações tumorais. Já a forma linfomatosa é semelhante ao linfoma, com ausência de células malignas circulantes. As formas aguda e linfomatosa são mais agressivas e apresentam pior prognóstico, com sobrevida estimada de até um ano (Bittencourt & Farré 2008). As formas crônica e latente apresentam melhor prognóstico, porém podem evoluir para a forma aguda a qualquer momento. Os sintomas são geralmente inespecíficos, podendo haver pápulas, placas, tumores ou eritrodermia de longa duração (Brasil 2006, Bittencourt & Farré 2008). Uma quinta categoria proposta, por Bittencourt et al. (2007), é o tipo tumoral cutâneo primário, que se caracteriza por ausência de linfadenomegalia, linfocitose, hipercalcemia leucêmica e envolvimento de órgãos internos, mas apresenta pior prognóstico quando comparado com as formas crônica e latente.

Os critérios diagnósticos para ATL associada ao HTLV-1 foram definidos como: presença de anticorpos séricos para o HTLV-1, detecção de células características de ATL no sangue periférico e/ou comprovação citológica ou histopatológica de linfoma de células T com antígenos de superfície $CD4^+/CD25^+$, principalmente na forma latente, cujo diagnóstico baseia-se geralmente em biópsia cutânea, além da demonstração de integração monoclonal do HTLV-1 em células mononucleares do sangue periférico (Takatsuki 2005; Yasunaga & Matsuoka 2007, Bittencourt & Farré 2008). Essa pode ser demonstrada por técnicas de biologia molecular que avaliam a clonalidade das células infectadas (Takemoto et al. 1994, Etoh et al. 1997, Tsukasaki et al. 2009).

Aproximadamente cinco anos após a descoberta do HTLV, dados epidemiológicos relacionaram a infecção por esse vírus com uma doença crônica progressiva do sistema nervoso central, denominada de mielopatia associada ao HTLV-1, no Japão (Osame et al. 1986), e paraparesia espástica tropical, no Caribe (Gessain et al. 1985). Evidências posteriores mostraram se tratar da mesma entidade, sendo então denominada de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (Román & Osame 1988). É caracterizada clinicamente por paraparesia associada à espasticidade, com acometimento do trato piramidal, hiperreflexia e sinais de Babinski nas extremidades inferiores. A fraqueza muscular é simétrica e o aparecimento é lento e progressivo (Levin & Jacobson 1997).

Menos de 5% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolvem HAM/TSP, acometendo três vezes mais o sexo feminino que o masculino, provavelmente em função da soroprevalência maior para esse vírus em mulheres adultas (Spalton & Nicholson 1991). Os mecanismos pelos quais os portadores assintomáticos desenvolvem a doença ainda não estão bem esclarecidos. Entretanto, esse risco está relacionado com a carga proviral, via de infecção, resposta imune ao HTLV-1, *status* imune do hospedeiro e certos alelos HLA (presença de DRB1*0101 e ausência de HLA*02) (Carod-Artal 2009, Grassi et al. 2011).

Em 1988, foi publicado um relatório pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o qual foi revisado em 1989, estabelecendo como critérios para diagnóstico clínico e laboratorial da HAM/TSP: paraparesia espástica crônica que normalmente progride lentamente, fraqueza nos membros inferiores, distúrbio da bexiga, impotência sexual e diminuição da libido, parestesia, dor nas costas, hiperreflexia dos membros inferiores, muitas vezes com clônus e sinal de Babinski, hiperreflexia dos membros superiores e sinais de Hoffmann e Trömner (WHO 1989). Como o quadro clínico típico nem sempre é observado na primeira avaliação, De Castro-Costa e colaboradores (2006) propuseram um novo modelo para diagnóstico complementar ao da OMS, levando em consideração os sintomas de mielopatia, achados sorológicos e/ou detecção da carga proviral e exclusão de outras doenças semelhantes. Esses autores classificaram, ainda, o diagnóstico como definitivo, provável ou possível (De Castro-Costa et al. 2006).

O HTLV-2 tem sido associado com síndrome similar a paraparesia espástica tropical (Rodgers-Johnson et al. 1985, Berger et al. 1991, Jacobson et al. 1993, Silva et al. 2002, Orland et al. 2003) e com aumento na incidência de doenças respiratórias, como pneumonia e bronquite, além de infecções do trato urinário e artrite (Murphy et al. 2004, Roucoux & Murphy 2004). No entanto, essas associações ainda são controversas e muito discutidas.

1.7. Diagnóstico Laboratorial

Os métodos diagnósticos da infecção pelo HTLV podem ser classificados em duas categorias: testes de triagem (ensaio imunoenzimático ou aglutinação em partículas de látex) e confirmatórios (reação em cadeia pela polimerase/*polymerase chain reaction* - PCR, WB e imunofluorescência - IF) (Gastaldello et al. 1999, Gessain 2011). A Figura 8 apresenta o algoritmo para o diagnóstico laboratorial preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil 2004).

Os primeiros testes de triagem foram introduzidos em meados da década 80, utilizando lisado viral apenas do HTLV-1. No entanto, observou-se falha na detecção do HTLV-2. A necessidade de resolver a questão levou a inclusão de antígenos específicos para esse vírus a partir do lisado viral e/ou proteínas recombinantes (Andersson et al. 1999, Thorstensson et al. 2002). O teste mais utilizado na triagem sorológica é ensaio imunoenzimático (ELISA – *enzyme linked immunosorbent assay*). O ELISA é um teste rápido, que pode ser realizado em grande escala, sendo o método de escolha na triagem sorológica em bancos de sangue (WHO 2009). A sensibilidade é de até 98,6% para ensaios de terceira geração (Jacob et al. 2007, Berini et al. 2008), podendo chegar a 100% quando utilizados dois testes imunoenzimáticos combinados (Murex HTLV-I/II e Ortho HTLV-I/II) (Thorstensson et al. 2002).

As reações de aglutinação caracterizam-se pela utilização de partículas de látex e/ou gelatina sensibilizadas com antígenos virais inativados. Os anticorpos presentes no soro ou plasma aglutinam as partículas sensibilizadas (Fujino et al. 1991). Esses testes apresentam sensibilidade alta (94 a 100%) e são de rápida e fácil execução, podendo ser utilizados em inquéritos epidemiológicos (Fujiyama et al 1995, Brasil 2004, Satake et al. 2012).

A confirmação da triagem pode ser realizada por *western blot*, que consiste na detecção de anticorpos específicos no soro ou plasma (Brasil 2004). Esse teste tem a capacidade de diferenciar o HTLV-1 e HTLV-2. O resultado da reação é visualizado pelo aparecimento de bandas correspondentes às proteínas virais utilizadas (Quadro 2). O uso de proteínas recombinantes elevou a taxa de sensibilidade e especificidade do *western blot* para o HTLV-1 e HTLV-2 para 97,1% e 97,5%, respectivamente (Abrams

et al. 2011). Os critérios de interpretação do *western blot* anti-HTLV, segundo o Ministério da Saúde, estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 2 - Proteínas do HTLV utilizadas no *western blot* (Brasil 2004)

Proteínas Virais	Genes	Características
rgp46	<i>Env</i>	Proteína recombinante gp46 (I e II)
gp46	<i>Env</i>	Proteína de superfície
gd21	<i>Pol</i>	Proteína recombinante epítipo dominante gp21
gp21	<i>Env</i>	Proteína transmembrana
p24	<i>Gag</i>	Proteína do capsídeo
p19	<i>Gag</i>	Proteína da matriz

Quadro 3 - Critérios de interpretação do *western blot* anti-HTLV (Brasil 2004)

Interpretação	Padrão de bandas
Soropositivo para HTLV-1	Reatividade às proteínas codificadas pelo gene <i>gag</i> (p19 e/ou p24) e <i>env</i> (gd21 e rgp46-I)
Soropositivo para HTLV-2	Reatividade às proteínas codificadas por <i>gag</i> (p19 e/ou p24) e <i>env</i> (gd21 e rgp46-II)
Soropositivo para HTLV-1 e HTLV-2*	Reatividade às proteínas codificadas pelo gene <i>gag</i> (p19 e/ou p24) e <i>env</i> (gd21, rgp46-I e rgp46-II)
Soropositivo para HTLV (não tipado)	Reatividade às proteínas codificadas por <i>gag</i> (p19 e p24) e <i>env</i> (gd21 ou gp 46 nativa ou recombinante)
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas não descritas acima
Soronegativo	Ausência de reatividade

* não sendo possível a realização de provas de biologia molecular a dupla infecção pode ser diagnosticada quando o padrão de bandas apresentado persistir, mesmo após diluição do soro 1/10, 1/100 e 1/1000.

Geralmente, os testes moleculares têm como alvo a detecção do DNA proviral em células do sangue periférico. Após a extração, o DNA proviral é amplificado exponencialmente pela PCR utilizando iniciadores específicos para obtenção da sequência alvo, podendo dessa forma diferenciar entre HTLV-1 e 2, sendo um método importante em estudos moleculares e de filogenia (Matsumoto et al. 1990, Tuke et al. 1992, Brasil 2004, Gessain 2011). A PCR tem se tornado o método de referência para o diagnóstico da infecção pelo HTLV, apresentando alta sensibilidade e especificidade. É importante também na caracterização de amostras não tipadas por *western blot*, bem como na resolução dos casos indeterminados nesse teste. Além disso, a PCR permite o

diagnóstico da transmissão vertical, eliminando os resultados falso-positivos decorrentes da transferência passiva de anticorpos maternos (Fujino & Nagata 2000).

Mais recentemente, foi desenvolvida a PCR em tempo real, que utiliza sondas ou corantes luminescentes que se ligam a dupla fita de DNA, e detecta o produto da PCR durante sua síntese. Dessa forma, é possível detectar o DNA do HTLV e, ao mesmo tempo, quantificar o número de cópias presente na amostra (Lee et al. 2004, Naderi et al. 2012). Dado relevante, uma vez que existe associação entre carga viral elevada e o prognóstico de doenças associadas ao HTLV (Grassi et al. 2011).

A identificação dos subtipos virais é realizada pelo sequenciamento de nucleotídeos do genoma viral. Sendo assim, trata-se de um método importante na investigação molecular da infecção visando à elucidação dos mecanismos de transmissão e variabilidade do HTLV (Nerurkar et al. 1993, Sonoda et al. 2011).

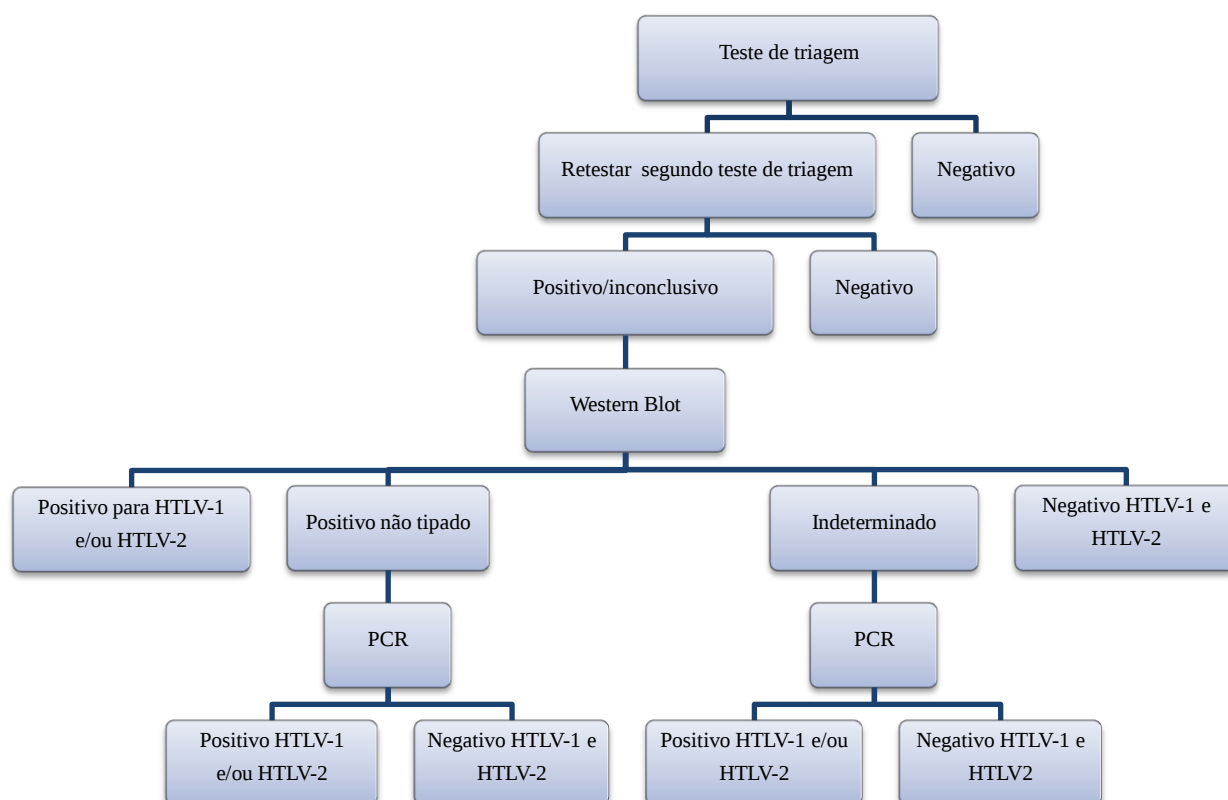


Figura 8 - Fluxograma para diagnóstico laboratorial do HTLV-1 e 2 (Brasil 2004)

1.8. Epidemiologia

1.8.1. Vias de transmissão

O HTLV é transmitido pelas vias vertical, sexual e parenteral (Roucoux & Murphy 2004, Gonçalves et al. 2010). Estudos vinculam a transmissão vertical, principalmente, ao aleitamento materno com uma eficácia em torno de 20%. Essa eficiência de transmissão mãe-filho tem sido relacionada com as seguintes variáveis: carga proviral, concordância de HLA tipo I entre mãe e filho e duração do aleitamento materno (Bittencourt 1998, Gonçalves et al. 2010).

Por outro lado, índice meno elevado (2,5%) tem sido descrito em crianças alimentadas por fórmula artificial, evidenciando que outras vias podem estar envolvidas, como a transplacentária durante o parto (Hino et al. 1996, Gonçalves et al. 2010). A abstenção total da amamentação ou, no caso de impossibilidade, a sua prorrogação por no máximo 3-6 meses é sugerida para diminuição dos níveis de transmissão vertical do HTLV (Mylonas et al. 2010). No entanto, essa medida tem sido questionada em países de extrema pobreza, como Guiné-Bissau, onde o desmame precoce (antes dos 12 meses) está associado com aumento da mortalidade e do risco de doenças diarreicas em crianças (van Tienen et al. 2012).

Assim como outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a transmissão do HTLV está associada ao sexo desprotegido, múltiplos parceiros sexuais e relacionamento com parceiro HTLV positivo (Kaplan et al. 1996, Giuliani et al. 2000, Gonçalves et al. 2010). A transmissão sexual do HTLV-1 é mais eficiente do homem para a mulher em cerca de quatro vezes, fato possivelmente associado à maior quantidade de linfócitos infectados e viáveis liberados durante a ejaculação masculina (Murphy 1996, Manns et al. 1999). Entretanto, outros autores observaram taxas semelhantes de transmissão sexual do HTLV-1, bem como do HTLV-2 para ambos os sexos (Roucoux et al. 2005).

A via parenteral inclui a transmissão do HTLV, principalmente, por transfusão de sangue/hemoderivados e compartilhamento de agulhas/seringas contaminadas. As taxas de soroconversão nos indivíduos transfundidos variam de 40% a 60%, apontando a transfusão de sangue como a mais eficiente via de transmissão e, por esse fato,

evidencia a importância da triagem sorológica nos bancos de sangue com exclusão de doadores positivos (Manns et al. 1999, Allain et al. 2009, Gonçalves et al. 2010).

Os usuários de drogas injetáveis constituem um grupo em risco para o HTLV-2, apresentando prevalência elevada para essa infecção, principalmente nos EUA e Europa (Murphy 1996, Zunt et al. 2006, Abad et al. 2011). Por outro lado, a prevalência para o HTLV-1 encontrada em UDI no Brasil foi maior que a observada para o HTLV-2, devido ao fato do HTLV-1 ser endêmico no País (Guimarães et al. 2001, Barcellos et al. 2006). Verificou-se, ainda, associação entre essa infecção e o compartilhamento de seringas/agulhas, bem como com o tempo de uso de droga injetável (Dourado et al. 1998, 1999).

1.8.2. Distribuição geográfica

A infecção pelo HTLV-1 é endêmica no Japão, Américas Central e do Sul e África Subsaariana (Mueller et al. 1996, Yamaguchi & Watanabe 2002, Watanabe 2011). Em uma revisão publicada recentemente, tendo como base cerca de 1,5 bilhões de indivíduos de áreas endêmicas conhecidas e dados epidemiológicos obtidos em estudos com gestantes e/ou doadores de sangue e/ou diferentes populações adultas, Gessain & Cassar (2012) estimaram um total de 4,5 a 9,3 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1, e mostraram a distribuição geográfica dos principais focos dessa infecção (Figura 9). Contudo, esse índice pode estar subestimado, uma vez que não foi possível realizar uma estimativa confiável em alguns países altamente povoados como a China e Índia, bem como em parte da África Oriental.



Figura 9 - Distribuição geográfica dos principais focos de infecção pelo HTLV-1
Fonte: Gessain & Cassar (2012)

Além da estimativa global da infecção pelo HTLV-1, a sua distribuição permanece ainda pouco conhecida. Essa falta de conhecimento se deve principalmente a quatro fatores diferentes: (i) grandes regiões/áreas não têm sido investigadas; (ii) os ensaios utilizados para detecção do marcador anti-HTLV até a década de 90 apresentavam baixa especificidade, o que levou a uma prevalência superestimada; (iii) a maioria dos trabalhos realizados até o presente momento foi baseada em estudo com doadores de sangue, gestantes ou pacientes hospitalizados, sendo raros ou inexistentes estudos de base populacional em determinadas áreas geográficas; (iv) a distribuição do HTLV não é uniforme, e existem regiões com endemicidade elevada próximas a áreas de baixa prevalência (Gessain & Cassar 2012).

As taxas de soroprevalência diferem, segundo a área geográfica, a composição sociodemográfica da população estudada e os comportamentos de risco individuais (Proietti et al. 2005). Assim, a prevalência pode variar de 0% no Líbano (Naman et al. 2002) a 40% no Japão (Gessain & Cassar 2012). A soroprevalência aumenta com a idade, sendo mais elevada em mulheres (Carneiro-Proietti et al. 2006, Eshima et al. 2009).

Alguns grupos populacionais como pacientes portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), usuários de drogas injetáveis, profissionais do

sexo, homens que fazem sexo com homens, imigrantes de áreas endêmicas, pacientes com tuberculose e doença hematológica maligna apresentam maior prevalência, quando comparados com doadores de sangue (Lu & Chen 2003, Smikle et al. 2003, Berini et al. 2007, Forbi & Odetunde 2007, Verdonck et al. 2007a, Laperche et al. 2009, La Rosa et al. 2009, Abad et al. 2011, Barrientos et al. 2011, Maucière et al. 2011).

No Continente Africano, a prevalência para o HTLV-1/2 foi de 4,6% em população rural de Guiné-Bissau (van Tienen et al. 2010), de 2,3% em população urbana da mesma região (da Silva et al. 2009) e de 0,16% em doadores de sangue de Dakar, capital do Senegal, também no Oeste Africano (Diop et al. 2006). Em Gana, a soropositividade foi de 0,7% em doadores de sangue (Ampofo et al. 2002). No sudeste da Nigéria, Forbi & Odetunde (2007) relataram taxa de 16,7% em gestantes, sendo escolares o grupo controle desse estudo com 5,1% de positividade para o HTLV1/2. Em pigmeus Bakola, na África Central, o índice encontrado foi de 4% (2,6% para o HTLV-1 e 1,4% para o HTLV-2) (Maucière et al. 2011). Em gestantes do Gabão, as taxas foram de 2,1% e 0,1% para o HTLV-1 e 2, respectivamente (Etenna et al. 2008). Em Moçambique, sul da África, o índice foi de 2,3% para o HTLV-1, já a região central daquele país apresentou maior prevalência (3,9%) quando comparada com a região sul (0,9%), não sendo detectado o HTLV-2 (Caterino-de-Araujo et al. 2010, Gudo et al. 2009). Na Etiópia, leste africano, anticorpos anti-HTLV não foram detectados em gestantes (Ramos et al. 2011a).

O sudoeste do Japão apresenta prevalência elevada, variando de 6 a 37% (Yamaguchi & Watanabe 2002). Em Nagasaki, a prevalência para o HTLV-1 em doadores de sangue foi de 1,28%, de 6,22% nos indivíduos nascidos antes de 1950 (Iwanaga et al. 2009) e de 13,5% em população hospitalar (Koga et al. 2010). Em doadores de sangue de 47 províncias do Japão, o índice encontrado para o HTLV-1 foi de 0,32% em ensaio de aglutinação, e posteriormente confirmado por imunofluorescência, mostrando uma queda na prevalência quando comparada com estudos anteriores (Satake et al. 2012). Ainda no Continente Asiático, a positividade foi de 0,007% para anti-HTLV-1/2 em doadores de sangue na Coreia (Kwon et al. 2008), de 0,14% na Índia (Kumar & Gupta 2006), de 0,05% na China, província Fujian (Wang et al. 2005) e de 0,06% (HTLV-1) em Taiwan (Lu et al. 2001).

No Oriente Médio, a distribuição da infecção pelo HTLV também não é homogênea. No Irã, na cidade de Mashhad, a prevalência em um inquérito de base populacional foi de 2,12% para o HTLV-1, e de 0,12% para o HTLV-2 (Rafatpanah et al. 2011). Em doadores de sangue, foi verificada uma taxa de 0,77% (HTLV-1) (Abbaszadegan et al. 2003) e, em doadores de tecido desse mesmo país, o índice foi de 1,61% para o HTLV-1/2 (Arjmand et al. 2009). Em Israel, no Líbano e na Turquia, a positividade em doadores de sangue foi de 0,0058%, 0,14% e 0%, respectivamente (Tamim et al. 2004, Stienlauf et al. 2009, Sertoz et al. 2010).

Na Austrália, a positividade do marcador anti-HTLV-1/2 foi de 0,12% em doadores de tecido muscular esquelético (Yao et al. 2007), e de 1% em doadores de sangue (Polizzotto et al. 2008). Na Melanésia, em Vanuatu, também no Continente da Oceania, a prevalência foi de 0,62% na população em geral (Cassar et al. 2007).

Na Europa, a prevalência para o HTLV-1 é baixa, sendo maior em imigrantes ou parceiros sexuais de áreas endêmicas (Laperche et al. 2009). Já o HTLV-2 é mais frequente em usuários de drogas injetáveis (Treviño & Soriano 2010, Abad et al. 2011). Em gestantes de vários países europeus (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Portugal, Espanha e Reino Unido), a prevalência para o HTLV-1/2 foi de 4,4/10.000, variando de 0,7/10.000, na Alemanha, a 11,5/10.000 na França (Taylor et al. 2005). Na Espanha, a positividade foi de 21/10.000 em gestantes imigrantes da América Latina e África (Ramos et al. 2011b, Treviño et al. 2011). Em doadores de sangue, esse índice é baixo, sendo estratificados os países de acordo com a prevalência do HTLV-1/2, conforme segue: países da Escandinávia e Irlanda (0-0,17/10.000), França, Holanda e Reino Unido (0,45-0,48/10.000) e Romênia (5,33/10.000). Verificou-se, ainda, que 88,6% dos indivíduos positivos eram provenientes ou tinham parceiros sexuais de áreas endêmicas (Laperche et al. 2009).

Na América do Norte, o índice foi de 0,042% para o marcador anti-HTLV em primodoadores de sangue dos Estados Unidos, sendo esse índice crescente de acordo com a faixa etária (Watanabe et al. 2000) e, em ameríndios do Canadá, a prevalência foi de 2,8% para o HTLV-1 e de 1,6% para o HTLV-2 (Peters et al. 2000).

No Caribe, em habitantes de 14 ilhas, a prevalência estimada foi de 1% para o HTLV-1 (Ragin et al. 2008). Na Jamaica, os índices para o HTLV-1 foram de 3,8% e

8,6% em candidatos a doadores aptos e inaptos na triagem clínica, respectivamente (Vickers et al. 2006).

Na América do Sul, a distribuição do HTLV-1 em doadores de sangue foi de 0,05% em Bogotá, na Colômbia (Martínez-Nieto et al. 2007), de 0,07%, em Buenos Aires, na Argentina (Berini et al. 2010), de 0,24% em Valdivia, no Chile (Chandía et al. 2010) e de 0,92% em Arequipa, no Peru (Quispe et al. 2009). Para o HTLV-2, a prevalência na mesma população foi 0,01% em Bogotá (Martínez-Nieto et al. 2007) e de 0,03% em Buenos Aires (Berini et al. 2010). No Peru, em mulheres de diferentes regiões do país, a prevalência observada variou de 1,3 a 3,8% para o anti-HTLV (Sanchez-Palacios et al. 2003).

No Brasil, não existe estudo epidemiológico de base populacional sobre a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2, que permita estimar a prevalência real desses vírus no País (Santos & Lima 2005). Catalan-Soares et al. (2005) realizaram uma triagem sorológica de doadores de sangue em 26 capitais mais o Distrito Federal, mostrando que as taxas de prevalência apresentaram grande heterogeneidade geográfica (Figura 10), variando de 0,4/1000 em Florianópolis, na Região Sul, a 10/1000 em São Luís, na Região Nordeste. No geral, as taxas de soropositividade foram menores na Região Sul do País, tendendo a aumentar nas Regiões Nordeste e Norte. Em Goiás, uma taxa de 6,6/1000 foi encontrada. O Quadro 4 apresenta taxas de prevalência para o HTLV-1/2 em populações em baixo risco no Brasil nos últimos 12 anos. Na Região Centro-Oeste, os índices variaram de 0,10% em gestantes em Mato Grosso do Sul (Figueiró-Filho et al. 2007) a 0,24% em puérperas em Cuiabá (Ydy et al. 2009).

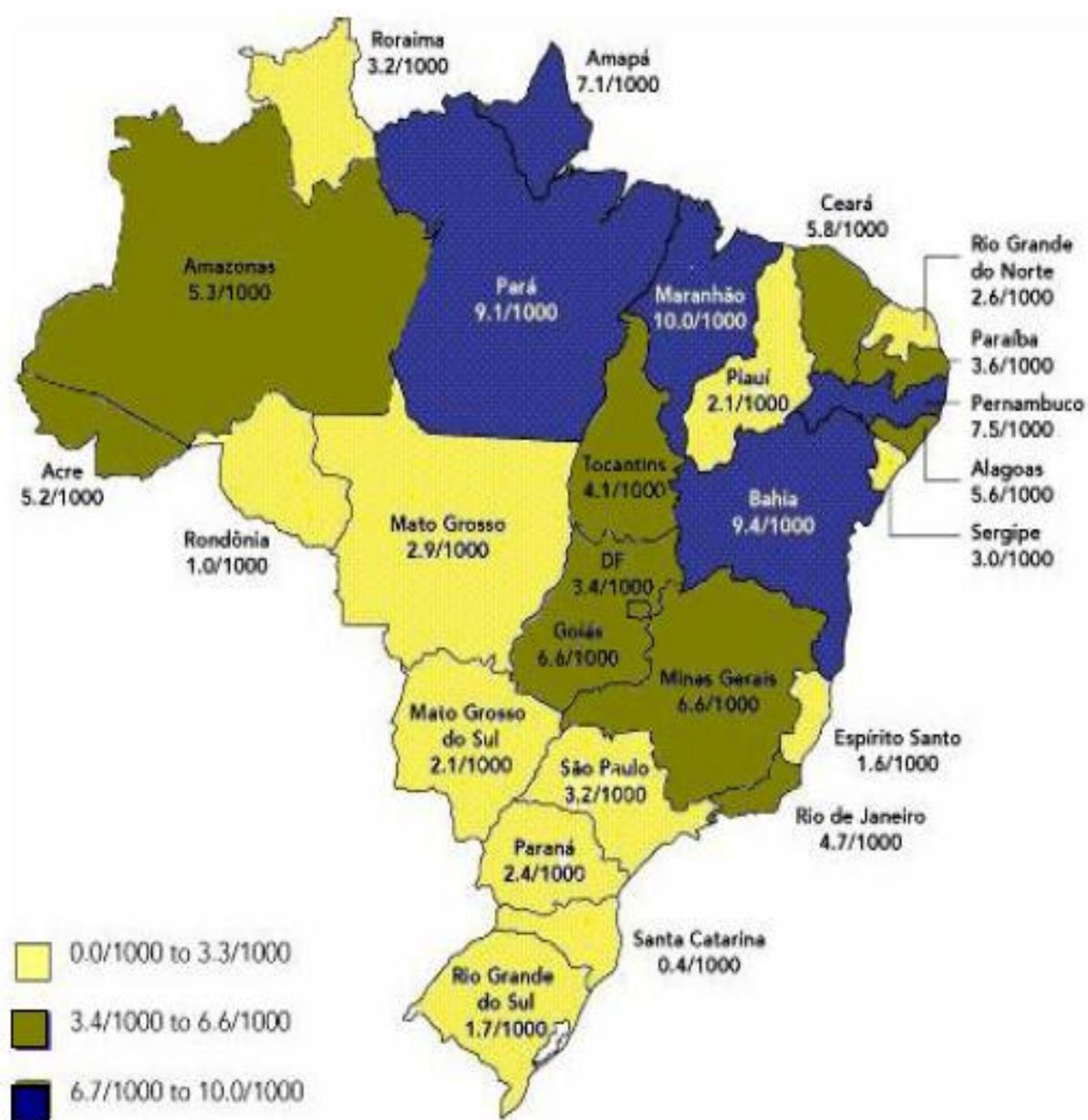


Figura 10 - Taxas de prevalência do anti-HTLV-1/2 (a cada 1.000 doações) em doadores de sangue das capitais de 26 Estados e do Distrito Federal do Brasil (Catalan-Soares et al. 2005)

Quadro 4 - Estudos de prevalência do HTLV-1/2 em populações em baixo risco no Brasil, publicados no período de 2001 a 2012

Região	População	N	Prevalência (%)			Referência
			HTLV-1	HTLV-2	HTLV-1/2	
Norte						
Manaus-AM	Gestantes	674			0	Machado Filho et al. (2010)
Rio Branco-AC	DS	219			0,46	Mota-Miranda et al. (2008)
Rio Branco-AC	DS	11.121	0,07	0,02	0,11	Colin et al. (2003)
Nordeste						
Pará	Gestante	13.382			0,30	Sequeira et al. (2012)
Recife-PE	DS	89.371	0,21			Carneiro-Proietti et al. (2012)
São Luis-MA	Gestantes	2.044	0,19	0,15	0,34	Souza et al. (2012)
Ceará	DS	679.610	0,02	0,006	0,02	Gomes & Euletério Júnior (2011)
Ceará	DS	264.593			0,66	Souza et al. (2003)
Paraíba	Lactantes	1.033			0,68	Pimenta et al. (2008)
Salvador-BA	Gestantes	408	0,98			Magalhães et al. (2008)
Salvador-BA	DS	104.835			0,48	Mota et al. (2006)
Salvador-BA	População geral	1.385	1,76			Dourado et al. (2003)
Salvador-BA	Gestantes	6.754	0,84			Bittencourt et al. (2001)
Centro-Oeste						
Cuiabá-MT	Puérperas	2.965			0,24	Ydy et al. (2009)
Mato Grosso do Sul	Gestantes	116.689	0,11	0,02	0,13	Dal Fabbro et al. (2008)
Mato Grosso do Sul	Gestantes	32.512			0,10	Figueiró-Filho et al. (2007)
Goiânia-GO	Gestantes	15.485	0,11			Oliveira & Avelino (2006)
Sudeste						
Ribeirão Preto-SP	DS	301.407	0,10			Pinto et al. (2012)
Botucatu-SP	Gestantes	913	0,11	0,11	0,22	Olbrich Neto & Meira (2004)
São Paulo-SP	DS	125.182	0,10			Carneiro-Proietti et al. (2012)
São Paulo-SP	DS	1.600			0,12	Goncalez et al. (2006)
São Paulo-SP	DS				0,06	Salles et al. (2003)
Vitória-ES	Puérperas e gestantes	447			1,34	Lima & Viana (2009)
Minas Gerais	DS	62.207	0,08			Carneiro-Proietti et al. (2012)
Minas Gerais	DS	3.249.944			0,14	Dias-Bastos et al. (2010)
Minas Gerais	Puérperas	55.293			0,08	Ribeiro et al.(2010)
Minas Gerais	DS	422.600	0,11	0,01	0,12	Namen-Lopes et al. (2009)
Uberaba-MG	DS	147.489			0,03	Lima et al. (2010)
Sul						
Porto Alegre-RS	DS	197.032	0,08	0,02	0,10	Garcia (2010)
Maringá-PR	DS	28.194			0,07	Veit et al. (2006)
Santa Catarina	Doadores de órgãos sólidos	230			0	do Amaral et al. (2008)

DS: Doadores de Sangue

O Quadro 5 apresenta os índices para HTLV1/2 em outros grupos populacionais no Brasil, 2001-2012. As taxas de prevalência variam de 0,49% em quilombolas de Goiás e Mato Grosso do Sul (Nascimento et al. 2009) a 16,57% em UDI no Rio de Janeiro (Guimarães et al. 2001).

Quadro 5 - Estudos de prevalência do HTLV-1/2 em outras populações no Brasil, publicados no período de 2001 a 2012

Região	População	N	Taxa de Prevalência (%)			Referência
			HTLV-1	HTLV-2	HTLV-1/2	
Norte						
Amapá	Indígenas	487	0,20			Barros Kanzaki & Casseb (2007)
Pará	Pacientes com desordem neurológica	353			8,78	Lima (2006)
Pará	Imigrantes japoneses	168			2,38	Vallinoto et al. (2004)
Belém – PA	HIV positivos	117	1,71	3,42	5,13	Laurentino et al. (2005)
Belém – PA	Pacientes com desordem neurológica	190	5,78	2,10		Macedo et al. (2004)
Ilha de Marajó-PA	Quilombolas	259	1,15	0,38		Vallinoto et al. (2006)
Região Amazônica	Indígenas	1.004	0,19	0,29		Shindo et al. (2002)
Nordeste						
Piauí	HIV positivos	805	1,12	0,49	1,61	de Oliveira et al. (2012)
Salvador-BA	Gestantes HIV positivas	63			3,40	Travassos et al. (2012)
Salvador-BA	Pacientes TB	360	10,83			de Lourdes Bastos et al. (2009)
Salvador-BA	Encarcerados	300			1,09	Fialho et al. (2008)
Salvador-BA	Usuários de droga	125	3,20	0,80	4,00	Nunes et al. (2007)
Salvador-BA	Pacientes com tuberculose	375	4,27			Marinho et al. (2005)
Feira de Santana-BA	Mulheres HIV positivas	107	3,74	0,93	4,67	de Almeida Rego et al. (2010)
Centro-Oeste						
Goiânia-GO	Mulheres profissionais do sexo	395	0,20			Souza et al. (2012)
Goiás e Mato Grosso do Sul	Quilombolas	1.837	0,49		0,49	Nascimento et al. (2009)
Sudeste						
Ribeirão Preto e São Paulo-SP	HIV positivos	319			7,52	Kleine Neto et al. (2009)
Santos-SP	HIV positivos	499	5,81	7,21		Etzel et al. (2001)
São Paulo-SP	População em alto risco	1.393			5,95	Jacob et al. (2008)
Minas Gerais	Pacientes com manifestações dermatológicas	1.229	0,77	0,08		Nobre et al. (2007)
Rio de Janeiro-RJ	Gestantes HIV positivas	169			1,18	Cunha (2005)
Rio de Janeiro-RJ	UDI	175	12,57	4,00	16,57	Guimarães et al. (2001)
Sul						
Londrina –PR	HIV positivos	758	0,79	4,88		Morimoto et al. (2005)
Imbituba-SC	Profissionais do sexo	90	1,11			Caterino-de-Araujo et al. (2006)
Porto Alegre-RS	HIV positivos	2.985	1,44	0,50		Barcellos et al. (2006)
Paraná	Índios Guarani	54		5,76		Menna-Barreto et al. (2005)
Rio Grande do Sul	HIV positivos com dermatose	105	11,42			Bonamigo et al. (2004)

1.9. Prevenção e Controle

Em 1986, o Japão foi o primeiro país a implantar a triagem sorológica para HTLV-1/2 em bancos de sangue, e posteriormente apresentou uma considerável diminuição na prevalência (Satake et al. 2012). No Brasil, a triagem sorológica é obrigatória desde 1993, com a publicação da portaria nº 1.376 do Ministério da Saúde (Brasil 1993). Esse rastreamento sorológico evidenciou queda na prevalência global (Dias-Bastos et al. 2010, Lima et al. 2010), com risco residual calculado com base na incidência foi de $5/10^6$ por unidade de sangue transfundido (Carneiro-Proietti et al. 2012).

A prevenção da transmissão vertical provavelmente teria impacto significativo na ocorrência das doenças associadas, uma vez que essa via representa a principal fonte de manutenção da infecção em áreas endêmicas. A triagem pré-natal deve ser implementada em áreas geográficas específicas, associada ao aconselhamento das gestantes soropositivas para suspensão ou redução do tempo de amamentação. Devido ao risco de desnutrição nos países em desenvolvimento, políticas públicas de saúde devem ser adotadas a fim de recomendar fórmula de alimentação alternativa para as crianças em risco de adquirir o HTLV-1 pelo leite materno. Recomenda-se também o parto cesário para minimizar o risco de transmissão vertical (Carneiro-Proietti et al. 2002, Gonçalves et al. 2010, Hino 2011).

No Brasil, o Programa de Proteção à Gestante foi adotado em alguns estados como Mato Grosso do Sul e Goiás nos anos de 2002 e 2003, respectivamente. Esse programa é considerado uma revolução na rede de saúde pública, uma vez que permite aos profissionais conhecerem o *status* sorológico materno, fornecendo, assim, adequada orientação para evitar a transmissão vertical (Dal Fabbro et al. 2008, Gomes Filho et al. 2009).

Outra forma de prevenção é relacionada a transmissão sexual. O uso regular do preservativo e a redução do número de parceiros sexuais são as estratégias para se evitar a infecção por essa via. Para casais com sorologia discordante para HTLV em um relacionamento estável, deve-se fazer o aconselhamento enfatizando o uso regular do preservativo (Carneiro-Proietti et al. 2006, Gonçalves et al. 2010).

O aconselhamento dos usuários de drogas injetáveis e implantação de medidas para redução de danos, como o não compartilhamento de seringas e agulhas, são eficazes na prevenção da transmissão parenteral da infecção pelo HTLV (Gonçalves et al. 2010). Ainda no sentido de prevenir a transmissão parenteral, recomenda-se o esclarecimento de profissionais de saúde enfatizando a importância das precauções-padrão, incluindo o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) (Edlich et al. 2003).

Resumidamente, os indivíduos HTLV-1 positivos devem ser aconselhados sobre o significado da soropositividade e do potencial evolutivo dessa infecção. Devem também ser orientados a abster-se da doação de sangue, órgãos, leite ou espermatozoides, bem como do uso compartilhado de agulhas e seringas ou outros objetos perfurocortantes. Além disso, discutir com seus parceiros (as) a possibilidade de transmissão da infecção por via sexual e utilizar preservativos em todas as relações. Deve-se também evitar o aleitamento materno e orientar que todos os filhos de mulheres infectadas sejam testados (Brasil 2004). Até o presente momento, não existe vacina contra o HTLV, bem como tratamento específico. A prevenção deve ser feita pelo diagnóstico e aconselhamento dos indivíduos infectados, principalmente, em áreas endêmicas. Campanhas de prevenção da transmissão do HIV e das hepatites virais poderiam ser acrescidas do HTLV visando à diminuição da transmissão e esclarecimento da população a respeito da infecção (Carneiro-Proietti et al. 2006, Verdonck et al. 2007a, Gonçalves et al. 2010).

1.10. Tuberculose e a Infecção pelo HTLV

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose (TB) como emergência de saúde pública mundial. Em 2011, a OMS estimou a ocorrência de cerca de 8,3 a 9,0 milhões de casos de TB (125 casos por 100 000 habitantes) e 1,4 milhões de óbitos (incluindo as mortes por tuberculose entre pessoas HIV positivas). A tuberculose é a segunda causa de morte por doença infecciosa no mundo (WHO 2012).

No Brasil, a incidência de TB foi de 36/100.000 em 2011, sendo a maior taxa encontrada na Região Norte (45,2), enquanto a menor no Centro-Oeste (21,9). Goiás apresenta a segunda menor taxa de incidência da Região (13,6) (SINAN/Ministério da Saúde 2012).

São poucos os estudos realizados sobre a infecção pelo HTLV em pacientes com TB. Alguns autores sugerem que essa infecção pode estar associada com imunossupressão, aumentando o risco e a expressão de outras doenças infecciosas (Matsuzaki et al. 1993, Menna-Barreto & Machado 2006, Suarez 2007). Em regiões endêmicas para TB e HTLV-1, a infecção por esse vírus aumenta o risco de aquisição do *Mycobacterium tuberculosis*, podendo ainda influenciar na gravidade da tuberculose (de Lourdes Bastos et al. 2009, 2012, Arruda et al. 2011).

Alguns autores observaram taxas elevadas de prevalência para o HTLV-1 em pacientes com TB, bem como um aumento nos índices de hospitalização e mortalidade, além da diminuição da reatividade do teste tuberculínico (PPD) (Matsuzaki et al. 1993, Welles et al. 1994, Pedral-Sampaio et al. 1997, Marinho et al. 2005). O risco relativo estimado para a infecção do HTLV-1/2 foi 3,25 vezes maior no grupo de TB quando comparado ao grupo controle (Arruda et al. 2011). Recentemente, de Lourdes Bastos et al. (2012) verificaram que o aumento da susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados pelo HTLV-1 pode estar relacionado com a deficiência da produção de TNF- α , e a gravidade da tuberculose em pacientes coinfectados pode ser devido ao aumento da resposta inflamatória de Th1.

No continente Africano, um estudo realizado em Guiné-Bissau, com 280 pacientes maiores de 15 anos com diagnóstico de TB, mostrou uma prevalência para o HTLV-1 de 11,4%, enquanto na população geral (n=2117) esse índice foi de 3,5%. Já para o HTLV-2, uma taxa de 0% foi observada no grupo com TB e menor de 0,1% na população geral (Norrgrén et al. 2008). Em um estudo de caso-controle no Senegal, a prevalência encontrada para o HTLV-1 foi de 1,5% para os casos (n=197) e de 1,1% para os controles (n=181), não sendo essa diferença estatisticamente significativa (Kaplan et al. 1994). A tuberculose pulmonar está entre as principais causas de óbitos em pacientes HTLV/HIV coinfectados em Guiné-Bissau (Cooper et al. 2010).

No Japão, Matsuzaki et al. (1993) verificaram associação entre TB e a infecção pelo HTLV-1, em um estudo com 2847 homens, sendo a prevalência encontrada de 9,8% para anti-HTLV-1. Nesses indivíduos, houve maior ocorrência de doenças respiratórias e TB. Semelhantemente em Lima, Peru, foi encontrada uma prevalência elevada para o HTLV-1 (5,8%) em pacientes adultos com tuberculose pulmonar provenientes de 38 centros de saúde (Verdonck et al. 2007b). No ano seguinte, um

estudo com familiares de pacientes diagnosticados com HTLV-1 mostrou que a infecção por esse vírus foi maior naqueles com histórico de TB, onde 11,4% dos familiares com HTLV-1 relataram história de TB ativa (Verdonck et al. 2008). Por outro lado, na Argentina, a prevalência para o HTLV-1/2 em pacientes com tuberculose foi de 2,1% (Berini et al. 2007).

No Brasil, em um estudo realizado em diversos grupos populacionais da Bahia, a prevalência estimada em pacientes com tuberculose foi de 11,1% (Moreira et al. 1993). Em pacientes com diagnóstico de TB admitidos em um hospital de Salvador, a prevalência encontrada foi de 8,5% (n=378) para o HTLV-1, sendo que dois desses pacientes também foram positivos para HTLV-2. O índice de mortalidade foi de 25% (9/32) (Pedral-Sampaio et al. 1997). Dois estudos de caso-controle foram também realizados na mesma cidade. O primeiro mostrou que a infecção pelo HTLV-1 foi de 4,27% nos pacientes com TB, e de 1,32% nos indivíduos sem a doença (Marinho et al. 2005). No segundo estudo, as taxas de prevalência foram de 10,8% e 4,5%, respectivamente (de Lourdes Bastos et al. 2009), e a chance de um paciente HTLV-1 positivo apresentar TB foi 2,6 maior que aqueles HTLV-1 negativos (IC 95%: 1,2-5,4). Em Fortaleza, também na Região Nordeste do País, Broutet et al. (1996) estimaram uma prevalência de 0,66% para anti-HTLV-1/2.

1.11. Coinfecção HTLV/HIV

O HIV, assim como o HTLV, é também classificado na família *Retroviridae*. Apesar de terem as mesmas vias de transmissão (sexual, vertical e parenteral), o HIV e HTLV possuem características biológicas distintas. O primeiro caracteriza-se por altas taxas de replicação com liberação de elevado número de partículas virais no plasma e fluídos biológicos, enquanto o segundo apresenta taxas de replicação menores, sendo a infecção predominantemente pela transferência de células infectadas (Araújo et al. 2002, Brites et al. 2009, Pedroso et al. 2011).

A coinfecção HTLV-1/HIV tem gerado um interesse substancial, pois alguns estudos sugerem que a infecção pelo HTLV-1 pode acelerar a progressão clínica da infecção do HIV e diminuir a sobrevida dos pacientes coinfectados (Casoli et al. 2007, Brites et al. 2009, Beilke 2012). Geralmente, os pacientes HTLV-1/HIV coinfectados apresentam contagens de linfócitos T CD4⁺ superiores às encontradas em HIV

soropositivos monoinfectados. Contudo, esse resultado é devido da proliferação dessas células induzida pelo HTLV-1 sem qualquer benefício imunológico, uma vez que a ocorrência de manifestações clínicas da imunodeficiência evidencia ausência ou redução na atividade funcional dessas células (Schechter et al. 1997). Assim, a contagem de linfócitos T CD4⁺ não é um marcador confiável do estado imunológico nesses pacientes, e infecções oportunistas podem ocorrer mesmo quando tal contagem é elevada. Esse resultado pode levar a uma interpretação errônea do estágio da infecção pelo HIV, o que retardaria a prescrição terapia antirretroviral (TARV) (Schechter et al. 1997, Bhatt et al. 2009, Santos et al. 2013).

A proteína *tax* do HTLV-1 age indiretamente na região LTR do HTLV-1 e do HIV, aumentando a expressão do RNA viral do HIV, além de influenciar na proliferação de células T por indução IL-2 (Harrison & Schechter 1998). Alguns estudos sugerem que *tax* está envolvida em etapas da leucemogênese da infecção pelo HTLV-1, ativando a transcrição, proliferação e transformação celular (Beilke et al 1998, 2007, Cesaire et al. 2001).

Os dados disponíveis sugerem ainda que pacientes HTLV-1/HIV coinfectados podem ter maior probabilidade de desenvolver doenças neurológicas, como a HAM/TSP (Harrison & Schechter 1998, Beilke et al. 2005), mielopatia e neuropatia periférica (Harrison et al. 1997). Há também relato de caso de um paciente coinfectado que desenvolveu leucoencefalopatia multifocal progressiva (Santos et al. 2013). Estudos apontam, ainda, que esses indivíduos são mais propensos a ter trombocitopenia, infecções do trato respiratório e urinário, além de uma maior taxa de coinfecção com o vírus da hepatite C (HCV) (Beilke et al. 2004, Beilke 2012).

Os resultados dos estudos a respeito da coinfecção HTLV-2/HIV são controversos. Algumas investigações mostraram que os indivíduos coinfectados têm maior chance de progressão para a AIDS quando comparados aos monoinfectados (Eskild et al. 1996, Brites et al. 1997). Nesses pacientes, também já foi relatado o desenvolvimento de doença linfoproliferativa CD8⁺, que na maioria das vezes parece ser benigna, dermatite esfoliativa com infiltração dérmica de linfócitos T CD8⁺, linfadenopatia e eosinofilia (Kaplan et al. 1991, Bryz-Gornia et al. 1994, Poiesz et al. 2000), além de maior frequência de manifestações neurológicas (Posada-Vergara et al. 2006). Ainda, existem relatos que essa coinfecção está associada com a progressão

retardada da AIDS, evidenciando um papel protetor do HTLV -2, que se manifesta com o aumento da sobrevivência dos indivíduos coinfectados (Turci et al. 2006, Bassani et al. 2007, Casoli et al. 2007, Brites et al. 2009). Por outro lado, Hershow e colaboradores (1996) não encontraram associação entre a infecção pelo HTLV-2 e a progressão para a AIDS. Além disso, a taxa de declínio de linfócitos T CD4⁺ nos pacientes coinfectados foi semelhante à verificada nos HIV soropositivos monoinfectados. Essa divergência nos resultados dos estudos a respeito da coinfecção HTLV-2/HIV pode ser devido a questões metodológicas como o tipo do estudo, o número de pacientes coinfectados e a duração da infecção pelo HIV, além da utilização de ensaios para distinguir o HTLV-1 do HTLV-2 (Harrison & Schechter 1998, Roucoux & Murphy 2004).

Em relação aos estudos de prevalência sobre a coinfecção HTLV/HIV, Zehender et al. (2004) estimaram uma taxa de 11,5% para o HTLV-1 em imigrantes transexuais HIV soropositivas na Itália. Um índice de 7,6% foi encontrado em população de área urbana em Guiné-Bissau (da Silva et al. 2009), e de 7,3% em homens que fazem sexo com homens no Peru (La Rosa et al. 2009). Já a prevalência observada para o HTLV-2 em usuários de drogas injetáveis coinfectados com HIV foi de 6,7% na Itália (Turci et al. 2006) e de 0,5% em Portugal (Silva et al. 2005).

No Brasil, taxas variadas dessa coinfecção têm sido verificadas. Na Região Nordeste, índices de 16,3% (Brites et al. 1997) e 4,7% (de Almeida Rego et al. 2010) foram encontrados na Bahia, e de 1,6% no Piauí (de Oliveira et al. 2012). No Norte, uma prevalência de 2,7% foi observada em Belém (Vallinoto et al. 1998), e de 1,2% na Amazônia (Laurentino et al. 2005). Na Região Sudeste, uma taxa de 6,0% foi estimada em Santos (Etzet et al. 2001), e de 0,75% em São Paulo (Casseb et al. 1997). Em Ribeirão Preto, um estudo realizado em doadores de sangue mostrou que 2,6% dos indivíduos anti-HTLV-1/2 positivos eram coinfectados com HIV (Pinto et al. 2012). No sul do País, Morimoto et al. (2005) verificaram uma prevalência de 0,8% em Londrina e outras comunidades do Paraná.

1.12. Doenças Onco-hematológicas e a Infecção pelo HTLV

As doenças onco-hematológicas são classificadas em neoplasias: (i) mielóides e (ii) linfóides. As neoplasias ou leucemias mielóides surgem de células-tronco hematopoiéticas, que dão origem às células da linhagem mielóide (eritróide,

granulocítica e/ou trombocítica) e são classificadas em leucemia mielóide aguda, síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas crônicas. Essas doenças envolvem, principalmente, a medula óssea e, em menor grau, os órgãos hematopoiéticos secundários (baço, fígado e linfonodos) (Aster 2005).

As neoplasias linfóides compreendem as leucemias linfocíticas e linfomas, sendo o termo leucemia usado para neoplasias linfóides que apresentam comprometimento disseminado da medula óssea, geralmente acompanhado da presença de um grande número de células tumorais no sangue periférico, já a denominação linfoma é usada para descrever proliferações que surgem como massas de tecido localizada, que originarem-se de tecidos linfóides como os linfonodos. Contudo, a divisão entre leucemias linfocíticas e linfomas nem sempre é clara, uma vez que alguns linfomas ocasionalmente apresentam quadro leucêmico (Aster 2005).

O linfoma de Hodgkin representa apenas cerca de 12% de todos os linfomas, sendo uma forma de câncer que se origina nos linfonodos, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, com maior incidência em adultos jovens (INCA 2012). Já os linfomas não-Hodgkin abrangem um grande número de entidades distintas, que são reconhecidas com base na sua história natural, bem como características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas (Fisher & Fisher 2004). Os fatores de risco para o desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin incluem o comprometimento do sistema imune em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HIV, além de outras pelo herpesvírus humano 4 (vírus Epstein-Barr), HTLV-1, HCV e *Helicobacter pylori*. Exposições a altas doses de radiação, ocupacionais e ambientais a substâncias químicas também estão associadas ao desenvolvimento dessas neoplasias (Aster 2005).

São poucos os estudos de prevalência para o HTLV-1 em pacientes com doenças malignas de células T. Na Nigéria, o índice encontrado foi de 1,5% em pacientes com doenças onco-hematológicas (Olaleye et al. 1996). No Japão, em Okinawa, a prevalência foi de 23,0% em pacientes com linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin (Miyagi et al. 2002). Em Dominica, a prevalência foi de 38,6% em pacientes com doença hematológica maligna (Adedayo & Shehu 2004), e no Gabão, em indivíduos com síndrome linfoproliferativa de células B, o índice verificado foi de 25,0% (Perret et al. 2003). Já em Cuba, Diaz Torres et al. (2010) observaram uma taxa de 0,2% e 6,1%

em dois hospitais distintos nas cidades de La Habana e Matanzas, respectivamente. No Chile, a soroprevalência para o HTLV-1/2 foi de 3,4% (3/88) pelo ELISA e de 18,2% (16/88) por *nested*-PCR para a região *tax* (Barrientos et al. 2011).

No Brasil, na cidade do Rio de Janeiro, de Carvalho et al. (1997) conduziram um estudo em pacientes com doenças onco-hematológicas atendidos no Hospital do Câncer- INCA, incluindo pacientes com doenças de células T e B, leucemia mielóide e linfoma de Hodgkin. Esses autores encontraram uma prevalência para o HTLV-1 de 28,9% em pacientes com doença de célula T, de 2,4% em portadores de linfoma de Hodgkin e de 0,4% em indivíduos com doença de célula B. Nenhum paciente com leucemia mielóide foi diagnosticado com HTLV-1. Todos com doença de célula T apresentaram os critérios diagnósticos para ATL, mostrando, assim, a importância da triagem sorológica nesses pacientes (de Carvalho et al. 1997).

2. JUSTIFICATIVA

O HTLV causa infecções persistentes ao longo da vida. O HTLV-1 está associado com o desenvolvimento de doenças graves como ATL e HAM/TSP, além de outras incluindo uveíte, poliomiosite, artropatias, doenças dermatológicas e manifestações neurológicas, indicando que a morbidade associada com HTLV-1 possa ser maior do que tem sido considerada (Verdonck et al. 2007a, Poetker et al. 2011). Já o HTLV-2 tem sido associado com síndrome similar a HAM/TSP e outras manifestações clínicas como pneumonia, bronquite e infecções do trato urinário, mas essas associações ainda são controversas e muito discutidas (Murphy et al. 2004).

No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 2,5 milhões de infectados pelo HTLV-1, o que o torna o país com maior número absoluto de casos (Proietti et al. 2005). Na Região Centro-Oeste, ainda são poucos os estudos sobre essa infecção (Oliveira & Avelino 2006, Figueiró-Filho et al. 2007, Dal Fabbro et al. 2008, Nascimento et al. 2009, Ydy et al. 2009, Martins et al. 2010, Souza et al. 2012).

Diante desse cenário, o grupo de pesquisa do Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG iniciou investigações sobre a infecção pelo HTLV em nossa região, com estudos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HTLV-1 em quilombolas de Goiás e Mato Grosso do Sul (Nascimento et al. 2009, Martins et al. 2010) e, mais recentemente, em mulheres profissionais do sexo em Goiânia (Souza et al. 2012). Com a presente tese, pretendemos ampliar a investigação sobre a infecção pelo HTLV-1 e 2 para os seguintes grupos populacionais: pacientes com tuberculose, indivíduos HIV soropositivos e pacientes com doenças onco-hematológicas.

Alguns estudos evidenciaram prevalência elevada do HTLV-1 em pacientes com TB em Salvador (Moreira et al. 1993, Pedral-Sampaio et al. 1997, Marinho et al. 2005, de Lourdes Bastos et al. 2009). Entretanto, não existem investigações sobre essa coinfeção na Região Centro-Oeste, sendo de grande relevância esse dado, uma vez que, em 2011, a taxa de incidência de TB em Goiânia foi de 13,6/100.000 (SINAN/Ministério da Saúde 2012). Assim, os resultados obtidos nesta tese poderão contribuir para o melhor entendimento da associação entre a infecção pelo HTLV-1 e 2 e tuberculose, bem como para o acompanhamento/aconselhamento desses pacientes.

HTLV-1 e HTLV-2 parecem desempenhar papéis distintos na coinfeção com o HIV, sendo de grande relevância a diferenciação dos dois tipos virais no curso clínico dessa coinfeção (Beilke et al. 2012). Apesar da existência de algumas investigações sobre a coinfeção HTLV/HIV no Brasil (Brites et al. 1997, Casseb et al. 1997, Vallinoto et al. 1998, Etzel et al. 2001, Laurentino et al. 2005, Morimoto et al. 2005, Kleine Neto et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Pinto et al. 2012, Travassos et al. 2012), a mesma ainda não havia sido objeto de estudo em nossa região. Sendo assim, este estudo foi desenvolvido com o intuito de conhecer o perfil epidemiológico e molecular do HTLV em pacientes infectados pelo HIV em Goiânia-GO, o que certamente refletirá na assistência aos indivíduos coinfectados.

A etiologia da maioria das doenças linfoproliferativas é desconhecida (Martyak et al. 2009, Levine 2012). Além disso, os estudos de prevalência do HTLV nessa população no Brasil são escassos (de Carvalho et al. 1997). Fatos que nos motivaram a estimar a prevalência da infecção do HTLV-1 e 2 em pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO, bem como caracterizar os isolados virais. Os resultados obtidos são relevantes, pois possibilitarão o melhor acompanhamento dos pacientes infectados por esses vírus.

Finalmente, acredita-se que os resultados obtidos com o desenvolvimento desta tese sejam de suma importância para os grupos estudados, pois possibilitará, além do acompanhamento clínico-laboratorial e aconselhamento especializado dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 e 2, fornecer informações para o planejamento de ações de prevenção e controle dessas infecções.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo geral investigar o perfil soroepidemiológico e molecular da infecção pelo HTLV-1 e 2 em grupos populacionais em Goiânia-GO.

3.2. Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência da infecção pelo HTLV-1 e 2 nos seguintes grupos populacionais: pacientes com tuberculose, indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento e pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO;
- Verificar as características de risco para infecção pelo HTLV nos indivíduos estudados;
- Caracterizar os subtipos virais circulantes nestas populações.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Delineamento

Estudo de corte transversal incluindo três grupos populacionais: (i) pacientes com tuberculose, (ii) indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento e (iii) pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia, Goiás.

4.2. População Estudada

4.2.1. Grupo I - Pacientes com tuberculose

Todos os pacientes com diagnóstico de TB em tratamento atual ou não, atendidos nos ambulatórios de pneumologia e de infectologia, ou internados no Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad em Goiânia-GO, no período de abril de 2008 a março de 2010, foram recrutados para o estudo. Dos 425 pacientes convidados a participar da presente investigação, 402 aceitaram, os quais foram incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad.

4.2.2. Grupo II - Pacientes HIV soropositivos, virgens de tratamento

Os indivíduos infectados pelo HIV encaminhados ao Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad em Goiânia-GO, no período de abril/2009 a abril/2010, que não haviam iniciado a terapia antirretroviral até o momento da coleta de dados e que possuíam idade igual e/ou superior a 18 anos foram convidados a participar do estudo. Um total de 520 pacientes foi recrutado, 15 se recusaram, participando assim, 505 pacientes do presente estudo, após assinatura do TCLE. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad.

4.2.3. Grupo III - Pacientes com doenças onco-hematológicas

Todos os pacientes com doenças onco-hematológicas, tais como: leucemias, linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH), maiores de 18 anos, atendidos no Hospital Araújo Jorge/ACCG, no período junho de 2011 a fevereiro de 2012, e no Hospital das Clínicas, no período de junho a agosto de 2012, em Goiânia-GO, foram convidados a participar do estudo. Dos 362 pacientes recrutados, 345 consentiram (235 pacientes do Hospital Araújo Jorge e 110 do Hospital das Clínicas) e foram incluídos no presente estudo após assinarem o TCLE. Esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e do Hospital Araújo Jorge/ACCG.

4.3. Entrevista e Coleta de Sangue

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos da investigação. Após assinatura do TCLE, foi aplicado um questionário padronizado para a obtenção de dados sociodemográficos (idade, sexo, cor/raça, naturalidade, estado civil, grau de instrução e renda familiar) e de risco para infecção pelo HTLV (números de parceiros sexuais, uso de preservativo, relato de doença sexualmente transmissível, transfusão de sangue e uso de drogas injetáveis).

Após realização da entrevista, procedeu-se a coleta de aproximadamente 10 mL de sangue, com seringa e agulha descartáveis. O sangue foi colocado em dois tubos de ensaio identificados com o número do questionário, um com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) e outro sem, para obtenção de sangue total e soro, respectivamente. As amostras foram transportadas para o Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG). Posteriormente, o tubo sem anticoagulante foi centrifugado, e o soro separado em duas alíquotas. Todas as alíquotas (soro e sangue total) foram estocadas a -20°C até a realização dos testes sorológicos e moleculares.

4.4. Testes Sorológicos

As amostras de soro obtidas foram triadas para detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2 por ensaio imunoenzimático qualitativo de terceira geração, utilizando reagentes comerciais (Murex HTLV-I+II GE80/81 – *Murex Biotech Limited*, UK).

Resumidamente, o teste foi executado em microplacas revestidas com peptídeos sintéticos das regiões imunodominantes do envelope do HTLV-1 e 2 e uma proteína transmembrana recombinante do HTLV-2, onde foram incubados os soros dos pacientes e os controles (positivo e negativo). Após a lavagem da placa, foi realizada nova incubação com o conjugado, que é uma mistura dos mesmos peptídeos fixados previamente na placa acrescidos da proteína transmembrana do HTLV-1, ambos marcados com peroxidase de rábano. O conjugado não fixado na placa foi removido com a segunda lavagem. Uma solução de 3,3',5,5'- tetrametilbenzidina (TMB) e peróxido de hidrogênio foi adicionada a todas as câmaras da placa. Após incubação, uma solução de ácido sulfúrico foi acrescida também a todas as câmaras.

A leitura espectrofotométrica da absorbância foi feita em 450 nm, conforme instrução do fabricante. O cálculo do *cut-off* foi obtido pela média das absorbâncias dos controles negativos somado 0,2. Após análise dos critérios de validação e controle de qualidade, foram consideradas positivas as amostras que obtiveram leitura superior a 10% do valor do *cut-off*, indeterminadas aquelas com leitura no intervalo de 10% acima ou abaixo do valor do *cut-off* e negativas as amostras com leitura inferior a 10% do valor do *cut-off*.

4.5. Testes Moleculares

4.5.1. Extração de DNA

As amostras de sangue total, correspondentes aos soros reagentes ou indeterminadas pelo ELISA, foram submetidas à extração de DNA proviral, utilizando reagentes comerciais (*QIAamp DNA Minikit*), seguindo os procedimentos recomendados pelo fabricante, exceto o dobro de volume de sangue total e a metade do volume recomendado para eluição do DNA, afim de maximizar a detecção do genoma viral.

Resumidamente, as amostras sangue total foram adicionadas nos tubos contendo proteinase K e tampão de lise e, em seguida, os tubos foram homogeneizados e incubados por uma hora. Logo após, adicionou-se etanol absoluto aos tubos, que foram novamente homogeneizados e centrifugados brevemente. A solução foi transferida para uma coluna de captura de DNA, com uma base para reter o líquido após a centrifugação. Posteriormente, desprezou-se o líquido e trocou-se a base por uma nova,

procedendo-se duas lavagens, acrescentando-se, sobre a coluna de captura, tampão de lavagem 1 e 2, separadamente, seguidas de centrifugação em ambas as etapas. Ao DNA retido na coluna, foi adicionado tampão de eluição, com posterior incubação em temperatura ambiente e centrifugação, o produto obtido foi armazenado a - 20°C.

4.5.2. *Nested-PCR*

O DNA obtido na extração foi amplificado por *nested-PCR*, utilizando iniciadores genéricos (região *tax*) do HTLV (Quadro 6).

Quadro 6 - Iniciadores genéricos para a região *tax* do HTLV (Wolfe et al. 2005)

Iniciadores		Sentido	Localização	Sequência 5'-3'
PCR-1	Ptlvpt	Sense	7481-7505	TYACCTRGGACCCCATCGATGGACG
	Pgtaxr1	Antisense	8116-8138	GAIGAYTGIASTACYAAAGATGGCTG
PCR-2	Ph2REV	Sense	7530-7553	CCTTATCCCTCGICTCCCCTCCTT
	Pgtaxr2	Antisense	8108-8086	TTIGGGYAIGGICCGAAATCAT

Posteriormente, novas amplificações por *nested-PCR* foram realizadas, para diferenciação do HTLV-1 e 2, utilizando iniciadores específicos do HTLV-1: *tax* (Quadro 7), LTR (Quadro 8) e *orf-I* (Quadro 9), e da região LTR do HTLV-2 (Quadro 10).

Quadro 7 - Iniciadores específicos para a região *tax* do HTLV-1 (Furukawa et al. 2000)

Iniciadores		Sentido	Localização	Sequência 5'-3'
PCR-1	Taxhtlv1f2	Sense	7297-7316	ATACAAAGTTAACCATGCTT
	Taxhtlv1r1	Antisense	8470-8490	TGAGCTTATGATTTGTCTTCA
PCR-2	Taxhtlv1f1	Sense	7280-7299	TCGAAACAGCCCTGCAGATA
	Taxhtlv1r2	Antisense	8397-8416	AGACGTCAGAGCCTTAGTCT

Quadro 8 - Iniciadores específicos para a região LTR do HTLV-1 (Liu et al. 1994)

Iniciadores		Sentido	Localização	Sequência 5'-3'
PCR-1	Hfl1	Sense	24-39	GACAATGACCATGAGC
	Hfl6	Antisense	881-901	GTAAAGCCAGTGATGAGCGGC
PCR-2	Hfl9	Sense	124-144	AAGGCTCTGACGTCTCCCCC
	Hfl10	Antisense	779-796	TCCCGGACGAGCCCCCAA

Quadro 9 - Iniciadores específicos para a região *orf-I* do HTLV-1 (Liu et al. 1996)

Iniciadores		Sentido	Localização	Sequência 5'-3'
PCR-1	Hfl75	Sense	6049 – 6065	GCTATAGTCTCCTCCC
	Tr104	Antisense	7497 – 7517	GAGCCGATAACGCGTCCATCG
PCR-2	Orf1	Sense	6788 – 6805	CACCTCGCCTTCCAACCTG
	Px1as	Antisense	7162 – 7180	GCTGTGCTTGACGGTTTGC

Quadro 10 - Iniciadores específicos para a região LTR do HTLV-2 (Eiraku et al. 1996)

Iniciadores		Sentido	Localização	Sequência 5'-3'
PCR-1	3ltr2FE	Sense	7911 – 7929	ACTTCTCCCCTATCACTCC
	3ltr2RE	Antisense	8900 – 8919	GCCTGCCTATAGCAATAGAC
PCR-2	3ltr2F	Sense	8068 – 8086	TTCCATCCCTCCTATCTAC
	3ltr2R	Antisense	8893 – 8911	ATAGCAATAGACCTCTCCC

Na primeira PCR, foi feita uma mistura onde foram adicionados iniciadores externos (Quadros 6 a 10), dNTP's (deoxinucleotídeos trifosfatados), tampão, MgCl₂ (Cloreto de magnésio), Taq DNA polimerase (Promega) e água miliQ, resultando no volume de 46 µl. Em seguida, adicionou-se 4 µl do DNA previamente extraído. Nesta etapa, foram adicionados controles positivos e negativos, os tubos foram colocados no termociclador (MasterCycler Eppendorf AG 22331 Hamburg), com a seguinte programação: 96°C por 3 minutos, 45 ciclos de 96°C por 30 segundos, 50°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto.

A segunda PCR foi realizada empregando-se os iniciadores internos (Quadros 6 a 10), com os demais reagentes descritos anteriormente, totalizando em um volume final de 47 μ l, adicionando-se 3 μ l do produto da primeira PCR, com a seguinte programação: 96°C por 3 minutos, 40 ciclos de 96°C por 30 segundos, 55°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto.

4.5.3. Eletroforese em gel de agarose

Os produtos da segunda PCR foram misturados ao brometo de etídeo e submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5% em tampão TAE (Tris-Acetato EDTA). Em seguida, as bandas foram visualizadas sob luz ultravioleta (UV) em transiluminador, as quais foram comparadas com as do controle positivo e marcador de peso molecular (quando necessário).

4.5.4. Purificação do DNA

Os produtos da segunda amplificação foram purificados utilizando o *Illustra GFX PCR DNA and Gel Band Purification Kit* (amostras dos pacientes com tuberculose e HIV virgens de tratamento) ou *QIAquick PCR purification kit* (QIAGEN) (amostras dos pacientes com doenças onco-hematológicas), seguindo as instruções do fabricante. Em tubo tipo *epENDORF*, foi adicionado tampão de captura ao produto da PCR, essa mistura foi transferida para uma coluna de captura fornecida pelo kit. Em seguida, foi centrifugada e o líquido retido descartado, acrescentando-se então à coluna tampão de lavagem, sendo realizada nova centrifugação. Logo após, adicionou-se de 10 a 50 μ l do tampão de eluição (volume variável dependendo da intensidade da banda visualizada no gel de agarose) na membrana da coluna, com posterior incubação em temperatura ambiente e centrifugação. O DNA purificado foi armazenado a -20°C.

Após a purificação, o DNA foi quantificado aplicando-se 4 μ L de cada produto purificado e do marcador de massa e peso molecular *Low DNA Mass Ladder* (Invitrogen) em gel de agarose a 2%. A visualização do gel sob luz UV possibilitou comparar a intensidade das bandas e calcular a concentração, permitindo assim, determinar o volume de DNA utilizado no sequenciamento. Foi considerada satisfatória a concentração de 40 a 60 ng/ μ L de DNA purificado.

4.5.5. Sequenciamento e análise filogenética

O produto purificado foi sequenciado utilizando-se os iniciadores internos para as regiões específicas do HTLV-1 e 2 e o *Kit BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit* (Applied Biosystems Foster City, CA, USA). Em uma placa específica para sequenciamento, foi feita uma mistura empregando-se o reagente *BigDye Terminator*, tampão do kit, iniciadores internos utilizados na segunda PCR e água milliQ até o volume de 10 µl. Posteriormente, a placa foi colocada no termociclador com um programa de 25 ciclos: 96°C por 15 segundos, 50°C por 10 segundos e 60°C por 4 minutos.

Em seguida, as amostras foram precipitadas utilizando-se isopropanol a 75% e, logo após, centrifugadas tendo o sobrenadante descartado e o sedimento seco (95°C por 2 minutos) em termociclador e, posteriormente, desnaturado (95°C por 5 minutos). O DNA foi então ressuspenso com formamida (HD especial para sequenciamento), e levado para a plataforma de sequenciamento 48-capilar ABI-3730, na Fiocruz/Rio de Janeiro (amostras dos pacientes com tuberculose e HIV virgens de tratamento) e para o sequenciador automático ABI 3130 - Applied Biosystems no IPTSP/UFG (amostras dos pacientes com doenças onco-hematológicas), para a leitura dos eletroferogramas.

As sequências obtidas foram analisadas e editadas pelo programa CHROMAS versão 1.45 (Griffith University) e SEQMAN II versão 5.01 (DNASTAR). Posteriormente, foram utilizados os programas Clustal X (Thompson et al. 1997) e BIOEDIT, para alinhamento das mesmas e edição do alinhamento, respectivamente.

A análise filogenética foi feita, pelo método de *Neighbor-joining*, usando o programa MEGA (*Molecular Evolutionary Genetics Analysis*) versão 4.0, com modelo de substituição de nucleotídeos Kimura 2 parâmetros (Tamura et al. 2007), e a robustez dos grupos filogenéticos foi avaliada utilizando *bootstrap* de 1.000 repetições. Os subtipos do HTLV, foram determinados acrescentando-se sequências de referência representativas dos principais subtipos do vírus, disponíveis no *GenBank*.

4.6. Processamento e Análise de Dados

Os dados obtidos nas entrevistas, bem como os resultados dos testes sorológicos e moleculares, foram digitados em microcomputador utilizando o programa estatístico *Epiinfo* versão 3.5.1, desenvolvido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Prevalência para HTLV-1/2 foi calculada com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Média de idade com respectivo desvio padrão e frequência das características foram calculados utilizando também o programa estatístico *Epiinfo* versão 3.5.1.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes com Tuberculose – Grupo I

5.1.1. Características sociodemográficas

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas dos 402 pacientes com tuberculose estudados em Goiânia, Goiás. A média de idade foi de 44,1 anos, com desvio padrão de 15,6, sendo a maioria da população adulta. Houve predomínio do sexo masculino (71,9%).

Quanto ao estado civil, 39,0% eram casados ou mantinham união consensual, 42,3% solteiros e 18,7% eram separados ou viúvos.

Quase metade da população investigada (48,0%) informou ter de cinco a nove anos de estudo, 31,8% menos de cinco anos, 16,2% entre 10 e 12 anos e apenas 4,0% relataram ter estudado mais de 12 anos.

Dos participantes, 63,8% referiram renda familiar menor ou igual a um salário mínimo, 31,3% de dois a três salários e apenas 4,9% tinham renda maior que três salários mínimos.

Ao estratificar a população por cor/raça, verificou-se que 46,0% eram pardos, 34,1% brancos, 14,7% pretos, 4,2% amarelos e 1,0% indígenas. Com relação a naturalidade, 50,2% informaram ter nascido em Goiás e 49,8% em outros estados do País.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 402 pacientes com tuberculose estudados em Goiânia-GO

Características	N	%
Idade (média $\pm$ dp: 44,1 $\pm$ 15,6 anos)		
< 30 anos	75	18,7
30 – 39 anos	98	24,4
40 – 49 anos	93	23,1
$\geq$ 50 anos	136	33,8
Sexo		
Masculino	289	71,9
Feminino	113	28,1
Estado Civil		
Solteiro	170	42,3
União consensual/Casado	157	39,0
Separado/Viúvo	75	18,7
Escolaridade*		
< 5 anos	127	31,8
5 – 9 anos	192	48,0
10 – 12 anos	65	16,2
> 12 anos	16	4,0
Renda Familiar		
$\leq$ 1 sm	247	63,8
2 - 3 sm	121	31,3
> 3 sm	19	4,9
Sem informação	15	
Cor/Raça		
Branca	137	34,1
Parda	185	46,0
Preta	59	14,7
Amarela	17	4,2
Indígena	4	1,0
Naturalidade		
Goiás	202	50,2
Outros	200	49,8

dp: desvio-padrão

sm: salário mínimo

*Foram excluídas duas crianças com menos de seis anos de idade (n=400).

5.1.2. Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV

Todas as 402 amostras dos pacientes com tuberculose foram triadas para detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2, sendo seis positivas. Estas amostras foram submetidas à extração e amplificação do DNA proviral. Das quais, cinco foram confirmadas como positivas: quatro como HTLV-1 e uma HTLV-2 (Tabela 2), resultando em uma prevalência de 1,24% para HTLV-1/2.

Tabela 2 - Prevalência da infecção pelo HTLV-1 e 2 em pacientes com tuberculose em Goiânia-GO

Marcadores	Positivo		IC 95%
	N	%	
Anti-HTLV-1/2	6	1,49	0,61-3,38
DNA HTLV-1	4	0,99	0,32-2,71
DNA HTLV-2	1	0,25	0,01-1,60

IC: intervalo de confiança

Observa-se, na Tabela 3, que a idade dos quatro indivíduos com tuberculose infectados pelo HTLV-1 (TB-83, TB-152, TB-305 e TB-401) variou de 28 a 74 anos, sendo três do sexo masculino e um do sexo feminino. Todos relataram múltiplos parceiros sexuais e uso irregular ou não uso do preservativo. Os pacientes TB-83 e TB-401 referiram história de doença sexualmente transmissível e apresentaram também coinfeções com HBV e HBV/HIV, respectivamente. Ainda, um indivíduo (TB-152) apresentou relato de prisão. O paciente infectado pelo HTLV-2 (TB-100), com 45 anos e do sexo masculino, informou uso de drogas injetáveis, múltiplos parceiros sexuais, história de DST e prisão. Este paciente apresentou, além de tuberculose, coinfeção com HBV, HCV e HIV.

Tabela 3 - Características demográficas e de risco e outras coinfeções em pacientes com tuberculose infectados pelo HTLV-1/2 em Goiânia-GO

Características	TB-83	TB-152	TB-305	TB-401	TB-100
Idade (anos)	74	50	28	56	45
Sexo	M	M	F	M	M
De Risco	b,c,d	b,c,e	b,c	b,c,d	a,b,d,e
HTLV	1	1	1	1	2
Outras Coinfeções	HBV	-	-	HBV/HIV	HBV/HCV/HIV

M: masculino; F: feminino

a: uso de droga injetável; b: múltiplos parceiros sexuais; c: uso irregular ou o não uso de preservativo; d: doença sexualmente transmissível; e: relato de prisão.

5.1.3. Análise filogenética

Foi possível sequenciar a região LTR do HTLV-1 de três das quatro amostras DNA positivas (TB-83, TB-305 e TB-401), sendo caracterizadas como do subtipo Cosmopolita (HTLV-1a), subgrupo Transcontinental (A) (Figura 11). Adicionalmente, a amostra TB-152 amplificou somente para *orf-I* do genoma viral, sendo também classificada como HTLV-1 aA.

A Figura 12 mostra a árvore filogenética da região LTR do HTLV-2. O isolado TB-100 foi caracterizado como pertencente ao subtipo a (HTLV-2a/c), denominado a/c. O mesmo formou um *cluster* com outro isolado proveniente de um indivíduo que também era coinfectado com HIV e fazia uso de drogas injetáveis.

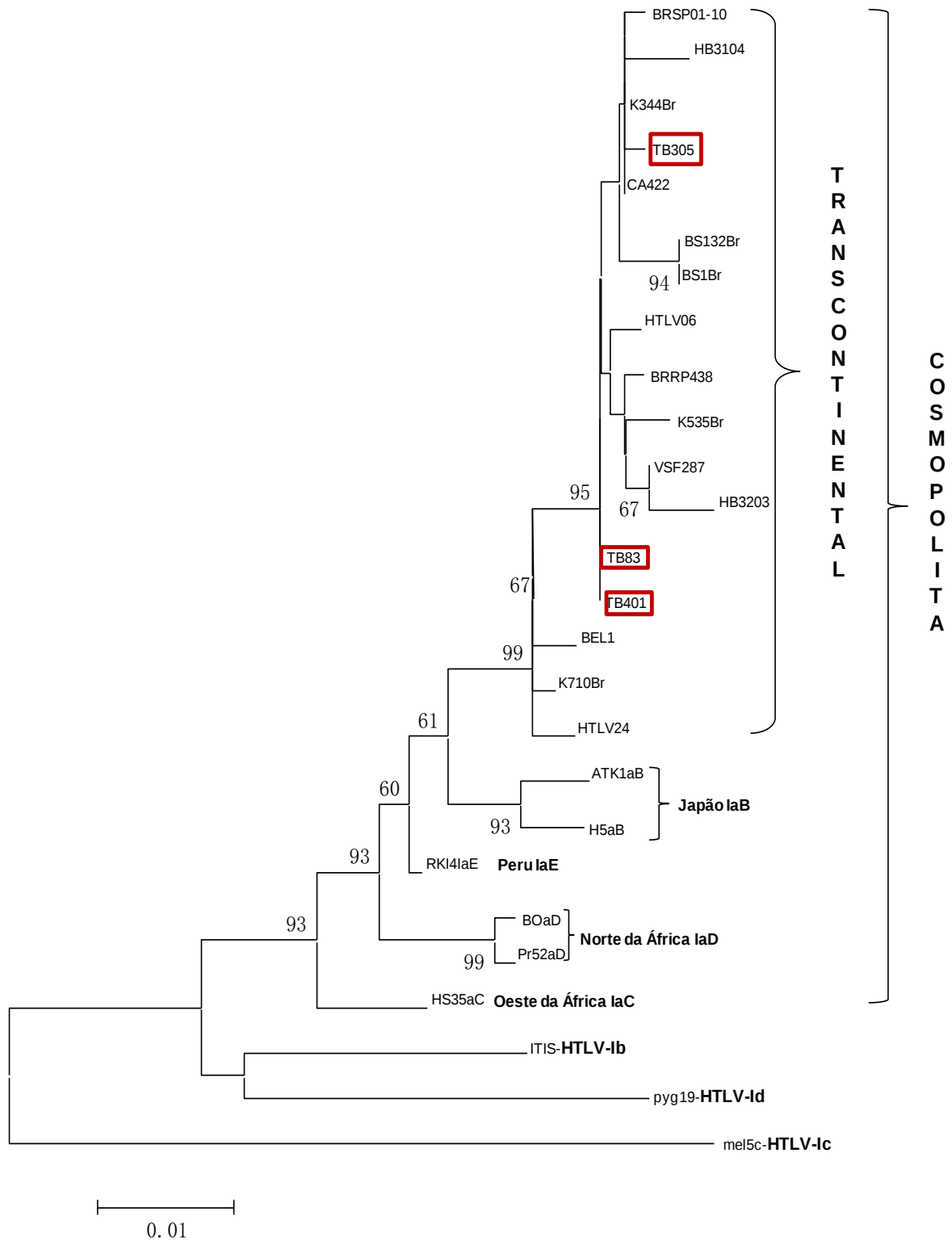


Figura 11 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo três isolados de pacientes com TB e sequências do *GenBank* dos subtipos a-d

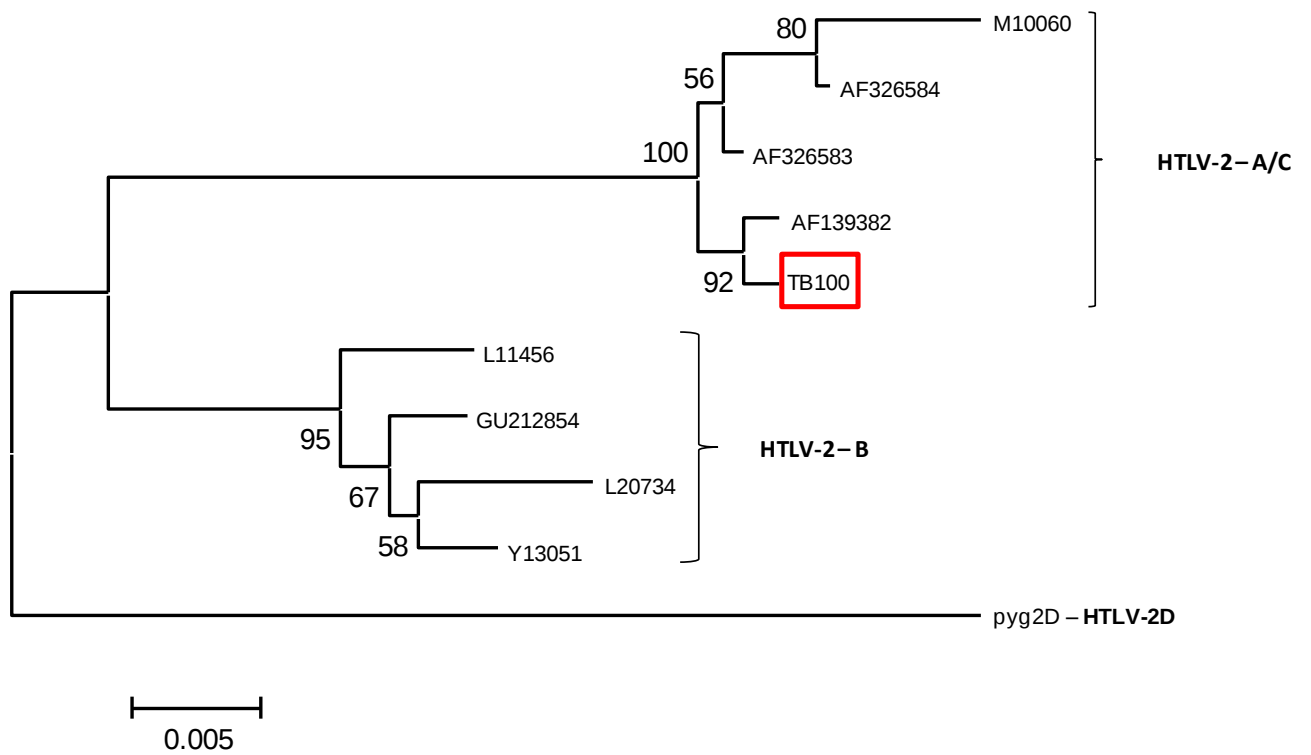


Figura 12 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-2, incluindo um isolado de paciente com TB acrescido com sequências do *GenBank* dos subtipos a,b e d

5.2. Pacientes HIV Soropositivos, Virgens de Tratamento – Grupo II

5.2.1. Dados sociodemográficos

Ao analisar os dados sociodemográficos dos 505 pacientes HIV soropositivos, virgens de tratamento, estudados em Goiânia-GO (Tabela 4), observou-se que houve maior frequência de indivíduos na faixa etária de 30 a 39 anos (39,8%). A maioria dos pacientes (60,2%) era do sexo masculino.

Com relação ao estado civil 45,4% eram solteiros, 39,8% casados ou unidos consensualmente e 14,8% eram viúvos ou separados.

Quanto ao grau de escolaridade, 14,5% dos indivíduos entrevistados relataram possuir menos que cinco anos de estudo, 46,3% entre cinco e nove anos, 30,3% entre 10 e 12 anos e apenas 8,9% informaram possuir mais que 12 anos de estudo.

Quase a metade dos participantes possuía renda familiar mensal entre dois e três salários mínimos (47,7%), 35,3% recebiam um salário mínimo ou menos e 17,0% informaram renda maior que três salários mínimos.

Em relação cor/raça, verificou-se que 58,2% eram pardos, 21,4% brancos, 18,8% pretos e 1,6% amarelos. Com relação à naturalidade, 63,4% relataram ter nascido em Goiás e 36,6% em outros estados do País.

Tabela 4 - Dados sociodemográficos de 505 pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, virgens de tratamento, em Goiânia-GO

Características	N	%
Idade (média $\pm$ dp: 37,5 $\pm$ 10,1 anos)		
< 30 anos	116	23,0
30 – 39 anos	201	39,8
40 – 49 anos	117	23,2
$\geq$ 50 anos	71	14,0
Sexo		
Feminino	201	39,8
Masculino	304	60,2
Estado Civil		
Solteiro	229	45,4
União consensual/Casado	201	39,8
Separado/Viúvo	75	14,8
Escolaridade		
< 5 anos	73	14,5
5 – 9 anos	234	46,3
10 – 12 anos	153	30,3
> 12 anos	45	8,9
Renda Familiar		
$\leq$ 1 sm	178	35,3
2 - 3 sm	241	47,7
> 3 sm	86	17,0
Cor/Raça		
Branca	108	21,4
Parda	294	58,2
Preta	95	18,8
Amarela	8	1,6
Naturalidade		
Goiás	320	63,4
Outros	185	36,6

dp: desvio-padrão
sm: salário mínimo

5.2.2. Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV

As 505 amostras de pacientes HIV soropositivos, virgens de tratamento foram triadas para detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2, sendo quatro positivas e três indeterminadas, resultando em uma prevalência de 0,79% para anti-HTLV. As sete amostras (positivas e indeterminadas) foram submetidas à detecção do DNA proviral. Destas, as quatro amostras anti-HTLV reagentes foram positivas para o HTLV-1 (Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência da infecção pelo HTLV em indivíduos infectados pelos vírus da imunodeficiência humana em Goiânia-GO

Marcadores	Positivo		IC 95%
	N	%	
Anti-HTLV-1/2			
Positivo	4	0,79	0,25-2,16
Indeterminado	3	0,59	0,15-1,87
DNA HTLV-1	4	0,79	0,25-2,16

IC: intervalo de confiança

A Tabela 6 apresenta as principais características dos portadores do HTLV-1 e HIV, virgens de tratamento, em Goiânia-GO. A idade variou de 36 a 53 anos. Três eram do sexo feminino e um do masculino.

Os quatro pacientes HTLV-1/HIV coinfectados relataram múltiplos parceiros sexuais e uso irregular ou não uso do preservativo. Dois deles (V-359 e V-390) mencionaram história de DST e eram coinfectados também com o HBV. Adicionalmente, o paciente V-390 informou uso de drogas injetáveis e apresentou uma quádrupla coinfecção (HTLV-1/HIV/HBV/HCV).

Três dos quatro pacientes HTLV-1/HIV coinfectados apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ acima de 350 células/mm³ e carga viral para o HIV abaixo de 10.000 cópias/mL. Por outro lado, o paciente V-359 apresentou um número baixo de linfócitos T CD4+ (264 células/ mm³) e uma carga viral para o HIV elevada (327.876 cópias/mL).

Tabela 6 - Características dos pacientes coinfectados pelo HTLV-1 e HIV, virgens de tratamento, em Goiânia-GO

Características	V-89	V-162	V-359	V-390
Idade (anos)	44	36	53	43
Sexo	F	F	F	M
De Risco	b,c,e	b,c	b,c,d	a,b,c,d
CD4 ⁺ /mm ³	916	684	264	535
Carga Viral do HIV (cópias/mL)	6.498	348	327.876	1.774
Outras Coinfecções	-	-	HBV	HBV/HCV

M: masculino; F: feminino

a: uso de droga injetável; b: múltiplos parceiros sexuais; c: uso irregular ou não uso de preservativo; d: doença sexualmente transmissível; e: relato de prisão.

5.2.3. Análise filogenética

Pela árvore filogenética da região LTR do HTLV-1 (Figura 13), observa-se que as quatro amostras DNA positivas (V-89, V-162, V-359, V-390) foram identificadas como do subtipo Cosmopolita (HTLV-1a), subgrupo Transcontinental (A).

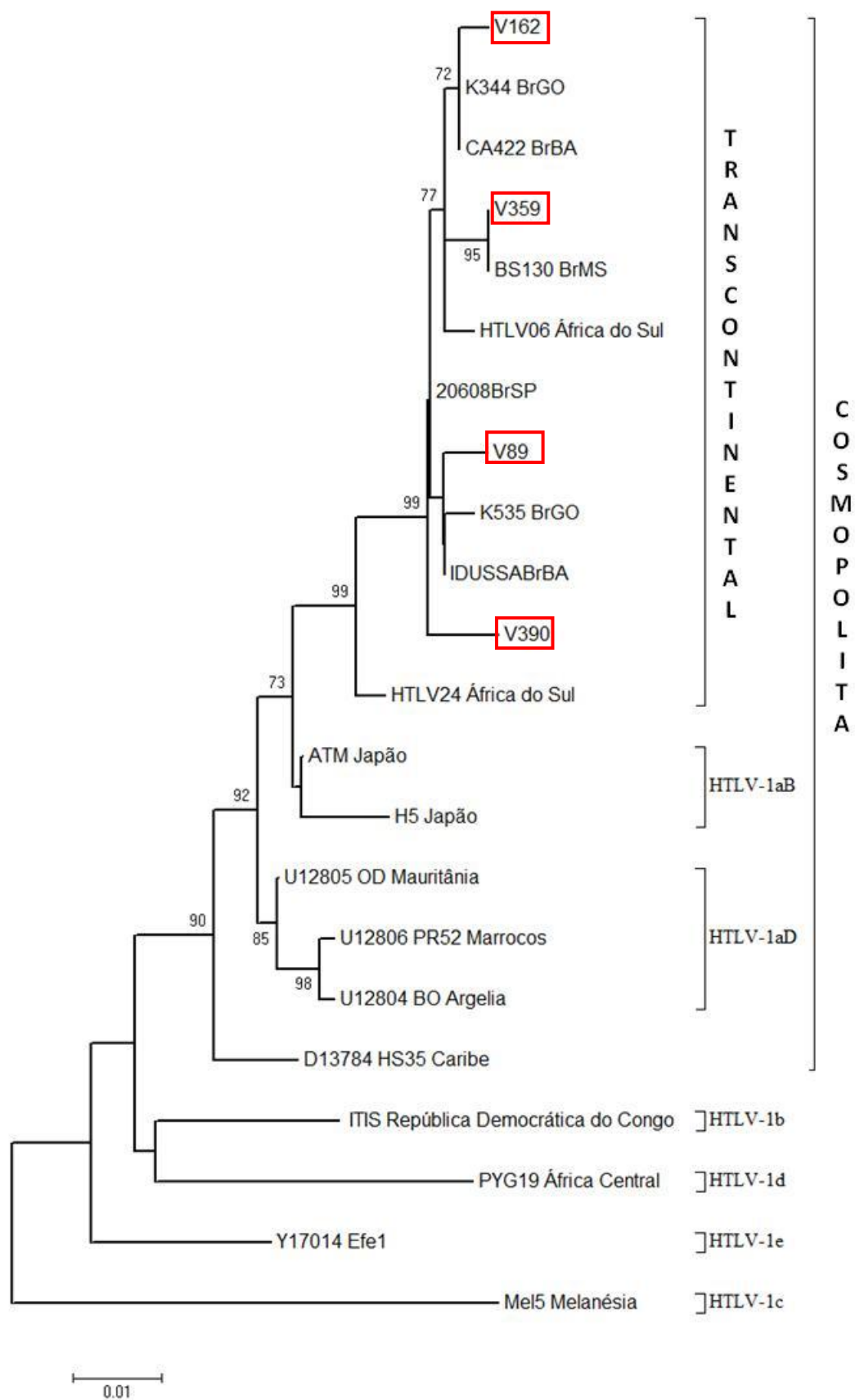


Figura 13 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo quatro isolados dos pacientes com HIV virgens de tratamento em Goiânia-GO e sequências do *GenBank* dos subtipos a-e

5.3. Pacientes com Doenças Onco-hematológicas – Grupo III

5.3.1. Perfil sociodemográfico

A Tabela 7 apresenta o perfil sociodemográfico de 345 pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO. A média de idade foi de 49,7 anos (desvio padrão 16,9), com maior frequência de indivíduos na faixa etária maior ou igual a 50 anos (53,1%).

A maioria dos entrevistados era do sexo masculino (54,8%) e informou ser casada ou ter união consensual (62,0%).

A maior parte dos pacientes possuía até nove anos de estudo (62,0%) e renda até três salários mínimos (73,0%).

Quanto à raça/cor, verificou-se que 52,2% dos indivíduos eram brancos, 39,4% pardos, 7,8% pretos e 0,6% amarelos. A maioria dos indivíduos (59,1%) era natural de Goiás.

Tabela 7 - Perfil sociodemográfico de 345 indivíduos com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO

Características	N	%
Idade (média $\pm$ dp: 49,7 $\pm$ 16,9 anos)		
< 30 anos	51	14,8
30 – 39 anos	55	15,9
40 – 49 anos	56	16,2
$\geq$ 50 anos	183	53,1
Sexo		
Feminino	156	45,2
Masculino	189	54,8
Estado Civil		
Solteiro	72	20,9
União consensual/Casado	214	62,0
Separado/Viúvo	59	17,1
Escolaridade		
< 5 anos	105	30,4
5 – 9 anos	109	31,6
10 – 12 anos	85	24,6
> 12 anos	46	13,4
Renda Familiar		
$\leq$ 1 sm	79	22,9
2 - 3 sm	173	50,1
> 3 sm	93	27,0
Cor/Raça		
Branca	180	52,2
Parda	136	39,4
Preta	27	7,8
Amarela	2	0,6
Naturalidade		
Goiás	204	59,1
Outros	141	40,9

dp: desvio-padrão

sm: salário mínimo

A Tabela 8 mostra a estratificação dos 345 pacientes estudados em Goiânia-GO, de acordo com o tipo de doença onco-hematológica. Quase a metade dos indivíduos era portadora de leucemia linfóide ou mieloide (46,7%), seguida de Linfoma não-Hodgkin (34,7%), linfoma de Hodgkin (17,7%) e síndrome linfoproliferativa a esclarecer (0,9%).

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes estudados, de acordo com o tipo de doença onco-hematológica

Tipo Doença	N	%
Leucemias linfóide/mieloide	161	46,7
Linfoma não-Hodgkin	120	34,7
Linfoma de Hodgkin	61	17,7
Síndrome linfoproliferativa a esclarecer	3	0,9
Total	345	100

5.3.2. Marcadores sorológicos e moleculares do HTLV

Dos 345 pacientes com doenças onco-hematológicas, seis foram anti-HTLV-1/2 positivos. Estes foram submetidas à detecção do DNA proviral do HTLV-1 e 2, sendo três HTLV-1 positivos, resultando em uma prevalência de 0,87% (Tabela 9).

Tabela 9 - Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em pacientes com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO

Marcadores	Positivo		IC 95%
	n	%	
Anti-HTLV-1/2	6	1,74	0,71-3,93
DNA HTLV-1	3	0,87	0,22-2,73

IC: intervalo de confiança

A Tabela 10 apresenta as características dos três pacientes HTLV-1 positivos. O primeiro (OH-19), com LTA forma linfomatosa, tinha 27 anos de idade, sexo masculino e relatou múltiplos parceiros sexuais e não uso de preservativo. Este paciente era coinfectado com o HBV. O segundo (OH-28) era um paciente com LTA, 50 anos, sexo feminino e informou ter sido amamentada por mais de seis meses. O último (OH-304),

com leucemia mielóide crônica, tinha 79 anos de idade, sexo masculino e mencionou história de múltiplos parceiros sexuais, sem uso de preservativo. O referido paciente apresentou a coinfeção com HCV.

Tabela 10 - Características dos pacientes HTLV-1 positivos com doenças onco-hematológicas em Goiânia-GO

Características	OH-19	OH-28	OH-304
Idade (anos)	27	50	79
Sexo	M	F	M
De Risco	a,b	c	a,b
Tipo leucemia/linfoma	LTA	LTA	LMC
Outras Coinfecções	HBV	-	HCV

M: masculino; F: feminino

a: múltiplos parceiros sexuais; b: não uso de preservativo; c: aleitamento materno.

LTA: leucemia de célula T do adulto; LMC: leucemia mielóide crônica.

5.3.3. Análise filogenética

A análise filogenética da região LTR do HTLV-1 (Figura 14) mostra que as três amostras DNA positivas de pacientes com doenças onco-hematológicas (LF-19, LF-28, LF-304) foram identificadas como do subtipo Cosmopolita (HTLV-1a), subgrupo Transcontinental (A). Estas amostras formaram um *cluster* (*bootstrap* 96%) com outras provenientes dos pacientes com tuberculose (TB) e indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento (V), assim como outras do *Genbank* incluindo isolados do Brasil (Bahia, São Paulo, Mato Grosso do Sul e Goiás) e da África do Sul.

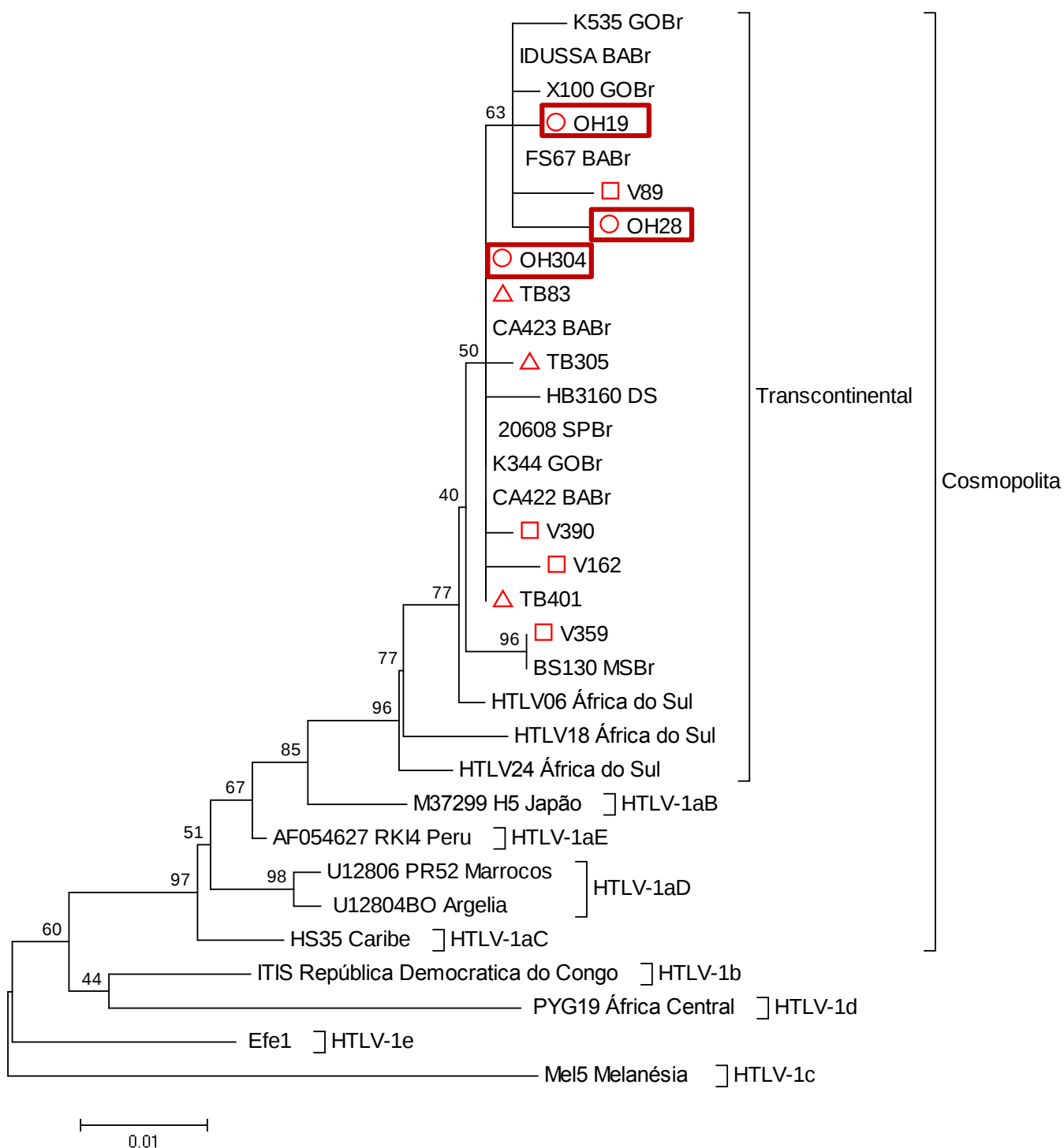


Figura 14 - Árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, incluindo três isolados dos pacientes com doença onco-hematológica em Goiânia-GO e sequências do *GenBank* dos subtipos a-e

6. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo soroepidemiológico e molecular da infecção pelo HTLV-1 e 2 em pacientes com tuberculose (grupo I), indivíduos HIV soropositivos, virgens de tratamento (grupo II) e pacientes com doenças onco-hematológicas (grupo III) na Região Centro-Oeste. Os dados aqui apresentados contribuem para o conhecimento sobre a circulação deste vírus em nossa Região, bem como possibilitarão um melhor acompanhamento e aconselhamento dos pacientes infectados.

6.1. Pacientes com Tuberculose

Ao analisar o perfil sociodemográfico do grupo I, verificou-se que características como idade, sexo, cor/raça, escolaridade e renda familiar foram semelhantes às observadas em outros estudos realizados no Brasil em pacientes com tuberculose, que mostraram predominância de adultos do sexo masculino (Santos et al. 2010, Campani et al. 2011, Perrechi & Ribeiro 2011, Lins et al. 2012), de cor/raça parda (Rabahi et al. 2002) e de níveis baixos de escolaridade (Cheade et al. 2009, Coelho et al. 2009, Penna et al. 2009, Selig et al. 2009, Prado et al. 2011, Oliveira e Silva & Gonçalves 2012) e de renda (Penna et al. 2009, Belo et al. 2010). Estes dados estão de acordo também com os notificados no SINAN, tendo em vista os pacientes com diagnóstico de TB em 2011 no Brasil (SINAN). Segundo Guimarães et al. (2012), o nível socioeconômico baixo resulta em uma degradação significativa das condições de vida, aumentando a vulnerabilidade e, conseqüentemente, o risco de adoecer por tuberculose.

Ao comparar a prevalência do HTLV-1/2 encontrada no referido grupo (1,24%; IC 95%: 0,46-3,05) com outras estimadas em pacientes com tuberculose no Brasil, constatou-se que a mesma foi semelhante à mostrada em Fortaleza (0,66%; IC 95%: 0,17-2,01) (Broutet et al. 1996), mas inferior às observadas em Salvador, Bahia, com variação na positividade de 4,27% a 11,1% (Moreira et al. 1993, Pedral-Sampaio et al. 1997, Marinho et al. 2005, de Lourdes Bastos et al. 2009). Essa diferença pode ser explicada pela frequência elevada do HTLV-1 em Salvador, cuja prevalência na população geral foi de 1,8% (Dourado et al. 2003), acrescida da alta incidência de TB (36,3/100.000), sendo o 11º estado com maior taxa no País (SINAN/Ministério da Saúde 2012).

Com relação aos índices do HTLV-1/2 em pacientes com TB em outros países, a prevalência aqui estimada foi semelhante à verificada na Argentina (2,1%; IC 95%: 0,69-5,74) (Berini et al. 2007), mas inferior às encontradas para o HTLV-1 em Guiné-Bissau (11,4%; IC 95%: 8,06-15,89) (Norrgren et al. 2008) e em Lima, Peru (5,8%; IC 95%: 3,2-8,4) (Verdonck et al. 2007b). Países onde a prevalência dessa infecção é elevada (2,3% em população urbana de Guiné-Bissau e 0,9% em doadores de sangue no Peru) (da Silva et al. 2009, Quispe et al. 2009), além de taxas altas de incidência de tuberculose (WHO 2012), tendo assim a circulação concomitante desses dois agentes, o que favorece à coinfeção HTLV/TB.

Até o presente momento, não existem estudos de base populacional sobre a prevalência do HTLV-1/2 em Goiânia-GO. A triagem realizada em doadores de sangue no Hemocentro de Goiás, no período de 01/2011 a 03/2012, resultou em um índice de 0,13% (IC 95%: 0,11-0,17) (Kozlowski, dados não publicados). Assim, a prevalência do HTLV-1/2 em pacientes com tuberculose foi quase 10 vezes maior em relação à observada em doadores de sangue em Goiás, uma população de referência constituída predominantemente por indivíduos adultos do sexo masculino.

Além de uma prevalência maior da infecção pelo HTLV, um aumento da taxa de mortalidade tem sido descrito em pacientes com tuberculose (Moreira et al. 1993, Pedral-Sampaio et al. 1997, Marinho et al. 2005, Norrgren et al. 2010). O HTLV-1 infecta predominantemente células T, ocasionando uma desregulação na resposta imune, o que pode aumentar, tanto a susceptibilidade, como influenciar o curso clínico de outras doenças infecciosas, como o da tuberculose (de Lourdes Bastos et al. 2009). Esses autores observaram que os pacientes HTLV-1 positivos tiveram maiores chances de tratamento prévio e de hospitalização por TB quando comparados com pacientes não infectados pelo HTLV-1 (de Lourdes Bastos et al. 2009). Apesar do pequeno número de pacientes HTLV-1/TB coinfectados neste estudo, dois indivíduos (TB-83 e TB-152) foram tratados anteriormente para tuberculose, e um (TB-305) foi hospitalizado por TB (dados não mostrados). No entanto, são necessários estudos clínicos prospectivos, para que possamos compreender melhor a influência da infecção pelo HTLV no curso clínico da tuberculose.

Ao verificar as características de risco relatadas pelos pacientes com tuberculose coinfectados com HTLV-1, notou-se que todos informaram sexo com múltiplos

parceiros e uso irregular ou o não uso de preservativo. Destes, dois mencionaram história de DST e eram coinfectados com HBV, e um também com o HIV. Estes dados são concordantes com a literatura, que mostra a via sexual como uma importante rota de transmissão do HTLV-1, assim como do HBV e HIV (Figuerola et al. 1995, Murphy et al. 1996, Roucoux et al. 2005, Rai et al. 2007, Gonçalves et al. 2010).

O paciente com tuberculose infectado pelo HTLV-2 (TB-100) relatou uso de drogas injetáveis, múltiplos parceiros sexuais com uso inconsistente de preservativo, história de DST e prisão. O referido paciente apresentou também coinfeções com HIV, HBV e HCV. O risco para essas infecções provavelmente está ligado a mecanismos de transmissão comuns, incluindo, além de comportamentos sexuais de risco, exposição parenteral relacionada ao uso de drogas injetáveis. De fato, associação entre uso de drogas injetáveis e positividade para o HTLV-2 já foi descrita em vários países, inclusive no Brasil (Etzel et al. 2001, Barcellos et al. 2006, Zunt et al. 2006, Abad et al. 2011).

Ao analisar a árvore filogenética da região LTR do HTLV-1, observou-se que as amostras deste estudo (TB-83, TB-305 e TB-401) formaram um *cluster* (*bootstrap* de 95%) com outras brasileiras do *GenBank*, caracterizadas como subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental (HTLV-1Aa). Adicionalmente, um quarto isolado (TB-152), que amplificou apenas para região *orf-I*, também foi identificado como pertencente a este subtipo. Tais resultados são concordantes com a literatura, que descreve o subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental (HTLV-1Aa) como predominante no Brasil (Vallinoto et al. 2006, de Queiroz et al. 2007, de Almeida Rego et al. 2008, Mota-Miranda et al. 2008, Santos et al. 2009, Martins et al. 2010, Souza et al. 2012).

Pela análise filogenética da região LTR do HTLV-2, o isolado TB-100 foi caracterizado como do subtipo brasileiro HTLV-2a, denominado a/c, sendo encontrado, tanto em populações indígenas da Amazônia, quanto em urbanas das Regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste do País, principalmente, em UDI (Lewis et al. 2000, Ishak et al. 2001, Alcantara et al. 2003, Kleine Neto et al. 2009, Santos et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Magri et al. 2010, de Oliveira et al. 2012). De fato, neste estudo, a amostra TB-100, proveniente de UDI, formou um *cluster* com outro isolado de um indivíduo de São Paulo, que também era coinfectado com HIV e fazia uso de drogas injetáveis (AF139382), com *bootstrap* de 92%. Outros autores verificaram que os

isolados do HTLV-2a/c provenientes de UDIs estão relacionados filogeneticamente com amostras de indígenas da tribo Tiriyo (Shindo et al. 2002), constituindo um grupo filogenético único, mas com considerável grau de diversidade (Alcantara et al. 2003, Magri et al. 2010). Contudo, em Salvador, foi observado HTLV-2a com identidade filogenética às amostras da América do Norte e Europa (Alcantara et al. 2003), mostrando que, no Brasil, o HTLV-2a pode ter diferentes origens. Assim, estudos futuros sobre a origem e dispersão do HTLV-2 no Brasil são necessários para o esclarecimento desta questão.

6.2. Pacientes HIV Soropositivos, Virgens de Tratamento

Tendo em vista os dados sociodemográficos dos pacientes infectados pelo HIV, virgens de tratamento (grupo II), em Goiânia-GO, observou-se que características como predomínio do sexo masculino e média de idade de 37,5 anos (desvio padrão de 10,1) foram semelhantes às verificadas em outros estudos realizados no Brasil em pacientes HIV soropositivos (Etzel et al. 2001, Morimoto et al. 2005, Simon et al. 2010, Wolff 2010). Com relação ao estado civil, notou-se que 45,4% dos indivíduos eram solteiros, sendo concordante ao encontrado por Gonçalves et al. (2006) em doadores de sangue HIV positivos em Goiânia-GO.

Quase metade dos participantes deste grupo relatou possuir entre cinco e nove anos de estudo (46,3%) e renda familiar entre dois e três salários mínimos (47,7%), características estas também semelhantes às mostradas por outros autores em pacientes HIV soropositivos (Etzel et al. 2001, Morimoto et al. 2005, Lopes et al. 2007, Simon et al. 2010). Em relação à cor/raça, a maioria dos indivíduos se autodeclarou parda (58,2%), o que é concordante com outro estudo brasileiro em HTLV/HIV coinfectados (de Oliveira et al. 2012), assim como com os dados notificados no SINAN de indivíduos com AIDS na Região Centro-Oeste em 2010 (Brasil 2011).

A prevalência de 0,79% (IC 95%: 0,25-2,16) para o HTLV-1 encontrada no grupo II foi semelhante às verificadas em pacientes HIV soropositivos em São Paulo (0,75%; IC 95%: 0,13-2,98) (Casseb et al. 1997), Londrina e outras comunidades do Paraná (0,79%; IC 95%: 0,32-1,80) (Morimoto et al. 2005), Piauí (1,12%; IC 95%: 0,54-2,19) (de Oliveira et al. 2012) e Belém (1,71%; IC 95%: 0,29-6,65) (Laurentino et al. 2005), mas inferior às observadas em pacientes HTLV/HIV coinfectados em Santos

(6,0%; IC 95%: 3,9-8,1) (Etzel et al. 2001) e em Salvador (3,8%; IC 95%: 1,2-9,9) (de Almeida Rego et al. 2010). Essa diferença provavelmente reflita a prevalência elevada para o HTLV-1 na população em geral de Salvador (Dourado et al. 2003). Além disso, Santos caracteriza-se por ser uma cidade turística e litorânea, sede do maior porto da América Latina que recebe navios de todo o mundo e milhares de caminhões diariamente, além de apresentar elevado índice de prostituição e uso de drogas ilícitas (Villarinho et al. 2002, Pereira et al. 2007).

Em outros países, estudos de prevalência sobre a infecção HTLV-1 em indivíduos HIV soropositivos ainda são escassos, incluindo imigrantes transexuais na Itália (11,5%; IC 95%: 4,8-24,1) (Zehender et al. 2004), população em área urbana de Guiné-Bissau (7,6%; IC 95%: 4,5-12,2) (da Silva et al. 2009) e homens que fazem sexo com homens no Peru (7,3%; IC 95%: 4,8-10,0) (La Rosa et al. 2009), cujos índices foram superiores ao verificado nesta tese. Pacientes atendidos em clínica de DST de Nova Orleans (2,9%; IC 95%: 1,9-4,3) (Bessinger et al. 1997) apresentaram uma prevalência ligeiramente elevada quando comparada à estimada no presente estudo. Tais diferenças possivelmente se devam ao fato que as investigações mencionadas acima incluíram grupos em risco para a infecção pelo HTLV.

Embora não existam dados sobre o HTLV em população HIV soropositiva na Região Centro-Oeste, a prevalência para o HTLV-1 encontrada no presente estudo foi semelhante à estimada em profissionais do sexo em Goiânia (0,25%; IC 95%: 0,01-1,62) (Souza et al. 2012), população essa que apresenta uma alta taxa de infecção para o HIV (Caetano et al. 2013). Por outro lado, o índice deste estudo foi superior ao verificado em doadores de sangue em Goiás (0,13%; IC 95%: 0,11-0,17) (Kozlowski, dados não publicados).

Com relação às características de risco, os indivíduos HTLV-1/HIV positivos relataram múltiplos parceiros sexuais e uso irregular ou o não uso de preservativo. Dos quais, dois informaram história de DST. Estes comportamentos aumentam a vulnerabilidade à infecção pelo HTLV, bem como para outras DSTs (Giuliani et al. 2000, Nunes et al. 2007, Bautista et al. 2009, Lopo et al. 2012). De fato, os dois pacientes referidos eram coinfectados com HBV. Assim, tais características indicam possível transmissão sexual do HTLV-1, HIV e HBV, uma vez que esses vírus

compartilham essa via de transmissão (Wignall et al. 1992, Giuliani et al. 2000, Bautista et al. 2009, Gonçalves et al. 2010).

Além de características de risco relacionadas à transmissão sexual, o paciente (V-390), que apresentou quádrupla coinfecção (HTLV-1/HIV/HBV/HCV), também relatou uso de droga injetável, sugerindo, assim, a transmissão pelas vias sexual e parenteral. A coinfecção HTLV/HCV foi anteriormente relacionada ao uso de drogas injetáveis (Etzel et al. 2001), que é o principal mecanismo de transmissão do HCV (Lavanchy 2011). Há evidências que a infecção causada pelo HTLV-1 diminua a eliminação viral espontânea do HCV, bem como acelere o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Koziel 1997, Goon & Bangham 2004, Takeoka et al. 2007), alterando, assim, a história natural da infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados (Milagres et al. 2009). Já os dados a respeito da coinfecção HTLV/HBV se limitam as informações epidemiológicas (Ramos et al. 2011a, Pinto et al. 2012). Dessa forma, a importância clínica da interação entre ambas as infecções ainda é desconhecida.

Modos similares de transmissão favorecem também a disseminação conjunta do HTLV e HIV, quando esses vírus circulam em uma mesma região. O prognóstico de tal coinfecção ainda é controverso. No entanto, alguns estudos sugerem que o HTLV-1 modifique a progressão clínica da infecção pelo HIV, diminuindo a sobrevida dos pacientes coinfectados (Casoli et al. 2007, Brites et al. 2009, Beilke 2012). Assim, o diagnóstico da infecção pelo HTLV em pacientes HIV soropositivos é de grande relevância. Investigações apontam ainda o aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ em pacientes coinfectados pelo HTLV-1. Contudo, sem qualquer benefício imunológico, uma vez que há relatos da ocorrência de infecções oportunistas, o que pode levar a uma interpretação errônea do estágio da infecção pelo HIV, bem como retardar a prescrição da terapia antirretroviral (TARV) (Schechter et al. 1997, Bhatt et al. 2009, Regis et al. 2009). Outrossim, na presente investigação, não houve diferença estatística entre as médias da contagem de linfócitos T CD4⁺ dos indivíduos HIV monoinfectados (609 células/mm³) e HTLV/HIV coinfectados (491 células/mm³) ($p > 0,05$), o que está de acordo com outros estudos (Scapellato et al. 2004, de Oliveira et al. 2012). A carga viral do HIV nos portadores do HTLV-1 estava abaixo de 10.000 cópias/mL, exceto a do paciente V-359 que, além da carga viral elevada (327.876 cópias/mL), também apresentou queda na contagem de linfócitos T CD4⁺. Estudos futuros sobre a coinfecção HTLV/HIV são de grande importância para esclarecer

melhor a interação HIV/HTLV, com o intuito de se elaborar um protocolo de terapia antirretroviral específico para os pacientes coinfectados.

Os quatro isolados virais provenientes do grupo II foram identificados como do subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental (HTLV-1aA), corroborando a caracterização molecular do HTLV-1 em pacientes HIV soropositivos no País (Laurentino et al. 2005, de Almeida Rego et al. 2010, de Oliveira et al. 2012, Magri et al. 2012).

6.3. Pacientes com Doenças Onco-hematológicas

Com relação ao perfil sociodemográfico do grupo III, verificou-se uma maior frequência de indivíduos do sexo masculino (54,8%), com idade superior a 50 anos (53,1%). Características semelhantes às encontradas em pacientes com doenças onco-hematológicas no Rio de Janeiro (de Carvalho et al. 1997), bem como às notificadas em Goiás em 2010, segundo informações do Registro Hospitalar de Câncer (RHC), onde 65% dos indivíduos com leucemia ou linfoma eram do sexo masculino e 60% tinham mais de 50 anos de idade (INCA). A maioria dos indivíduos era casada ou unida consensualmente (62,0%), e se autodeclarou branca (52,2%), quando questionada em relação à raça/cor. Esses dados estão de acordo com os notificados, em 2010, pelo RHC (INCA) em Goiás. Características como escolaridade, renda familiar e naturalidade não estão disponíveis no RHC. Contudo, as mesmas foram semelhantes às mostradas nos dados de indicadores de saúde do IBGE 2010 em Goiás.

De acordo com a estratificação dos pacientes estudados, 46,7% dos indivíduos foram diagnosticados com de leucemia linfóide ou mielóide, 34,7% com linfoma não-Hodgkin, 17,7% como portadores de linfoma de Hodgkin e 0,9% tinham síndrome linfoproliferativa a esclarecer. Acredita-se que a amostra estudada seja representativa de Goiás, uma vez que a coleta de dados foi realizada no Hospital Araújo Jorge e no Hospital das Clínicas, duas unidades de referência para o tratamento de câncer no Estado. Além disso, a maioria (95,3%) dos pacientes atendidos nestas unidades, no período da coleta, aceitou participar deste estudo.

A prevalência de 0,87% (IC 95%: 0,22-2,73) encontrada no presente estudo foi superior à observada em doadores de sangue em Goiânia de 0,13% (IC 95%: 0,11-0,17)

(Kozlowski, dados não publicados), assim como em pacientes com doenças onco-hematológicas, no Rio de Janeiro, (9,01%; IC 95%: 6,74-11,93) (de Carvalho et al. 1997), sendo o mesmo o único estudo realizado nesses pacientes no Brasil. Em relação a outros países, o índice aqui estimado para o HTLV-1 foi semelhante aos verificados em pacientes com doenças onco-hematológicas na Nigéria (1,5%; IC 95%: 0,08-9,40) (Olaleye et al. 1996) e em Cuba (0,40%; IC 95%: 0,14-0,96) (Diaz Torres et al. 2010).

Por outro lado, a prevalência observada neste estudo foi inferior às mostradas em pacientes com linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin em Okinawa, Japão (23,0%; IC 95%: 15,4-32,0) (Miyagi et al. 2002), indivíduos com síndrome linfoproliferativa de células B no Gabão (25,0%; IC 95%: 13,2-41,5) (Perret et al. 2003), pacientes com doença hematológica maligna em Dominica (38,6%; IC 95%: 28,3-50,3) (Adedayo & Shehu 2004) e no Chile (18,2%; IC 95%: 11,1-28,1) (Barrientos et al. 2011). Esta diferença provavelmente reflita a circulação elevada do HTLV-1 nesses países (de The et al. 1985, Delaporte et al. 1991, Le Hesran et al. 1994, Yamaguchi & Watanabe 2002).

Com relação às características de risco dos pacientes HTLV-1 positivos com doenças onco-hematológicas, dois relataram múltiplos parceiros sexuais e não uso de preservativo. Além disso, um apresentou coinfeção com HBV e outro com HCV. Esses dados sugerem transmissão sexual desses vírus (Figuerola et al. 1995, Murphy et al. 1996, Roucoux et al. 2005, Rai et al. 2007, Gonçalves et al. 2010), uma vez que tais indivíduos não relataram fatores relacionados à transmissão parenteral e não souberam informar se foram amamentados quando crianças. Já a paciente OH-28 referiu ter recebido aleitamento materno superior a seis meses, presumindo assim possível transmissão vertical. Além disso, era portador da ATL e a ocorrência dessa patologia está associada à transmissão vertical, principalmente, pelo aleitamento materno (Wilks et al. 1996, Hino et al. 2011, Sonoda et al. 2011).

Os três isolados do HTLV-1 de pacientes com doenças onco-hematológicas (LF-19, 28 e 304), caracterizados como pertencentes ao subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental (HTLV-1aA), corroboram os resultados moleculares observados, tanto nos pacientes com tuberculose (grupo I), quanto nos indivíduos HIV soropositivos (grupo II), e formaram um *cluster* (valor do *bootstrap* 96%) com outros do *Genbank*, incluindo três isolados de afrodescendentes de Goiás e Mato Grosso do Sul, dois da Bahia e outros dois da África do Sul. Apesar deste subgrupo ter sido identificado em

diversas populações, incluindo africanos e seus descendentes na América Latina (Van Dooren et al. 1998), é raro ou ausente em populações indígenas da Amazônia brasileira (Ishak et al. 1995, 2001, Shindo et al. 2002). Esses dados sugerem a introdução do HTLV-1 por africanos durante o tráfico de escravos e, assim, a presença desse subgrupo no Brasil (Laurentino et al. 2005, Alcantara et al. 2006, Vallinoto et al. 2006, de Queiroz et al. 2007, Mota et al. 2007, de Almeida Rego et al. 2008, Mota-Miranda et al. 2008, Santos et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Martins et al. 2010, de Oliveira et al. 2012, Magri et al. 2012, Souza et al. 2012).

Os dados deste estudo apresentam taxas de prevalência do HTLV-1 elevadas em relação à estimada em doadores de sangue, e mostram também a circulação do HTLV-2 em nossa região. Os resultados obtidos nesta investigação estão sendo entregues nas unidades hospitalares onde foi realizado o recrutamento dos pacientes, para que os mesmos sejam anexados aos prontuários, possibilitando, assim, o acompanhamento dos indivíduos infectados, uma vez que esses pacientes poderão desenvolver as formas graves como HAM/TSP e ATL, bem como outras doenças associadas. Finalmente, acredita-se que a contribuição mais importante da presente investigação foi ter gerado dados epidemiológicos e moleculares a respeito da infecção pelo HTLV-1 e 2 na Região Centro-Oeste, e que estas informações poderão contribuir para a adoção de medidas de prevenção e controle a fim de diminuir o impacto dessas infecções.

7. CONCLUSÕES

- As taxas de prevalência estimadas para o HTLV-1/2 em pacientes com tuberculose (1,24%), HIV soropositivos, virgens de tratamento (0,79%) e com doenças onco-hematológicas (0,87%) em Goiânia-GO são elevadas quando comparadas à observada em doadores de sangue (0,13%).
- A maioria dos indivíduos HTLV-1 positivos relatou comportamentos de risco relacionados à transmissão sexual. O único HTLV-2 positivo informou, além de comportamentos relacionados à transmissão sexual, o uso de droga injetável.
- Os isolados do HTLV-1 foram caracterizados como do subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental (HTLV-1aA), e o do HTLV-2 como do subtipo a (HTLV-2 a/c), o que corrobora os dados de outros estudos brasileiros, demonstrando, assim, a predominância desses no País.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad M, Dronda F, Dominguez E, Moreno S, Vallejo A 2011. HTLV-2b among HIV type 1-coinfected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27: 579-583.
- Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M 2003. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. *J Clin Microbiol* 41: 2593-2595.
- Abrams A, Akahata Y, Jacobson S 2011. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate Western blot patterns. *Viruses* 3: 1320-1331.
- Adedayo OA, Shehu SM 2004. Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and lymphoid malignancies in Dominica: a seroprevalence study. *Am J Hematol* 77: 336-339.
- Albrecht B, Lairmore MD 2002. Critical role of human T-lymphotropic virus type 1 accessory proteins in viral replication and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 66: 396-406.
- Alcantara LC, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Vandamme AM, Galvao-Castro B 2003. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19: 519-523.
- Alcantara LC, de Oliveira T, Gordon M, Pybus O, Mascarenhas RE, Seixas MO, Goncalves M, Hlela C, Cassol S, Galvao-Castro B 2006. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. *Aids* 20: 780-782.
- Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW 2009. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 37: 71-77.
- Ampofo W, Nii-Trebi N, Ansah J, Abe K, Naito H, Aidoo S, Nuvor V, Brandful J, Yamamoto N, Ofori-Adjei D, Ishikawa K 2002. Prevalence of blood-borne infectious diseases in blood donors in Ghana. *J Clin Microbiol* 40: 3523-3525.

- Andersson S, Thorstensson R, Ramirez KG, Krook A, von Sydow M, Dias F, Biberfeld G 1999. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. *Transfusion* 39: 845-851.
- Araujo A, Sheehy N, Takahashi H, Takahashi A, Hall WW 2002 Concomitant infections with human immunodeficiency virus type 1 and human T-lymphotropic virus types 1 and 2. In: Brogden KA, Guthmiller J, eds. Polymicrobial Diseases. *Washington, DC: ASM Press*; 75-97.
- Arjmand B, Aghayan SH, Goodarzi P, Farzanehkhah M, Mortazavi SM, Niknam MH, Jafarian A, Arjmand F, Jebelly S 2009. Seroprevalence of human T lymphotropic virus (HTLV) among tissue donors in Iranian tissue bank. *Cell Tissue Bank* 10: 247-252.
- Arnold J, Zimmerman B, Li M, Phipps AJ, Lairmore MD, Green PL 2008. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T lymphocyte proliferation. *Blood* 112: 3788-3797.
- Arruda S, Loureiro C, Almeida M, Mendes D, Grassi M, Lapa J, Kritski A, Verdonck K, Gotuzzo E, Galvao-Castro B 2011. Association between Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 (HTLV 1/2) infection and tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Retrovirology* 8(Suppl 1):A80.
- Aster JC 2005. Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus. In: Robbins & Cotran. *Pathologic Basis of Disease*. 7 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, p. 701-738.
- Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M 2004. Role of tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. *Retrovirology* 1: 20.
- Bagossi P, Bander P, Bozoki B, Tozser J 2009. Discovery and significance of new human T-lymphotropic viruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7: 1235-1249.
- Barcellos NT, Fuchs SC, Mondini LG, Murphy EL 2006. Human T lymphotropic virus type I/II infection: prevalence and risk factors in individuals testing for HIV in counseling centers from Southern Brazil. *Sex Transm Dis* 33: 302-306.

- Barrientos A, Lopez M, Sotomayor C, Pilleux L, Calderon S, Navarrete M, Otth C 2011. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 among patients with malignant hematological diseases in south Chile. *J Med Virol* 83: 745-748.
- Barros Kanzaki LI, Casseb J 2007. Unusual finding of HTLV-I infection among Amazonian Amerindians. *Arch Med Res* 38: 897-900.
- Bartman MT, Kaidarova Z, Hirschhorn D, Sacher RA, Frider J, Garratty G, Gibble J, Smith JW, Newman B, Yeo AE, Murphy EL 2008. Long-term increases in lymphocytes and platelets in human T-lymphotropic virus type II infection. *Blood* 112: 3995-4002.
- Bassani S, Lopez M, Toro C, Jimenez V, Sempere JM, Soriano V, Benito JM. 2007. Influence of human T cell lymphotropic virus type 2 coinfection on virological and immunological parameters in HIV type 1-infected patients. *Clin Infect Dis* 44: 105-110.
- Bastian I, Gardner J, Webb D, Gardner I 1993. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *J Virol* 67: 843-851.
- Bautista CT, Pando MA, Reynaga E, Marone R, Saterren WB, Montano SM, Sanchez JL, Avila MM 2009. Sexual practices, drug use behaviors, and prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C, and HTLV-1/2 in immigrant and non-immigrant female sex workers in Argentina. *J Immigr Minor Health* 11: 99-104.
- Baydoun HH, Bellon M, Nicot C 2008. HTLV-1 Yin and Yang: Rex and p30 master regulators of viral mRNA trafficking. *AIDS Rev* 10: 195-204.
- Beilke MA, Japa S, Vinson DG 1998. HTLV-I and HTLV-II virus expression increase with HIV-1 coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 17: 391-397.
- Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, Kissinger PJ 2004. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis* 39: 256-263.

- Beilke MA, Japa S, Moeller-Hadi C, Martin-Schild S 2005. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfected patients. *Clin Infect Dis* 41: 57-63.
- Beilke MA, Traina-Dorge VL, Sirois M, Bhuiyan A, Murphy EL, Walls JM, Fagan R, Winsor EL, Kissinger PJ 2007. Relationship between human T lymphotropic virus (HTLV) type 1/2 viral burden and clinical and treatment parameters among patients with HIV type 1 and HTLV-1/2 coinfection. *Clin Infect Dis* 44: 1229-1234.
- Beilke MA 2012. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: taking stock of more than a quarter century of research. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28: 139-147.
- Belo MTCT, Luiz RR, Hanson C, Selig L, Teixeira EG, Chalfoun T, Trajman A 2010. Tuberculosis and gender in a priority city in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 36 (5): 621-625.
- Berger JR, Svenningsson A, Raffanti S, Resnick L 1991. Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with HIV-1 and HTLV-II. *Neurology* 41: 85-87.
- Berini CA, Pando MA, Bautista CT, Eirin ME, Martinez-Peralta L, Weissenbacher M, Avila MM, Biglione MM. 2007. HTLV-1/2 among high-risk groups in Argentina: molecular diagnosis and prevalence of different sexual transmitted infections. *J Med Virol*. 2007 Dec;79:1914-20.
- Berini CA, Susana Pascuccio M, Bautista CT, Gendler SA, Eirin ME, Rodriguez C, Pando MA, Biglione MM 2008. Comparison of four commercial screening assays for the diagnosis of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2. *J Virol Methods* 147: 322-327.
- Berini CA, Gendler SA, Pascuccio S, Eirin ME, McFarland W, Page K, Carnevali L, Murphy E, Biglione MM 2010. Decreasing trends in HTLV-1/2 but stable HIV-1 infection among replacement donors in Argentina. *J Med Virol* 82: 873-877.
- Bessinger R, Beilke M, Kissinger P, Jarrott C, Tabak OF 1997. Retroviral coinfections at a New Orleans HIV outpatient clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14: 67-71.

- Bhatt NB, Gudo ES, Sema C, Bila D, Di Mattei P, Augusto O, Garsia R, Jani IV 2009. Loss of correlation between HIV viral load and CD4+ T-cell counts in HIV/HTLV-1 co-infection in treatment naïve Mozambican patients. *Int J STD AIDS* 20: 863-868.
- Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, Fay O, Taborda MA, Fernandez E, Lupo S, Panzita A, de The G 1993. Endemic HTLV-II infection among Tobas and Matacos Amerindians from north Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 631-633.
- Bittencourt AL 1998. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 40: 245-251.
- Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadao E, Alcantara LC, Galvao-Castro B 2001. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26: 490-494.
- Bittencourt AL, da Gracas Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS 2007. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 128: 875-882.
- Bittencourt AL, Farre L 2008. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *An Bras Dermatol* 83(4):351-359.
- Bonamigo RR, Borges K, Rietjens J, Arenzon S, Blanco LF, Loureiro R 2004. Human T lymphotropic virus 1 and hepatitis C virus as risk factors for inflammatory dermatoses in HIV-positive patients. *Int J Dermatol* 43: 568-570.
- Brady J, Jeang KT, Duvall J, Khoury G 1987. Identification of p40x-responsive regulatory sequences within the human T-cell leukemia virus type I long terminal repeat. *J Virol* 61: 2175-2181.
- Brasil 1993. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Diário Oficial da União, Brasília-DF.
- Brasil 2004. Ministério da Saúde. Guia do manejo clínico do paciente com HTLV. Série Manuais. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Guia_de_manejo_clinico_do_paciente_com_HTLV.pdf. Acesso em: 20 de agosto de 2012.

- Brasil 2006. Ministério da Saúde. HIV/Aids, hepatites e outras DST. Cadernos de Atenção Básica - n.º 18, Normas e Manuais Técnicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad18.pdf>. Acesso em 13 de julho de 2012.
- Brasil 2011. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST. ano VIII nº 01. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/boletim_aids_2011_final_m_pdf_26659.pdf. Acesso em 29 de maio de 2012.
- Brites C, Harrington W, Jr., Pedroso C, Martins Netto E, Badaro R 1997. Epidemiological Characteristics of HTLV-I and II Co-Infection in Brazilian Subjects Infected by HIV-1. *Braz J Infect Dis* 1: 42-47.
- Brites C, Sampalo J, Oliveira A 2009. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev* 11: 8-16.
- Broutet N, de Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sa HL, Simon F, Dabis F 1996. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS* 7: 365-369.
- Bryz-Gornia V, Bushunow P, Amin R, Hutchinson B, Dube D, Poiesz B. Cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HTLV-II and HIV-I 1994. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10:474.
- Cadernos Hemominas: HTLV 2006. 4ª ed. Vol XIII. Proietti ABFC et al. Belo Horizonte (MG): Fundação HEMOMINAS.
- Caetano KA, França DD, Carneiro MA, Martins RM, Stefani MM, Kerr LR, de Matos MA, Moraes LC, Teles AS 2013. Prevalence and virologic profile of HIV infections among female sex workers in Goiânia City, central Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 27: 1-4.
- Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A 2005. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2: 30.
- Campani ST, Moreira Jda S, Tietbohel CN 2011. Pulmonary tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health: predictors

- of treatment noncompliance in the city of Porto Alegre, Brazil. *J Bras Pneumol* 37: 776-782.
- Cann AJ, Chen SY 1996. Human T-cell leukemia virus types I and II. In Fields Virology 3rd edition (ed.B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley et al) Philadelphia: Raven Publishers 2:pp. 1849-1879.
- Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Proietti FA 2002. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci* 9: 587-595.
- Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, Galvao-Castro B, Alcantara LC, Remondegui C, Verdonck K, Proietti FA 2006. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica* 19: 44-53.
- Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Leao S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, Wright D, Busch M, Proietti FA, Murphy EL 2012. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28: 1265-1272.
- Carod-Artal FJ 2009. Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus. *Rev Neurol* 48: 147-155.
- Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U 2007. Molecular and cellular interactions of HIV-1/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev* 9: 140-149.
- Cassar O, Capuano C, Bassot S, Charavay F, Duprez R, Afonso PV, Abel M, Walter H, Mera W, Martin PM, Chungue E, Gessain A 2007. Human T lymphotropic virus type 1 subtype C melanesian genetic variants of the Vanuatu Archipelago and Solomon Islands share a common ancestor. *J Infect Dis* 196: 510-521.
- Casseb J, Caterino-de-Araujo A, Hong MA, Salomao S, Gallo D, Hendry RM, Duarte AJ 1997. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1-infected asymptomatic individuals in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 39: 213-215.
- Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA 2005. 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. *Cad Saude Publica* 21: 926-931.
- Caterino-de-Araujo A, Casseb JS, Neitzert E, de Souza ML, Mammano F, Del Mistro A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L 1994. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol* 10: 165-171.
- Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Magri MC, Schuelter-Trevisol F, Silva MV 2006. Unpredicted HTLV-1 infection in female sex worker from Imbituba, Santa Catarina, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 48: 237-238.
- Caterino-de-Araujo A, Magri MC, Costa EA, Manuel RC 2010. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) in individuals from public health centers in Mozambique. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 559-561.
- Cesaire R, Dehee A, Lezin A, Desire N, Bourdonne O, Dantin F, Bera O, Smadja D, Abel S, Cabie A, Sobesky G, Nicolas JC 2001. Quantification of HTLV type I and HIV type I DNA load in coinfecting patients: HIV type 1 infection does not alter HTLV type I proviral amount in the peripheral blood compartment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17: 799-805.
- Chandia L, Sotomayor C, Ordenes S, Salas P, Navarrete M, Lopez M, Otth C 2010. Seroprevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 in blood donors from the regional hospital of Valdivia, Chile. *Med Microbiol Immunol* 199: 341-344.
- Cheade Mde F, Ivo ML, Siqueira PH, Sa RG, Honer MR 2009. Characterization of tuberculosis among HIV/AIDS patients at a referral center in Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 119-125.
- Chen J, Zekeng L, Yamashita M, Takehisa J, Miura T, Ido E, Mboudjeka I, Tsague JM, Hayami M, Kaptue L 1995. HTLV type I isolated from a Pygmy in Cameroon is related to but distinct from the known central African type. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 1529-1531.
- Ciminale V, D'Agostino DM, Zotti L, Franchini G, Felber BK, Chieco-Bianchi L 1995. Expression and characterization of proteins produced by mRNAs spliced into the X region of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type II. *Virology* 209: 445-456.

- Coelho AG, Zamarioli LA, Perandones CA, Cuntiere I, Waldman EA 2009. Characteristics of pulmonary tuberculosis in a hyperendemic area: the city of Santos, Brasil. *J Bras Pneumol* 35: 998-1007.
- Colin DD, Alcantara Junior LC, Santos FL, Uchoa R, Tavares-Neto J 2003. Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus infection and associated factors of risk in blood donors of Rio Branco city, AC, Brazil (1998-2001). *Rev Soc Bras Med Trop* 36: 677-683.
- Collins ND, Newbound GC, Albrecht B, Beard JL, Ratner L, Lairmore MD 1998. Selective ablation of human T-cell lymphotropic virus type 1 p12I reduces viral infectivity in vivo. *Blood* 91: 4701-4707.
- Cooper M, van der Loeff MS, McConkey S, Cooper S, Vincent T, Whittle H 2010. Cause of death among people with retroviral infection in rural Guinea-Bissau. *Trop Doct* 40: 181-183.
- Cunha DC 2005. Prevalência da infecção pelo HTLV-I em gestantes infectadas e não infectadas pelo HIV na cidade do Rio de Janeiro (mestrado Doenças Infecto-Parasitárias) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 116p.
- da Silva ZJ, Nielsen J, Andersen A, Oliveira I, Dias F, Rodrigues A, Holmgren B, Andersson S, Aaby P 2009. Decline in human T-cell lymphotropic virus-1 prevalence in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: exploring the association with HIV infections. *AIDS* 23: 637-639.
- Daenke S, Nightingale S, Cruickshank JK, Bangham CR 1990. Sequence variants of human T-cell lymphotropic virus type I from patients with tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia do not distinguish neurological from leukemic isolates. *J Virol* 64: 1278-1282.
- Dal Fabbro MM, Cunha RV, Boia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GM, Soares J, Ferri J, Lupion J 2008. HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 41: 148-151.
- de Almeida Rego FF, Alcantara LC, Moura Neto JP, Miranda AC, Pereira Ode S, Goncalves Mde S, Galvao-Castro B 2008. HTLV type 1 molecular study in

- Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 673-677.
- de Almeida Rego FF, Mota-Miranda A, de Souza Santos E, Galvao-Castro B, Alcantara LC 2010. Seroprevalence and molecular epidemiology of HTLV-1 isolates from HIV-1 co-infected women in Feira de Santana, Bahia, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 1333-1339.
- de Carvalho SMF, Pombo de Oliveira MS, Thuler LC, Rios M, Coelho RC, Rubim LC, Silva EM, Reis AM, Catovsky D 1997. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15: 238-242.
- De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, de Paula SM, Ishak R, Ribas JG, Roviroso LC, Carton H, Gotuzzo E, Hall WW, Montano S, Murphy EL, Oger J, Remondegui C, Taylor GP 2006. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 931-935.
- de Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, Pereira DN, Riley L, Carvalho EM 2009. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 1519-1523.
- de Lourdes Bastos M, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T, Cardoso I, Bispo I, Bastos F, Pereira D, Riley L, Carvalho EM 2012. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 12: 199.
- de Oliveira EH, Oliveira-Filho AB, Souza LA, da Silva LV, Ishak MO, Ishak R, Vallinoto AC 2012. Human T-cell lymphotropic virus in patients infected with HIV-1: molecular epidemiology and risk factors for transmission in Piauí, Northeastern Brazil. *Curr HIV Res* 10: 700-707.
- de Queiroz AT, Mota-Miranda AC, de Oliveira T, Moreau DR, Urpia Cde C, Carvalho CM, Galvao-Castro B, Alcantara LC 2007. Re-mapping the molecular features of the human immunodeficiency virus type 1 and human T-cell lymphotropic virus type 1 Brazilian sequences using a bioinformatics unit established in

- Salvador, Bahia, Brazil, to give support to the viral epidemiology studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 133-139.
- de-The G, Gessain A, Gazzolo L, Robert-Guroff M, Najberg G, Calender A, Peti M, Brubaker G, Bensliman A, Fabry F 1985. Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-III in the French West Indies and some African countries. *Cancer Res* 45: 4633-4636.
- Delamarre L, Rosenberg AR, Pique C, Pham D, Callebaut I, Dokhelar MC 1996. The HTLV-I envelope glycoproteins: structure and functions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 85-91.
- Delaporte E, Monplaisir N, Louwagie J, Peeters M, Martin-Prevel Y, Louis JP, Trebucq A, Bedjabaga L, Ossari S, Honore C 1991. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infection in Gabon, Africa: comparison of the serological and PCR results. *Int J Cancer* 49: 373-376.
- Dias-Bastos MR, Oliveira CD, Carneiro-Proietti AB 2010. 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. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 615-619.
- Diaz Torres HM, Alvarez Vega N, Munio Perurena JE, Lubian Caballero AL, Martin Alfonso D, Diaz Herrera DF, Blanco de Armas M 2010. Human T-cell lymphotropic virus type I infection in patients with lymphoproliferative disorders at two sentinel sites in Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 27: 17-22.
- Diop S, Calattini S, Abah-Dakou J, Thiam D, Diakhate L, Gessain A 2006. Seroprevalence and molecular epidemiology of human T-Cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 in blood donors from Dakar, Senegal. *J Clin Microbiol* 44: 1550-1554.
- do Amaral RP, de Saidneuy AE, Ribeiro WL, de Andrade J 2008. Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil. *Transplant Proc* 40: 665-667.
- Dourado I, Andrade T, Galvao-Castro B 1998. HTLV-I in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19: 426-429.

- Dourado I, Andrade T, Carpenter CL, Galvao-Castro B 1999. Risk factors for human T cell lymphotropic virus type I among injecting drug users in northeast Brazil: possibly greater efficiency of male to female transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94: 13-18.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvao-Castro B 2003. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34: 527-531.
- Dube S, Love JL, Dube DK, Leon-Ponte M, de Perez GE, Baroja ML, Bianco N, Poiesz BJ 1999. The complete genomic sequence of an HTLV-II isolate from a Guahibo Indian from Venezuela. *Virology* 253: 181-192.
- Edlich RF, Hill LG, Williams FM 2003. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I): an update. *J Long Term Eff Med Implants* 13: 127-140.
- Edwards D, Fenizia C, Gold H, de Castro-Amarante MF, Buchmann C, Pise-Masison CA, Franchini G 2011. Orf-I and orf-II-encoded proteins in HTLV-1 infection and persistence. *Viruses* 3: 861-885.
- Eiraku N, Monken C, Kubo T, Zhu SW, Rios M, Bianco C, Hjelle B, Nagashima K, Hall WW 1995. Nucleotide sequence and restriction fragment length polymorphism analysis of the long terminal repeat of human T cell leukemia virus type II. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 625-636.
- Eiraku N, Novoa P, da Costa Ferreira M, Monken C, Ishak R, da Costa Ferreira O, Zhu SW, Lorenc R, Ishak M, Azvedo V, Guerreiro J, de Oliveira MP, Loureiro P, Hammerschlag N, Ijichi S, Hall WM 1996. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol* 70: 1481-1492.
- Eirin ME, Berini CA, Jones LR, Dilerenia DA, Puca AA, Biglione MM 2010. Stable human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtype a/subgroup a endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: a health problem to be resolved. *J Med Virol* 82: 2116-2122.

- Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, Karukaya S 2009. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J Clin Virol* 45: 135-138.
- Eskild A, Samdal HH, Heger B. 1996. Co-infection with HIV-1/HTLV-II and the risk of progression to AIDS and death. The Oslo HIV Cohort Study Group. *Apmis* 104: 666-672.
- Etenna SL, Caron M, Besson G, Makuwa M, Gessain A, Mahe A, Kazanji M 2008. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *J Clin Microbiol* 46: 3607-3614.
- Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M. 1997. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 57: 4862-4867.
- Etzel A, Shibata GY, Rozman M, Jorge ML, Damas CD, Segurado AA 2001. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26: 185-190.
- Ferreira OC, Jr., Planelles V, Rosenblatt JD 1997. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev* 11: 91-104.
- Ferrer JF, Esteban E, Dube S, Basombrio MA, Segovia A, Peralta-Ramos M, Dube DK, Sayre K, Aguayo N, Hengst J, Poiesz BJ 1996. Endemic infection with human T cell leukemia/lymphoma virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis* 174: 944-953.
- Feuer G, Green PL 2005. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene* 24: 5996-6004.
- Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, Ramos M, Brites C 2008. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav* 12: 17-24.
- Figueiro-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Junior VG, Maia TL, Duarte G 2007. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease

- and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 40: 181-187.
- Figueroa JP, Morris J, Brathwaite A, Ward E, Peruga A, Hayes R, Vermund SH, Blattner W 1995. Risk factors for HTLV-I among heterosexual STD clinic attenders. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 9: 81-88.
- Fisher SG, Fisher RI 2004. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 23: 6524-6534.
- Forbi JC, Odetunde AB 2007. Human T-cell lymphotropic virus in a population of pregnant women and commercial sex workers in South Western Nigeria. *Afr Health Sci* 7: 129-132.
- Franchini G 1995. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 86: 3619-3639.
- Franchini G, Fukumoto R, Dunder M, Valeri VW 2005. HTLV-1 p12 and p30 proteins in viral persistence and pathogenesis in II International Symposium on Oncovirology. *BJID* 9: 447-449.
- Fujino R, Kawato K, Ikeda M, Miyakoshi H, Mizukoshi M, Imai J 1991. Improvement of gelatin particle agglutination test for detection of anti-HTLV-I antibody. *J Cancer Res* 82: 367-370.
- Fujino T, Nagata Y 2000. HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol* 47: 197-206.
- Fujiyama C, Fujiyoshi T, Matsumoto D, Tamashiro H, Sonoda S 1995. Evaluation of commercial HTLV-1 test kits by a standard HTLV-1 serum panel. *Bull World Health Organ* 73: 515-521.
- Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, Osame M 2000. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 182: 1343-1349.
- Gallo RC, Blattner WA, Reitz MS, Jr., Ito Y 1982. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. *Lancet* 1: 683.

- Gallo RC 1985. The human T-cell leukemia/lymphotropic retroviruses (HTLV) family: past, present, and future. *Cancer Res* 45: 4524-4533.
- Garcia CA 2010. Estudo epidemiológico do perfil sociodemográfico de doadores de sangue soropositivos para o vírus T linfotrópico humano Tipos I e II (HTLV-I e II) do serviço de hemoterapia do hospital de Clínicas de Porto Alegre (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 146p.
- Gastaldello R, Gallego S, Isa MB, Nates S, Medeot S. 1999. Efficiency of indirect immunofluorescence assay as a confirmatory test for the diagnosis of human retrovirus infection (HIV-1 and HTLV-I/II) in different at risk populations. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 41: 159-164.
- Gastaldello R, Iniguez AM, Otsuki K, Lamas G, Balangero M, Barbas MG, Mangano A, Sen L, Maturano E, Remondegui C, Vicente AC, Gallego S 2008. HTLV type 1 genetic types among native descendants in Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 1139-1146.
- Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM 2002. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 76: 12813-12822.
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de The G 1985. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2: 407-410.
- Gessain A, Louie A, Gout O, Gallo RC, Franchini G 1991. Human T-cell leukemia-lymphoma virus type I (HTLV-I) expression in fresh peripheral blood mononuclear cells from patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *J Virol* 65: 1628-1633.
- Gessain A, Gallo RC, Franchini G 1992. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol* 66: 2288-2295.

- Gessain A, Mahieux R, de The G 1996. Genetic variability and molecular epidemiology of human and simian T cell leukemia/lymphoma virus type I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 132-145.
- Gessain A 2011. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bull Soc Pathol Exot* 104: 167-180.
- Gessain A, Cassar O 2012. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 3: 388.
- Ghez D, Lepelletier Y, Jones KS, Pique C, Hermine O 2010. Current concepts regarding the HTLV-1 receptor complex. *Retrovirology* 7: 99.
- Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Hanchard B, LaGrenade L, Clark J, Cranston B, Saxinger C, Gallo R, Blattner WA 1984. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica and its relationship to human T-cell leukemia/lymphoma virus type I-associated lymphoproliferative disease. *Princess Takamatsu Symp* 15: 77-90.
- Giuliani M, Rezza G, Lepri AC, Di Carlo A, Maini A, Crescimbeni E, Palamara G, Prignano G, Caprilli F 2000. Risk factors for HTLV-I and II in individuals attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 27: 87-92.
- Goff SP 2001. Intracellular trafficking of retroviral genomes during the early phase of infection: viral exploitation of cellular pathways. *J Gene Med* 3: 517-528.
- Gomes Filho C, Macedo Filho JV, Gomes MM, Luquetti AO 2009. Triagem pré-natal ampliada: Teste da mamãe. *Vita et Sanitas* 03:101-109. Disponível em http://fug.edu.br/revista_3/pdf/triagemprenatalampliada.pdf. Acesso em 10 de julho de 2012.
- Gomes FV, Eleuterio Junior J 2011. HTLV-II in blood donors at the Blood Center Net of Ceara - HEMOCE. *Rev Assoc Med Bras* 57: 309-312.
- Goncalvez TT, Sabino EC, Murphy EL, Chen S, Chamone DA, McFarland W 2006. Human immunodeficiency virus test-seeking motivation in blood donors, Sao Paulo, Brazil. *Vox Sang* 90: 170-176.
- Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB 2010. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 23: 577-589.

- Goncalves KI, Souza EMS, Modesto LS, Fonseca AF, Alcantara KC 2006. Seroprevalence of HIV- 1/2 among blood donors of Goiânia (Goiás state, Brazil). *Rev Bras Análises Clínicas* 38: 263-266.
- Goon PK, Bangham CR 2004. Interference with immune function by HTLV-1. *Clin Exp Immunol* 137: 234-236.
- Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Mascarenhas RE, Dourado I, Correia LC, de Castro-Costa CM, Galvao-Castro B 2011. Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. *J Med Virol* 83: 1269-1274.
- Gray GS, White M, Bartman T, Mann D 1990. Envelope gene sequence of HTLV-1 isolate MT-2 and its comparison with other HTLV-1 isolates. *Virology* 177: 391-395.
- Gudo ES, Abreu CM, Mussa T, Augusto Ado R, Otsuki K, Chambo E, Amade N, Tanuri A, Ferreira OC, Jani IV 2009. Serologic and molecular typing of human T-lymphotropic virus among blood donors in Maputo City, Mozambique. *Transfusion* 49: 1146-1150.
- Guimarães ML, Bastos FI, Telles PR, Galvao-Castro B, Diaz RS, Bongertz V, Morgado MG 2001. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol* 21: 143-151.
- Guimarães RM, Lobo Ade P, Siqueira EA, Borges TF, Melo SC 2012. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. *J Bras Pneumol* 38: 511-517.
- Hahn BH, Shaw GM, Popovic M, Lo Monico A, Gallo RC, Wong-Staal F 1984. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-ib) from an African patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Cancer* 34: 613-618.
- Harrison LH, Vaz B, Taveira DM, Quinn TC, Gibbs CJ, de Souza SH, McArthur JC, Schechter M 1997. Myelopathy among Brazilians coinfectd with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. *Neurology* 48: 13-18.

- Harrison LH, Schechter M 1998. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? *AIDS Patient Care STDS* 12: 619-623.
- Heneine W, Kaplan JE, Gracia F, Lal R, Roberts B, Levine PH, Reeves WC 1991. HTLV-II endemicity among Guaymí Indians in Panama. *N Engl J Med* 324: 565.
- Herschhorn A, Hizi A 2010. Retroviral reverse transcriptases. *Cell Mol Life Sci* 67: 2717-2747.
- Hershow RC, Galai N, Fukuda K, Graber J, Vlahov D, Rezza G, Klein RS, Des Jarlais DC, Vitek C, Khabbaz R, Freels S, Zuckerman R, Pezzotti P, Kaplan JE 1996. An international collaborative study of the effects of coinfection with human T-lymphotropic virus type II on human immunodeficiency virus type 1 disease progression in injection drug users. *J Infect Dis* 174: 309-317.
- Hidaka M, Inoue J, Yoshida M, Seiki M 1988. Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. *Embo J* 7: 519-523.
- Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T 1996. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 199-203.
- Hino S 2011. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87: 152-166.
- Hiramatsu K, Nishida J, Naito A, Yoshikura H 1987. Molecular cloning of the closed circular provirus of human T cell leukaemia virus type I: a new open reading frame in the gag-pol region. *J Gen Virol* 68: 213-218.
- Ho DD, Rota TR, Hirsch MS 1984. Infection of human endothelial cells by human T-lymphotropic virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 7588-7590.
- IBGE 2010. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2010/SIS_2010.pdf. Acesso em: 15 de janeiro de 2013.

- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) 2012. Master Species List (MSL) version 2. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2012>. Acesso em 29 de novembro de 2012.
- Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW 1992. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med* 176: 293-296.
- Ijichi S, Tajima K, Zaninovic V, Leon SF, Katahira Y, Sonoda S, Miura T, Hayami M, Hall WW 1993. Identification of human T cell leukemia virus type IIb infection in the Wayu, an aboriginal population of Colombia. *J Cancer Res* 84: 1215-1218.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer. Integrador RHC. Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/cgi-irhc/dh?rhchos/GO/rhc>. Acesso em 31 de janeiro de 2013.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer 2012. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012_2111.pdf Acesso em: 07/06/2013.
- Ishak R, Harrington WJ, Jr., Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MO, Guerreiro JF, Santos SB, Kubo T, Monken C, Alexander S 1995. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 813-821.
- Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Guimarães Ishak MO 2001. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 519-525.
- Iwanaga M, Chiyoda S, Kusaba E, Kamihira S 2009. Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol* 90: 186-190.
- Jacob F, Santos-Fortuna Ede L, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A 2007. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 49: 361-364.

- Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A 2008. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in Sao Paulo, Brazil. *J Clin Virol* 42: 149-155.
- Jacobson S, Lehky T, Nishimura M, Robinson S, McFarlin DE, Dhib-Jalbut S 1993. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic, progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 33: 392-396.
- Jeang KT, Widen SG, Semmes OJt, Wilson SH 1990. HTLV-I trans-activator protein, tax, is a trans-repressor of the human beta-polymerase gene. *Science* 247: 1082-1084.
- Johnson JM, Mulloy JC, Ciminale V, Fullen J, Nicot C, Franchini G 2000. The MHC class I heavy chain is a common target of the small proteins encoded by the 3' end of HTLV type 1 and HTLV type 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16: 1777-1781.
- Johnson JM, Harrod R, Franchini G 2001. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol* 82: 135-147.
- Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC 1982. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218: 571-573.
- Kannian P, Green PL 2010. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. *Viruses* 2: 2037-2077.
- Kaplan MH, Hall WW, Susin M, Pahwa S, Salahuddin SZ, Heilman C, Fettes J, Coronese M, Farber BF, Smith S 1991. Syndrome of severe skin disease, eosinophilia, and dermatopathic lymphadenopathy in patients with HTLV-II complicating human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 91: 300-309.
- Kaplan JE, Camara T, Hanne A, Green D, Khabbaz R, LeGuenno B 1994. Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 418-420.
- Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, Heneine W, Wright D, Matijas L, Thomson R, Rudolph D, Switzer WM, Kleinman S, Busch

- M, Schreiber GB 1996. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 12: 193-201.
- Kashanchi F, Brady JN 2005. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene* 24: 5938-5951.
- Kashima S, Alcantara LC, Takayanagui OM, Cunha MA, Castro BG, Pombo-de-Oliveira MS, Zago MA, Covas DT 2006. Distribution of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtypes in Brazil: genetic characterization of LTR and tax region. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 953-959.
- Katz RA, Skalka AM 1994. The retroviral enzymes. *Annu Rev Biochem* 63: 133-173.
- Katz RA, Merkel G, Andrade MD, Roder H, Skalka AM 2011. Retroviral integrases promote fraying of viral DNA ends. *J Biol Chem*.
- Kesic M, Doueiri R, Ward M, Semmes OJ, Green PL 2009. Phosphorylation regulates human T-cell leukemia virus type 1 Rex function. *Retrovirology* 6: 105.
- Kleine Neto W, Sanabani SS, Jamal LF, Sabino EC 2009. Prevalence, risk factors and genetic characterization of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 in the cities of Ribeirao Preto and Sao Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 264-270.
- Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y 2010. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *J Med Virol* 82: 668-674.
- Koziel MJ 1997. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 4 Suppl 2: 31-41.
- Kumar H, Gupta PK 2006. Is seroprevalence of HTLV-I/II among blood donors in India relevant? *Indian J Pathol Microbiol* 49: 532-534.
- Kwon SY, Lim AH, Park JY, Han SH, Cho NS 2008. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 in Korean blood donors. *J Med Virol* 80: 1864-1867.

- Lairmore MD, Haines R, Anupam R 2012. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Curr Opin Virol.* 2: 474-481.
- La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, Lama JR, Ton TG, Suarez L, Pun M, Cabezas C, Sanchez J 2009. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 49: 112-117.
- Laperche S, Worms B, Pillonel J 2009. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang* 96: 104-110.
- Laurentino RV, Lopes IG, Azevedo VN, Machado LF, Moreira MR, Lobato L, Ishak MO, Ishak R, Vallinoto AC 2005. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 371-376.
- Lavanchy D 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17: 107-115.
- Le Blanc I, Grange MP, Delamarre L, Rosenberg AR, Blot V, Pique C, Dokhelar MC 2001. HTLV-1 structural proteins. *Virus Res* 78: 5-16.
- Le Hesran JY, Delaporte E, Gaudebout C, Trebuck A, Schrijvers D, Josse R, Peeters M, Cheringou H, Dupont A, Larouze B 1994. Demographic factors associated with HTLV-1 infection in a Gabonese community. *Int J Epidemiol* 23: 812-817.
- Lee TH, Coligan JE, Sodroski JG, Haseltine WA, Salahuddin SZ, Wong-Staal F, Gallo RC, Essex M 1984. Antigens encoded by the 3'-terminal region of human T-cell leukemia virus: evidence for a functional gene. *Science* 226: 57-61.
- Lee TH, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL 2004. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol* 31: 275-282.
- Legros S, Boxus M, Dewulf JF, Dequiedt F, Kettmann R, Twizere JC 2009. Protein-protein interactions and gene expression regulation in HTLV-1 infected cells. *Front Biosci* 14: 4138-4148.
- Lemey P, Pybus OG, Van Dooren S, Vandamme AM 2005. A Bayesian statistical analysis of human T-cell lymphotropic virus evolutionary rates. *Infect Genet Evol* 5: 291-298.

- Levin MC, Jacobson S 1997. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. *J Neurovirol* 3: 126-140.
- Levine AM 2012. Lymphomas and leukemias due to infectious organisms. *Hematology* 17 Suppl 1: S87-89.
- Lewis MJ, Novoa P, Ishak R, Ishak M, Salemi M, Vandamme AM, Kaplan MH, Hall WW 2000. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *Virology* 271: 142-154.
- Li C, Li X, Lu W 2010. Total chemical synthesis of human T-cell leukemia virus type 1 protease via native chemical ligation. *Biopolymers* 94: 487-494.
- Li M, Green PL 2007. Detection and quantitation of HTLV-1 and HTLV-2 mRNA species by real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 142: 159-168.
- Lima GM, Eustaquio JM, Martins RA, Josahkian JA, Pereira Gde A, Moraes-Souza H, Martins PR 2010. 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. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 421-424.
- Lima LH, Viana MC 2009. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitoria, Espirito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica* 25: 668-676.
- Lima TVR 2006. Caracterização sorológica e detecção molecular do HTLV em amostras e pacientes com distúrbios neurológicos no Estado do Pará, Brasil (1996 - 2005) (Mestrado em Doenças Tropicais) - Universidade Federal do Pará, 101p.
- Lins TB, Soares Ede M, dos Santos FM, Mandacaru PM, Pina T, de Araujo Filho JA 2012. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. *Infez Med* 20: 108-116.

- Liu HF, Vandamme AM, Kazadi K, Carton H, Desmyter J, Goubau P 1994. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Zaire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10: 1135-1142.
- Liu HF, Goubau P, Van Brussel M, Van Laethem K, Chen YC, Desmyter J, Vandamme AM 1996. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *J Gen Virol* 77: 359-368.
- Lopes F, Buchalla CM, Ayres JR 2007. Black and non-Black women and vulnerability to HIV/AIDS in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 41 Suppl 2: 39-46.
- Lopo SS, Oliveira PM, Santana IU, Pena GB, Torrales MB, Mascarenhas RE, Galvao-Castro B, Grassi MF 2012. Evidence of a higher prevalence of HPV infection in HTLV-1-infected women: a cross-sectional study. *Rev Soc Bras Med Trop* 45: 305-308.
- Lu SC, Kao CL, Chin LT, Chen JW, Yang CM, Chang JH, Hsu SC, Chang AC, Chen BH 2001. Seroprevalence and demographic characteristics of HTLV-I among blood donors in Taiwan: 1996-1999. *Int J Hematol* 74: 333-337.
- Lu SC, Chen BH 2003. Seroindeterminate HTLV-1 prevalence and characteristics in blood donors in Taiwan. *Int J Hematol* 77: 412-413.
- Macedo O, Ribeiro-Lima TV, Linhares Ade O, de Moura A, Gomes Mde L, Linhares AC 2004. Human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in a cohort of patients with neurological disorders in Belem, Para, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 46: 13-17.
- Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE 2010. Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet* 32: 176-183.
- Magalhaes T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvao-Castro B, Rios-Grassi MF 2008. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol* 80: 2040-2045.

- Magri MC, Morimoto HK, de Macedo Brigido LF, Rodrigues R, Caterino-de-Araujo A 2010. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV-2 molecular variants identified in Southern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 1327-1331.
- Magri MC, Brigido LF, Rodrigues R, Morimoto HK, Ferreira JL, Caterino-de-Araujo A 2012. Phylogenetic and similarity analysis of HTLV-1 isolates from HIV-coinfected patients from the south and southeast regions of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28: 110-114.
- Mahieux R, Ibrahim F, Mauclore 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 1997. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) strains: identification of a new and distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. *J Virol* 71: 1317-1333.
- Mahieux R, Gessain A 2009. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathol Biol* 57: 161-166.
- Mahieux R, Gessain A 2011. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses* 3: 1074-1090.
- Malik KT, Even J, Karpas A 1988. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of an adult T cell leukaemia virus/human T cell leukaemia virus type I (ATLV/HTLV-I) isolate of Caribbean origin: relationship to other members of the ATL/HTLV-I subgroup. *J Gen Virol* 69: 1695-1710.
- Manel N, Taylor N, Kinet S, Kim FJ, Swainson L, Lavanya M, Battini JL, Sitbon M. 2004. HTLV envelopes and their receptor GLUT1, the ubiquitous glucose transporter: a new vision on HTLV infection? *Front Biosci* 9: 3218-3241
- Manel N, Battini JL, Taylor N, Sitbon M 2005. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene* 24: 6016-6025.
- Manns A, Hisada M, La Grenade L 1999. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 353: 1951-1958.
- Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML 2005. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 625-628.

- Martinez-Nieto O, Isaza-Ruget M, Rangel-Espinosa N, Morales-Reyes OL 2007. Human T-lymphotropic virus (HTLV I/II) seroprevalence amongst blood-donors in a hospital Bogota, Colombia,between 1999 and 2004. *Rev Salud Publica* 9: 253-261.
- Martins RMB, do Nascimento LB, Carneiro MA, Teles SA, Lopes CL, Motta-Castro AR, Otsuki K, Vicente AC 2010. HTLV-1 intrafamilial transmission through three generations in an isolated Afro-Brazilian community. *J Clin Virol* 48: 155-157.
- Martyak LA, Yeganeh M, Saab S 2009. Hepatitis C and lymphoproliferative disorders: from mixed cryoglobulinemia to non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 900-905.
- Matsumoto C, Mitsunaga S, Oguchi T, Mitomi Y, Shimada T, Ichikawa A, Watanabe J, Nishioka K 1990. Detection of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) provirus in an infected cell line and in peripheral mononuclear cells of blood donors by the nested double polymerase chain reaction method: comparison with HTLV-I antibody tests. *J Virol* 64: 5290-5294.
- Matsuoka M 2003. Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 22: 5131-5140.
- Matsuoka M, Jeang KT 2007. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 7: 270-280.
- Matsuzaki T, Ootose H, Hashimoto K, Shibata Y, Arimura K, Osame M 1993. Diseases among men living in human T-lymphotropic virus type I endemic areas in Japan. *Intern Med* 32: 623-628.
- Mauclere P, Afonso PV, Meertens L, Plancoulaine S, Calattini S, Froment A, Van Beveren M, de The G, Quintana-Murci L, Mahieux R, Gessain A 2011. HTLV-2B strains, similar to those found in several Amerindian tribes, are endemic in central African Bakola Pygmies. *J Infect Dis* 203: 1316-1323.
- Menna-Barreto M, Bender AL, Bonatto SL, Freitas LB, Salzano FM, Tsuneto LT, Petzl-Erler ML 2005. Human T-cell lymphotropic virus type II in Guarani Indians, Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 21: 1947-1951.

- Menna-Barreto M, Machado DC 2006. Tuberculous meningoencephalomyelitis and coinfection with HTLV-I + HTLV-II: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 64: 125-127.
- Milagres FA, Duarte MI, Viso AT, Segurado AC 2009. Hepatitis C virus and human T-lymphotropic virus coinfection: epidemiological, clinical, laboratory and histopathological features. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 363-368.
- Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, Ishida T, Washio K, Ueda S, Hashimoto K 1994. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1124-1127.
- Miura T, Yamashita M, Zaninovic V, Cartier L, Takehisa J, Igarashi T, Ido E, Fujiyoshi T, Sonoda S, Tajima K, Hayami M 1997. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *J Mol Evol* 44 Suppl 1: 76-82.
- Miyagi J, Toda T, Uezato H, Ohshima K, Miyakuni T, Takasu N, Masuda M 2002. Detection of Epstein-Barr virus and human T-cell lymphotropic virus type 1 in malignant nodal lymphoma, studied in Okinawa, a subtropical area in Japan. *Int J Hematol* 75: 78-84.
- Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, Nagata K, Hinuma Y 1981. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature* 294: 770-771.
- Moreira ED, Jr., Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, Brites C, Badaro R, Toedter G, Lee H, Harrington W Jr 1993. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 959-963.
- Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EM, Ueda LT, Matsuo T, Stegmann JW, Reiche FV 2005. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Parana, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21: 256-262.

- Mota A, Nunes C, Melo A, Romeo M, Boasorte N, Dourado I, Alcantara LC, Galvão-Castro B 2006. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - Associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Rev Bras Hematol Hemoter* 28: 120-126.
- Mota AC, Van Dooren S, Fernandes FM, Pereira SA, Queiroz AT, Gallazzi VO, Vandamme AM, Galvao-Castro B, Alcantara LC 2007. The close relationship between South African and Latin American HTLV type 1 strains corroborated in a molecular epidemiological study of the HTLV type 1 isolates from a blood donor cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 503-507.
- Mota-Miranda AC, Araujo SP, Dias JP, Colin DD, Kashima S, Covas DT, Tavares-Neto J, Galvao-Castro B, Alcantara LC 2008. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. *J Med Virol* 80: 1966-1971.
- Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N 1996. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 2-7.
- Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, Murphy J, Blattner WA 1996. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int J Epidemiol* 25: 1083-1089.
- Murphy EL 1996. The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 215-219.
- Murphy EL, Wang B, Sacher RA, Fridey J, Smith JW, Nass CC, Newman B, Ownby HE, Garratty G, Hutching ST, Schreiber GB 2004. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg Infect Dis* 10: 109-116.
- Mylonas I, Bruning A, Kainer F, Friese K 2010. HTLV infection and its implication in gynaecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet* 282: 493-501.
- Naderi M, Paryan M, Azadmanesh K, Rafatpanah H, Rezvan H, Mirab Samiee S 2012. Design and development of a quantitative real time PCR assay for monitoring of HTLV-1 provirus in whole blood. *J Clin Virol* 53: 302-307.

- Nam SH, Kidokoro M, Shida H, Hatanaka M 1988. Processing of gag precursor polyprotein of human T-cell leukemia virus type I by virus-encoded protease. *J Virol* 62: 3718-3728.
- Naman R, Klayme S, Naboulsi M, Mokhbat J, Jradi O, Ramia S 2002. HTLV-I and HTLV-II infections in volunteer blood donors and high-risk groups in Lebanon. *J Infect* 45: 29-31.
- Namen-Lopes MS, Martins ML, Drummond PC, Lobato RR, Carneiro-Proietti AB 2009. Lookback study of HTLV-1 and 2 seropositive donors and their recipients in Belo Horizonte, Brazil. *Transfus Med* 19: 180-188.
- Nascimento LB, Carneiro MA, Teles SA, Lopes CL, Reis NR, Silva AM, Motta-Castro AR, Otsuki K, Vicente AC, Martins RM 2009. Prevalence of infection due to HTLV-1 in remnant quilombos in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 657-660.
- Nerurkar VR, Song KJ, Saitou N, Melland RR, Yanagihara R 1993. Interfamilial and intrafamilial genomic diversity and molecular phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type I from Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Virology* 196: 506-513.
- Nicot C, Mulloy JC, Ferrari MG, Johnson JM, Fu K, Fukumoto R, Trovato R, Fullen J, Leonard WJ, Franchini G 2001. HTLV-1 p12(I) protein enhances STAT5 activation and decreases the interleukin-2 requirement for proliferation of primary human peripheral blood mononuclear cells. *Blood* 98: 823-829.
- Nicot C, Harrod RL, Ciminale V, Franchini G 2005. Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. *Oncogene* 24: 6026-6034.
- Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Martins ML, Nassif G, Serufo JC, Lambertucci JR 2007. Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. *Intervirology* 50: 316-318.
- Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Da Silva Z, Aaby P, Koivula T, Andersson S 2008. Increased prevalence of HTLV-1 in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 607-610.

- Norrgren HR, Bamba S, da Silva Z, Aaby P, Koivula T, Andersson S 2010. Higher mortality in HIV-2/HTLV-1 co-infected patients with pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa, compared to HIV-2-positive HTLV-1-negative patients. *Int J Infect Dis*.14: e142-147.
- Novoa P, Penalva de Oliveira AC, Posada Vergara MP, da Silva Duarte AJ, Casseb J 2007. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus type 2 (HTLV-II) from people living in urban areas of Sao Paulo city: evidence of multiple subtypes circulation. *J Med Virol* 79: 182-187.
- Nunes CL, Andrade T, Galvao-Castro B, Bastos FI, Reingold A 2007. Assessing risk behaviors and prevalence of sexually transmitted and blood-borne infections among female crack cocaine users in Salvador--Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 11: 561-566.
- Ohtsuki Y, Akagi T, Takahashi K, Miyoshi I 1982. Ultrastructural study on type C virus particles in a human cord T-cell line established by co-cultivation with adult T-cell leukemia cells. *Arch Virol* 73: 69-73.
- Olaleye OD, Ekweozor CC, Li ZL, Opala IE, Sheng Z, Onyemenem TN, Rasheed S 1996. Human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in patients with leukaemia/lymphoma and in subjects with sexually transmitted diseases in Nigeria. *Arch Virol* 141: 345-355.
- Olbrich Neto J, Meira DA 2004. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, siphylis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - Sao Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 28-32.
- Oliveira e Silva H, Goncalves ML 2012. Prevalence of HIV infection in tuberculosis patients treated at primary health care clinics in the city of Fortaleza, Brazil. *J Bras Pneumol* 38: 382-385.
- Oliveira SR, Avelino MM 2006. Soroprevalência do vírus linfotrópico humano tipo I entre gestante em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 28:467-482.
- Orland JR, Engstrom J, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, Garratty G, Newman B, Smith D, Wang B, Loughlin K, Murphy EL 2003. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 61: 1588-1594.

- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M 1986. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 1031-1032.
- Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W, Jr 1997. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1: 31-35.
- Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C 2011. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 Suppl 3: 208-211.
- Penna G, Pinto LF, Soranz D, Glatt R 2009. High Incidence of Diseases Endemic to the Amazon Region of Brazil, 2001–2006. *Emerg Infect Dis* 15: 626-632.
- Pereira CC, Machado CJ, Rodrigues Rdo N 2007. Profiles of multiple causes of death related to HIV/AIDS in the cities of Sao Paulo and Santos, Brazil, 2001. *Cad Saude Publica* 23: 645-655.
- Perrechi MC, Ribeiro SA 2011. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* 37: 783-790.
- Perret JL, Moussavou-Kombila JB, Delaporte E, Minko-Mi-Etoua D, Pemba LF, Boguikouma JB, Nzenze JR, Deparis X, Larouze B 2003. Prevalence of hepatitis B and C virus, HTLV-1 and HIV in type B lymphoproliferative syndromes in Gabon. *Bull Soc Pathol Exot* 96: 275-278.
- Peters AA, Coulthart MB, Oger JJ, Waters DJ, Crandall KA, Baumgartner AA, Ward RH, Dekaban GA 2000. HTLV type I/II in British Columbia Amerindians: a seroprevalence study and sequence characterization of an HTLV type IIa isolate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16: 883-892.
- Pimenta FC, Kashima Haddad S, de Medeiros Filho JG, Costa MJ, Diniz MF, Fernandes MP, de Araujo LB, Pombo-de-Oliveira MS 2008. Prevalence ratio of HTLV-1 in nursing mothers from the state of Paraiba, Northeastern Brazil. *J Hum Lact* 24: 289-292.
- Pinto MT, Rodrigues ES, Malta TM, Azevedo R, Takayanagui OM, Valente VB, Ubiali EM, Covas DT, Kashima S 2012. HTLV-1/2 seroprevalence and coinfection rate

- in Brazilian first-time blood donors: an 11-year follow-up. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 54: 123-129.
- Pique C, Pham D, Tursz T, Dokhelar MC 1992. Human T-cell leukemia virus type I envelope protein maturation process: requirements for syncytium formation. *J Virol* 66: 906-913.
- Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, Glesby MJ 2011. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J Clin Virol* 51: 54-58.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7415-7419.
- Poiesz BJ, Dube D, Dube S, Love J, Papsidero L, Uner A, Hutchinson R 2000. HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 342: 930-936.
- Poiesz BJ, Poiesz MJ, Choi D 2003. The human T-cell lymphoma/leukemia viruses. *Cancer Invest* 21: 253-277.
- Polizzotto MN, Wood EM, Ingham H, Keller AJ 2008. Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection: the Australian experience 2000 through 2006. *Transfusion* 48: 55-63.
- Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LM, Bonasser F, Duarte AJ, Penalva de Oliveira AC, Casseb J. 2006. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in Sao Paulo, Brazil: presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 48: 207-210.
- Prado TN, Caus AL, Marques M, Maciel EL, Golub JE, Miranda AE 2011. Epidemiological profile of adult patients with tuberculosis and AIDS in the state of Espirito Santo, Brazil: cross-referencing tuberculosis and AIDS databases. *J Bras Pneumol* 37: 93-99.

- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL 2005. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 24: 6058-6068.
- Quispe NC, Feria EB, Santos-Fortuna Ede L, Caterino-de-Araujo A 2009. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 51: 25-29.
- Rabahi MF, Rodrigues AB, Queiroz de Mello F, de Almeida Netto JC, Kritski AL 2002. Noncompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis* 6: 63-73.
- Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghadam F, Bidkhorri HR, Shamsian SK, Ahmadi S, Sohbandi L, Azarpazhooh MR, Rezaee SA, Farid R, Bazarbachi A 2011. High prevalence of HTLV-I infection in Mashhad, Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *J Clin Virol* 52: 172-176.
- Ragin C, Edwards R, Heron DE, Kuo J, Wentzel E, Gollin SM, Taioli E 2008. Prevalence of cancer-associated viral infections in healthy afro-Caribbean populations: a review of the literature. *Cancer Invest* 26: 936-947.
- Rai RR, Mathur A, Mathur D, Udawat HP, Nepalia S, Nijhawan S 2007. Prevalence of occult hepatitis B & C in HIV patients infected through sexual transmission. *Trop Gastroenterol* 28: 19-23.
- Ramos JM, Toro C, Reyes F, Amor A, Gutierrez F 2011a. Seroprevalence of HIV-1, HBV, HTLV-1 and *Treponema pallidum* among pregnant women in a rural hospital in Southern Ethiopia. *J Clin Virol* 51: 83-85.
- Ramos JM, Milla A, Trevino A, Sanchez V, Robledano C, Soriano V, Gutierrez F 2011b. Seroprevalence of HTLV infection among immigrant pregnant women in the Mediterranean coast of Spain. *J Clin Virol* 51: 192-194.
- Ratner L, Philpott T, Trowbridge DB 1991. Nucleotide sequence analysis of isolates of human T-lymphotropic virus type 1 of diverse geographical origins. *AIDS Res Hum Retroviruses* 7: 923-941.
- Regis C, Oliveira A, Brites C 2009. Onset of opportunistic infections in patients co-infected by HTLV-1 and HIV-1, with high CD4⁺ cells count. *Braz J Infect Dis* 13: 311-313.

- Renner JD, Laurino JP, Menna-Barreto M, Schmitt VM 2006. Molecular evidence of HTLV-II subtype B among an urban population living in South Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 301-306.
- Ribeiro MA, Proietti FA, Martins ML, Januario JN, Ladeira RV, Oliveira Mde F, Carneiro-Proietti AB 2010. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 27: 330-337.
- Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, Rudge P, Dalglish AG 1990. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 64: 5682-5687.
- Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS 1985. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2: 1247-1248.
- Román GC, Osame M 1988. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1: 651.
- Roucoux DF, Murphy EL 2004. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev* 6: 144-154.
- Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, Newman B, Lee TH, Chafets DM, Murphy EL 2005. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis* 191: 1490-1497.
- Salemi M, Cattaneo E, Casoli C, Bertazzoni U 1995. Identification of IIa and IIb molecular subtypes of human T-cell lymphotropic virus type II among Italian injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8: 516-520.
- Salemi M, Vandamme AM, Guano F, Gradozzi C, Cattaneo E, Casoli C, Bertazzoni U 1996. Complete nucleotide sequence of the Italian human T-cell lymphotropic virus type II isolate Gu and phylogenetic identification of a possible origin of South European epidemics. *J Gen Virol* 77: 1193-1201.
- Salemi M, Van Dooren S, Audenaert E, Delaporte E, Goubau P, Desmyter J, Vandamme AM 1998. Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closest relatives among African STL V-I strains. *Virology* 246: 277-287.

- Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF 2003. The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 13: 111-116.
- Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y 2003. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 7: 132-137.
- Santos FLN, Lima FWM 2005. Epidemiology, physiopathogenesis and laboratorial diagnosis of the HTLV-I infection. *J Bras Patol Med Lab* 41:105-16.
- Santos EL, Tamegao-Lopes B, Machado LF, Ishak Mde O, Ishak R, Lemos JA, Vallinoto AC 2009. Molecular characterization of HTLV-1/2 among blood donors in Belem, State of Para: first description of HTLV-2b subtype in the Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 271-276.
- Santos EM, Silva MT, Lima MA 2013. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a HIV/HTLV co-infected patient. *J Neurol Sci* 325: 174-175.
- Santos LC, Bousquet Hde M, Pereira AM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A 2010. A high prevalence of resistance in new tuberculosis cases of midwestern Brazil. *Infect Genet Evol* 10: 1052-1057.
- Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K 2012. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 84: 327-335.
- Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M 2006. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 720-725.
- Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M 2011. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog* 7: e1001274.
- Scapellato PG, Bottaro EG, Seoane MB, Rodriguez Brieschke MT, Scapellato JL, Dato A, Vidal GI 2004. Clinical, epidemiological and immunological study of patients coinfecting with HIV and HTLV-1. *Medicina (B Aires)* 64: 413-418.

- Schechter M, Moulton LH, Harrison LH 1997. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfectd with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15: 308-311.
- Segurado AA, Biasutti C, Zeigler R, Rodrigues C, Damas CD, Jorge ML, Marchiori PE 2002. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from Sao Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 329-333.
- Seiki M, Hattori S, Yoshida M 1982. Human adult T-cell leukemia virus: molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 6899-6902.
- Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M 1983. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 3618-3622.
- Selig L, Guedes R, Kritski A, Spector N, Lapa e Silva JR, Braga JU, Trajman A 2009. Uses of tuberculosis mortality surveillance to identify programme errors and improve database reporting. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 982 – 988.
- Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJ, Ventura AM, Moraes-Pinto MI, Succi RC 2012. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 45(4):453-456.
- Sertoz R, Turhan A, Bozkurt H, Samlioglu P, Degirmenci A, Aydinok Y, Erensoy S 2010. Investigation of anti-HTLV I/II seroprevalence in healthy blood donors in Izmir region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 44: 579-584.
- Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, Yanagihara R, Poiesz BJ 1992. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol* 66: 2556-2563.
- Shimotohno K, Takahashi Y, Shimizu N, Gojobori T, Golde DW, Chen IS, Miwa M, Sugimura T 1985. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 3101-3105.

- Shimoyama M 1991. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 79: 428-437.
- Shindo N, Alcantara LC, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Teva A, Pellegrini M, Brito I, Vandamme AM, Galvao-Castro B 2002. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 71-77.
- Silic-Benussi M, Cavallari I, Zorzan T, Rossi E, Hiraragi H, Rosato A, Horie K, Saggioro D, Lairmore MD, Willems L, Chieco-Bianchi L, D'Agostino DM, Ciminale V 2004. Suppression of tumor growth and cell proliferation by p13II, a mitochondrial protein of human T cell leukemia virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6629-6634.
- Silic-Benussi M, Biasiotto R, Andresen V, Franchini G, D'Agostino DM, Ciminale V 2010. HTLV-1 p13, a small protein with a busy agenda. *Mol Aspects Med* 31: 350-358.
- Silva AF, Almeida C, Martins HC, Coutinho R, Leitao E, Silva R, Paixao MT, Padua E 2005. Prevalence and molecular characterization of human T cell leukemia virus type 2 in a group of intravenous drug users coinfecting with HIV type 1 in Portugal. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21: 249-255.
- Silva EA, Otsuki K, Leite AC, Alamy AH, Sa-Carvalho D, Vicente AC 2002. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol* 66: 253-257.
- Simon D, Beria JU, Tietzmann DC, Carli R, Stein AT, Lunge VR 2010. Prevalence of HIV-1 subtypes in patients of an urban center in Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 44: 1094-1101.
- Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN/Ministério da Saúde. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.
- Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN/Ministério da Saúde 2012. Série histórica da Taxa de Incidência de Tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano de diagnóstico (1990 a 2011).

Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incidencia_tb_1990_2009_21_03_2011.pdf. Acesso em 15 de agosto de 2012.

- Slattery JP, Franchini G, Gessain A 1999. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res* 9: 525-540.
- Smikle MF, Heslop O, Vickers I, Dowe G, Deer D, Sue-Ho R, Denbow CE, St CMO, Bain B, Barton EN 2003. A serosurvey of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human T lymphotropic virus type-1 and syphilis in HIV-1-infected patients in Jamaica. *West Indian Med J* 52: 14-17.
- Smith MR, Greene WC 1991. Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 87: 761-766.
- Sonoda S, Li HC, Tajima K 2011. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. *Cancer Sci* 102: 295-301.
- Soriano V, Vallejo A, Gutierrez M, Tuset C, Cilla G, Martinez-Zapico R, Dronda F, Caballero E, Calderon E, Aguilera A, Martin AM, Llibre J, del Romero J, Ortiz de Lejarazu R, Ulloa F, Eiros J, Gonzalez-Lahoz J 1996. Epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection in Spain. HTLV Spanish Study Group. *Eur J Epidemiol* 12: 625-629.
- Souza DHR, Carneiro MAS, Teles SA, Martins RMB, França DDS, Matos MA, Kozlowski AG, Caetano KAAC 2012. Caracterização Sorológica e Molecular da Infecção pelo HTLV-1 em Profissionais do Sexo em Goiânia-GO (Mestrado em Medicina Tropical; Microbiologia). Disponível em: <http://www.sbpnet.org.br/livro/63ra/conpeex/mestrado/trabalhos-mestrado/mestrado-dulce-helena.pdf>. Acesso em 20 de janeiro de 2013.
- Souza GF, Magalhães SMM, Costa CMC, Rocha Filho FD, Mota, RMS 2003. Seroprevalence and immunophenotypic profile of T lymphocyte cells in human T lymphotropic virus seropositive individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter* 25:1 33-38.
- Souza VG, Martins ML, Carneiro-Proietti AB, Januario JN, Ladeira RV, Silva CM, Pires C, Gomes SC, Martins Cde S, Mochel EG 2012. High prevalence of

- HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in Sao Luis, state of Maranhao, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 45: 159-162.
- Spalton DJ, Nicholson F 1991. HTLV-I infection in human disease. *Br J Ophthalmol* 75: 174-175.
- Stienlauf S, Yahalom V, Schwartz E, Shinar E, Segal G, Sidi Y 2009. Epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in blood donors, Israel. *Emerg Infect Dis* 15: 1116-1118.
- Suarez PG 2007. Association between HTLV-1 infection and pulmonary tuberculosis: another challenge for National Tuberculosis Programs? *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 1048.
- Switzer WM, Pieniazek D, Swanson P, Samdal HH, Soriano V, Khabbaz RF, Kaplan JE, Lal RB, Heneine W 1995. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. *J Virol* 69: 621-632.
- Switzer WM, Salemi M, Qari SH, Jia H, Gray RR, Katzourakis A, Marriott SJ, Pryor KN, Wolfe ND, Burke DS, Folks TM, Heneine W 2009. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4. *Retrovirology* 6: 9.
- Takatsuki K 1989. Adult T-cell leukemia (ATL). *Gan To Kagaku Ryoho* 16: 880-885.
- Takatsuki K 2005. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2: 16.
- Takemoto S, Matsuoka M, Yamaguchi K, Takatsuki K 1994. A novel diagnostic method of adult T-cell leukemia: monoclonal integration of human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA detected by inverse polymerase chain reaction. *Blood* 84: 3080-3085.
- Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K, Murata M, Sagara Y, Kashiwagi S, Hayashi J 2007. Antibody to the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) envelope protein Gp46 in patients co-infected with HCV and HTLV-1. *Am J Trop Med Hyg* 77: 192-196.
- Tamim H, Musharrafieh U, Ramia S, Almawi WY, Al-Jisr T, Ayoub T, Nabulsi-Majzoub M, Kazma H, Baz EK 2004. Is seroprevalence of HTLV-I/II among blood donors in Lebanon relevant? *Am J Infect Control* 32: 220-223.

- Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S 2007. MEGA 4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) Software Version 4.0. *Mol Biol Evol* 24: 1596-1599.
- Taylor GP, Bodeus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, Padua E, Andersson S, Goubau P, Chieco-Bianchi L, Soriano V, Coste J, Ades AE, Weber JN 2005. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38: 104-109.
- Taylor GP 2007. Molecular aspects of HTLV-I infection and adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol* 60: 1392-1396.
- Thomas A, Perzova R, Abbott L, Benz P, Poiesz MJ, Dube S, Loughran T, Ferrer J, Sheremata W, Glaser J, Leon-Ponte M, Poiesz BJ 2010. LGL leukemia and HTLV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 33-40.
- Thompson JD, Gibson TJ, Plewniak F, Jeanmougin F, Higgins DG 1997. The Clustal_X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. *Nucleic Acids Res* 25:4876-82
- Thorstensson R, Albert J, Andersson S 2002. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion* 42: 780-791.
- Travassos AG, Brites C, Netto EM, Fernandes Sde A, Rutherford GW, Queiroz CM 2012. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. *Braz J Infect Dis* 16: 581-585.
- Treviño A, Soriano V 2010. Current situation of human immunodeficiency virus type 2 and Human T lymphotropic virus in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28: 442-445.
- Treviño A, Benito R, Caballero E, Ramos JM, Parra P, Roc L, Eiros JM, Aguilera A, Garcia J, Cifuentes C, Marcaida G, Rodriguez C, Trigo M, Arroyo LA, de Mendoza C, de Lejarazu RO, Soriano V 2011. HTLV infection among foreign pregnant women living in Spain. *J Clin Virol* 52: 119-122.
- Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Parra P, Eiros JM, Hernandez A, Calderon E, Rodriguez M, Soriano V 2012. Trends in the prevalence and distribution of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Spain. *Virol J* 9: 71.

- Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, Jr., O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T 2009. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27: 453-459.
- Tuke PW, Luton P, Garson JA 1992. Differential diagnosis of HTLV-I and HTLV-II infections by restriction enzyme analysis of 'nested' PCR products. *J Virol Methods* 40: 163-173.
- Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, Zipeto D, Lisa A, Casoli C, Bertazzoni U 2006. Coinfection with HIV-1 and human T-Cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 100-106.
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H 1977. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50: 481-492.
- Vallinoto AC, Azevedo VN, Santos DE, Caniceiro S, Mesquita FC, Hall WW, Ishak MO, Ishak R 1998. Serological evidence of HTLV-I and HTLV-II coinfections in HIV-1 positive patients in Belem, state of Para, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93: 407-409.
- Vallinoto AC, Ishak MO, Azevedo VN, Vicente AC, Otsuki K, Hall WW, Ishak R 2002. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. *Hum Biol* 74: 633-644.
- Vallinoto AC, Muto NA, Pontes GS, Machado LF, Azevedo VN, dos Santos SE, Ribeiro-dos-Santos AK, Ishak MO, Ishak R 2004. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. *J Infect Dis* 57: 156-159.
- Vallinoto AC, Pontes GS, Muto NA, Lopes IG, Machado LF, Azevedo VN, Carvalhaes FA, Santos SE, Guerreiro JF, Ishak MO, Ishak R 2006. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajo Island (Para, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 103-105.

- Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, Ellerbrok H, Grassmann R, Hagelberg E, Desmyter J, Vandamme AM 1998. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] in Latin America. *J Gen Virol* 79: 2695-2708.
- Van Dooren, SJA 2005. Molecular investigation of the evolutionary history and diversity of primate Tlymphotropic virus types 1 and 3 (Tese). Disponível em: <https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/130003/1/thesisSVDfinalprintversioncomplete.pdf>. Acesso em 27 de junho de 2011.
- van Tienen C, van der Loeff MF, Peterson I, Cotten M, Holmgren B, Andersson S, Vincent T, Sarge-Njie R, Rowland-Jones S, Jaye A, Aaby P, Whittle H 2010. HTLV-1 in rural Guinea-Bissau: prevalence, incidence and a continued association with HIV between 1990 and 2007. *Retrovirology* 7: 50.
- van Tienen C, Jakobsen M, Schim van der Loeff M 2012. Stopping breastfeeding to prevent vertical transmission of HTLV-1 in resource-poor settings: beneficial or harmful? *Arch Gynecol Obstet* 286: 255-256.
- Vandamme AM, Liu HF, Goubau P, Desmyter J 1994. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology* 202: 212-223.
- Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, Van Laethem K, Van Ranst M, Michels L, Desmyter J, Goubau P 1998. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol* 72: 4327-4340.
- Veit APT, Mella, EAC, Mella Junior SE 2006. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV I/II) em indivíduos doadores de sangue do hemocentro da cidade de Maringá-Pr. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar* 10:3 123-126.
- Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E 2007a. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 7: 266-281.
- Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, Vanham G, Seas C, Gotuzzo E 2007b. HTLV-1 infection is frequent among out-patients

- with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 1066-1072.
- Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E 2008. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* 136: 1076-1083.
- Vickers IE, Brathwaite AR, Levy M, Figueroa JP 2006. Seroprevalence of sexually transmitted infections among accepted and deferred blood donors in Jamaica. *West Indian Med J* 55: 89-94.
- Villarinho L, Bezerra I, Lacerda R, Latorre Md Mdo R, Paiva V, Stall R, Hearst N. 2002. Vulnerability to HIV and AIDS of short route truck drivers, Brazil. *Rev Saude Publica* 36: 61-67.
- Vogt VM 1997. Retroviral Virions and Genomes. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Wang Y, Li X, Song A, Zhang C, Chen Y, Chen C, Lin Y, Shun L, Li L, Liu Y, Yang J, Yang B, Tang Q, Harrison TJ 2005. Prevalence and partial sequence analysis of human T cell lymphotropic virus type I in China. *J Med Virol* 76: 613-618.
- Watanabe KK, Williams AE, Schreiber GB, Ownby HE 2000. Infectious disease markers in young blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 40: 954-960.
- Watanabe T 2011. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 94: 430-434.
- Wattel E, Cavrois M, Gessain A, Wain-Hobson S 1996. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1: 92-99.
- Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, Mueller NE 1994. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer* 56: 337-340.
- Wignall FS, Hyams KC, Phillips IA, Escamilla J, Tejada A, Li O, Lopez F, Chauca G, Sanchez S, Roberts CR 1992. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I in Peruvian prostitutes. *J Med Virol* 38: 44-48.

- Wilks R, Hanchard B, Morgan O, Williams E, Cranston B, Smith ML, Rodgers-Johnson P, Manns A 1996. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Cancer* 65: 272-273.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro JN, Prosser AT, Lebreton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birx DL, Folks TM, Burke DS, Switzer WM 2005. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 7994-7999.
- Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, Brandao AB, Falavigna M, Fuchs FD 2010. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS One* 5: e10494.
- World Health Organization 1989. Virus Diseases: Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. *Wkly Epidemiol* 49: 382-383.
- World Health Organization 2009. Screening donated blood for transmission transmissible infections: recommendations. Disponível em: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf>. Acesso em: 08 de janeiro de 2013.
- World Health Organization 2012. Global Tuberculosis Report. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html. Acesso em 18 de outubro de 2012.
- Yamashita M, Veronesi R, Menna-Barreto M, Harrington WJ, Jr., Sampo C, Brites C, Badaro R, Andrade-Filho AS, Hayami M 1999. Molecular epidemiology of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) Brazil: the predominant HTLV-1s in South America differ from HTLV-1s of Japan and Africa, as well as those of Japanese immigrants and their relatives in Brazil. *Virology* 261: 59-69.
- Yamaguchi K, Watanabe T 2002. Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 76 Suppl 2: 240-245.
- Yao F, Seed C, Farrugia A, Morgan D, Cordner S, Wood D, Zheng MH 2007. The risk of HIV, HBV, HCV and HTLV infection among musculoskeletal tissue donors in Australia. *Am J Transplant* 7: 2723-2726.

- Yasunaga J, Matsuoka M 2007. Leukaemogenic mechanism of human T-cell leukaemia virus type I. *Rev Med Virol* 17: 301-311.
- Yasunaga J, Matsuoka M 2011. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol* 94: 435-442.
- Ydy RR, Ferreira D, Souto FJ, Fontes CJ 2009. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) infection among puerperae in Cuiaba, Mato Grosso, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 28-32.
- Yodoi J, Maeda M 2011. Discovery of ATL: an odyssey in retrospect. *Int J Hematol* 94: 423-428.
- Younis I, Khair L, Dundr M, Lairmore MD, Franchini G, Green PL 2004. Repression of human T-cell leukemia virus type 1 and type 2 replication by a viral mRNA-encoded posttranscriptional regulator. *J Virol* 78: 11077-11083.
- Younis I, Green PL 2005. The human T-cell leukemia virus Rex protein. *Front Biosci* 10: 431-445.
- Zehender G, Colasante C, De Maddalena C, Bernini F, Savasi V, Persico T, Merli S, Ridolfo A, Santambrogio S, Moroni M, Galli M 2004. High prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in immigrant male-to-female transsexual sex workers with HIV-1 infection. *J Med Virol* 74: 207-215.
- Zehender G, Ebranati E, Bernini F, De Maddalena C, Giambelli C, Collins J, Valverde A, Montin Z, Galli M 2007. Phylogeny of human T cell lymphotropic virus type 1 in Peru: a high degree of evolutionary relatedness with South African isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 1146-1149.
- Zhao T, Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis 2012. *Front Microbiol* 3: 247.
- Zunt JR, Tapia K, Thiede H, Lee R, Hagan H 2006. HTLV-2 infection in injection drug users in King County, Washington. *Scand J Infect Dis* 38: 654-663.