



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA (IPTSP)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA (PPGMTSP)

THAÍS AUGUSTO MARINHO

**PREVALÊNCIA GLOBAL E EM GOIÁS DAS INFECÇÕES
PELOS VÍRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS 1 E 2 EM
IMIGRANTES E REFUGIADOS**

GOIÂNIA
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES
E DISSERTAÇÕES 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), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), 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.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

THAÍS AUGUSTO MARINHO

3. Título do trabalho

Prevalência global e em Goiás das infecções pelos vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 em imigrantes e refugiados

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Thaís Augusto Marinho, Usuário Externo**, em 21/11/2024, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Regina Maria Bringel Martins, Usuário Externo**, em 21/11/2024, às 18:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4511481** e o código CRC **EB454954**.

THAÍS AUGUSTO MARINHO

**Prevalência global e em Goiás das infecções pelos vírus
linfotrópicos T humanos 1 e 2 em imigrantes e refugiados**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP), do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.
Área de concentração: Ciências Básicas e Aplicadas em Doenças Infetoparasitárias e Saúde Pública: Microbiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Bringel Martins

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

GOIÂNIA
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Marinho, Thaís Augusto

Prevalência global e em Goiás das infecções pelos vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 em imigrantes e refugiados [manuscrito] / Thaís Augusto Marinho. - 2024.

xvii, 200 f.: il.

Orientador: Prof. Regina Maria Bringel Martins; co-orientador Megmar Aparecida dos Santos Carneiro.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2024.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, mapas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. HTLV-1/2. 2. imigrante. 3. refugiado. 4. prevalência. 5. revisão sistemática. I. Martins, Regina Maria Bringel, orient. II. Título.

CDU 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE THAÍS AUGUSTO MARINHO - Aos dez dias do mês de abril do ano de 2024 (10/04/2024), às 08h30min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profas. Dras. **REGINA MARIA BRINGEL MARTINS** (IPTSP/UFG), **NARA RÚBIA DE FREITAS** (FEN/UFG), **SHEILA ARAÚJO TELES** (FEN/UFG), **LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO** (SMS-Goiânia) e **ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO** (UFMS) para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada por Webconferência, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: “**Prevalência global e em Goiás das infecções pelos vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 em imigrantes e refugiados**” em nível de DOUTORADO, área de concentração em: **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: MICROBIOLOGIA**, de autoria de **THAÍS AUGUSTO MARINHO** - discente do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora Profa. Dra. **REGINA MARIA BRINGEL MARTINS**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra, a seguir, foi concedida à autora da tese que, em 30 minutos, procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1481/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata Aprovada ou Reprovada:

Banca Examinadora	Aprovada / Reprovada
Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins	Aprovada
Profa. Dra. Nara Rúbia de Freitas	Aprovada
Profa. Dra. Sheila Araújo Teles	Aprovada
Profa. Dra. Laura Branquinho do Nascimento	Aprovada
Profa. Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aprovada

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **Habilitada**, cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **DOUTORA EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: MICROBIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 12 h 10 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, **HELOÍSA DE SOUSA VIEIRA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Regina Maria Bringel Martins, Usuário Externo**, em 10/04/2024, às 14:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sheila Araujo Teles, Professora do Magistério Superior**, em 10/04/2024, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura Branquinho do Nascimento, Usuário Externo**, em 10/04/2024, às 22:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nara Rubia De Freitas, Enfermeiro**, em 10/04/2024, às 23:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Rita Coimbra Motta de Castro, Usuário Externo**, em 12/04/2024, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4474204** e o código CRC **07CB138A**.

Referência: Processo nº 23070.015973/2024-09

SEI nº 4474204

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Pedro Marinho de Araújo Neto e Sandra Augusto Garcia Araújo, que sempre me ensinaram o valor do estudo. As minhas irmãs Tássia Augusto Marinho e Tamiris Augusto Marinho, por me apoiarem e inspirarem. Ao meu esposo Vicente Franco Braga e minhas filhas Rafaela Marinho Franco e Helena Marinho Franco, por preencherem minha vida de amor e alegria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, inteligência suprema do Universo e causa primária de todas as coisas, e à espiritualidade que me guia por me orientar e fortalecer durante o doutorado.

Aos meus pais, irmãs, sobrinhas, esposo e filhas, por todo o apoio e incentivo. Juntos seguimos experimentando os maiores desafios da vida e o amor mais pleno do Universo.

À minha orientadora, Professora Dr^a Regina Maria Bringel Martins, por me orientar com profissionalismo e amorosidade no auge da maturidade da carreira acadêmica, e perseverança para encerrar esse ciclo em caráter voluntário e com tamanha generosidade.

À coorientadora Professora Dr^a Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, pelo carinho, respeito e parceria no doutorado.

Aos colegas do Laboratório de Virologia Molecular e Sorologia Viral, pela parceria de trabalho: Ágabo Silva, Michele Okita, Brunna Oliveira, Bruno Diniz, Renata Aquino, Marcos Pontes e Aline Morais.

À Professora Dr^a Karlla Antonieta Amorim Caetano, por permitir a minha participação no projeto de pesquisa com a população imigrante e refugiada e me acolher na equipe de pesquisa de campo.

Aos membros do grupo de pesquisa NECAIH, em especial: Grazielle, Thaynara, Carla, Winny, Larissa, Kamila, Davi e Gabriel, pela parceria de trabalho.

Às Dr(as). Márcia Alves Dias de Matos, Sheila Araújo Teles e Laura Branquinho do Nascimento, pelas contribuições no Exame de Qualificação;

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP) e a Universidade Federal de Goiás (UFG), pela oportunidade de cursar o doutorado em um programa de excelente qualidade.

À Secretaria Estadual de Saúde de Goiás, Secretarias Municipais de Goiânia, Aparecida de Goiânia e Anápolis, bem como o CNPq, FAPEG, Aliança Francesa e lideranças religiosas, pela parceria e subsídios para realização e execução deste estudo;

Ao IFG, pela oportunidade da licença para capacitação, e aos coordenadores, docentes e servidores da instituição, pelo respeito durante o doutorado.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	ix
SUMÁRIO	x
QUADROS, TABELAS, FIGURAS, APÊNDICES E ANEXOS.....	xi
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1.0. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
2.0. JUSTIFICATIVA.....	1
3.0. OBJETIVOS	3
4.0. MÉTODOS (OPCIONAL).....	4
5.0. RESULTADOS	5
ARTIGO 1.....	6
ARTIGO 2.....	27
6.0. DISCUSSÃO.....	73
7.0. CONCLUSÕES.....	81
8.0. RECOMENDAÇÕES	82
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICES.....	156
ANEXOS.....	172

QUADROS, TABELAS, FIGURAS, APÊNDICES E ANEXOS

Anexo 1 – Bula kit commercial de sorologia ELISA: Murex HTLV I + II.....	172
Anexo 2 – Bula kit comercial confirmatório: INNO-LIA HTLV I/II Score, Fujirebio..	180
Anexo 3 – Bula kit commercial de sorologia ELISA: Murex HTLV I + II.....	191
Anexo 4 - Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population (Artigo publicado em 2023).....	199
Anexo 5 - The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees—A Systematic Review and Meta-Analysis (Artigo publicado em 2024) 200	
Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Adulto.....	156
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pais/responsáveis de crianças e adolescentes.....	160
Apêndice 3 – Instrumento de coleta de dados	164
Figura 1 – Árvore filogenética pelo método neighbor joining (PAUP v4.0) de vírus linfotrópicos T de primatas (PTLV).....	3
Figura 2 – Representação esquemática da partícula do HTLV-1 (modificada).....	4
Figura 3 – Representação esquemática do genoma, transcritos e proteínas do HTLV-1 e 2 (modificada).	5
Figura 4 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HTLV-1/2 (modificada).	11
Figura 5 - Classificação dos subtipos/genótipos e subgrupos do HTLV- 1/2 (modificada).	13
Figura 6 – Distribuição geográfica dos sete principais genótipos do HTLV-1 (a-g) e dos seis subgrupos do HTLV-1a, além das vias de propagação do vírus por meio de migrações de indivíduos infectados (modificada).....	16
Figura 7 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos.....	21
Figura 8 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios moleculares.	22
Figura 9 – (a) Distribuição global da soroprevalência do HTLV-1 na população geral. (b) Distribuição global da soroprevalência do HTLV-1 em doadores de sangue (modificada).	31
Figura 10 – Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de Unidades Federativas brasileiras.	35
Quadro 1 – Proteínas codificadas pela região pX.....	7
Quadro 2 – Principais abordagens terapêuticas para as diferentes formas clínicas da ATL	28
Quadro 3 – Frequência da infecção pelo HTLV-1/2 em migrantes internacionais de acordo com o delineamento e país do estudo, região de origem, local e ano da coleta, número amostral, sexo, idade e métodos diagnósticos.	41

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ATF/CREB	<i>Activating transcription factors/cAMP response element binding protein</i> (Fatores de ativação de transcrição/proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc)
ATL	<i>Adult T-cell leukemia-lymphoma</i> (Leucemia de células T do adulto)
bZIP	<i>Basic leucine zipper</i> (Fator de zíper de leucina básico)
CA	Capsídeo
CadÚnico	Cadastro Único para Programa Sociais
CBP/p300	<i>Acetyltransferase</i> (acetiltransferase)
CREB-2	<i>cAMP response element binding protein-2</i> (Proteína-2 de ligação ao elemento de resposta ao AMPc)
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio imunoenzimático)
Foxp3	<i>Transcription factor Forkhead box-p3</i> (Fator de transcrição de <i>Forkhead box-p3</i>)
GLUT-1	<i>Glucose transporter 1</i> (Transportador de glicose 1)
HAM/TSP	<i>HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical spastic paraparesis</i> (Mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical)
HSPGs	<i>Heparan Sulfate Proteoglycans</i> (Proteoglicanos de superfície heparan-sulfato)
HTLV	<i>Human T-lymphotropic virus</i> (Vírus T-linfotrópico humano)
IN	Integrase
IST	Infecção sexualmente transmissível
Kb	Kilobase
KDa	Kilodaltons
LIA	<i>Line immunoassay</i> (Imunoensaio de linha)
LTR	<i>Long Terminal Repeats</i> (Sequências terminais repetidas longas)
MA	Matriz
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Complexo principal de histocompatibilidade)
NC	Nucleoproteína
NF-kB	<i>Nuclear factor-kappa B</i> (Fator nuclear <i>kappa B</i>)
NRP-1	<i>Neuropilin-1</i> (Neuropilina 1)
ORFs	<i>Open Reading Frame</i> (Região de leitura aberta)

Pb	Pares de base
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em cadeia pela polimerase)
PDZ	<i>Post-synaptic density protein</i> (Proteína de densidade pós-sináptica)
RFPL	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (Análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição)
PUDI	Pessoas que usam drogas injetáveis
PTLV	<i>Primate T-lymphotropic virus</i> (Vírus T-linfotrópico de primatas)
PR	Protease
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
PVHTLV	Pessoas vivendo com HTLV
RNA _m	RNA mensageiro
RNA _t	RNA transportador
RT	<i>Reverse Transcription</i> (Transcriptase reversa)
RxRE	<i>Rex-responsive element</i> (Elemento responsivo à Rex)
SisMigra	Sistema de Registro Nacional Migratório
ssRNA	<i>Single-stranded RNA</i> (RNA de fita simples)
STLV	<i>Simian T-cell leukemia virus</i> (Vírus linfotrópico de células T de símios)
SU	<i>Surface protein</i> (Proteína de superfície)
SWI/SNF	<i>Chromatin remodeling complex</i> (Complexos de remodelamento da cromatina)
WB	<i>Western blot</i>

RESUMO

Título: Prevalência global e em Goiás das infecções pelos vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 em imigrantes e refugiados

Introdução: A migração internacional de populações de regiões endêmicas para infecções por vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 (HTLV-1 e 2) pode desempenhar um papel importante na introdução desses vírus em regiões não endêmicas. **Objetivos:** Estimar a soroprevalência da infecção por HTLV-1/2 em imigrantes e refugiados em Goiás e as taxas de soropositividade para HTLV-1 e HTLV-2, analisar os fatores relacionados à infecção por HTLV-1/2 e descrever os principais comportamentos/práticas de risco relatados pelos indivíduos HTLV-1 e HTLV-2 soropositivos. Além disso, estimar a prevalência global das infecções por HTLV-1 e HTLV-2 em imigrantes e refugiados, e identificar potenciais variáveis como fontes de heterogeneidade entre os estudos analisados. **Métodos:** Artigo 1 - Estudo transversal com 537 migrantes internacionais em Goiás. Os participantes foram entrevistados sobre dados sociodemográficos e comportamentos de risco para infecção por HTLV-1/2 entre julho de 2019 e maio de 2021, e os soros de 528 migrantes triados pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). As amostras anti-HTLV-1/2 reagentes foram testadas por *line immunoassay* (LIA). O teste exato de Fisher foi utilizado para análise estatística. Artigo 2 - Revisão sistemática e meta-análise de estudos que estimaram a prevalência de HTLV-1 e/ou HTLV-2 em imigrantes e refugiados em todo o mundo. Pesquisou-se nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) desde o início da publicação dos estudos até 06 de janeiro de 2023. Na meta-análise, utilizou-se um modelo linear misto generalizado com efeito aleatório para HTLV-1 e HTLV-2. Análises de subgrupos foram utilizadas para avaliar o efeito da década do estudo, tamanho da amostra, métodos confirmatórios, região do estudo, populações em vulnerabilidade e região de origem na prevalência. **Resultados:** Artigo 1 - A maioria dos participantes era de nacionalidade venezuelana (47,9%) e haitiana (39,7%); 50,1% eram imigrantes, 49% refugiados e cinco eram crianças brasileiras (0,9%) nascidas de pais imigrantes haitianos. A prevalência geral de anti-HTLV-1/2 foi de 0,95% (IC 95%: 0,31-2,28), HTLV-1 (0,19%) e HTLV-2 (0,76%). Todos os indivíduos soropositivos (n = 5) eram refugiados da Venezuela, resultando em uma taxa de 2,26% para anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0,45%) e HTLV-2 (1,81%) entre os refugiados venezuelanos. Relação sexual desprotegida e ter mais de um parceiro sexual (≥ 2) nos últimos 12 meses foram fatores relacionados à soropositividade para HTLV-1/2 entre os venezuelanos. Relato de ter sido amamentado por mais de seis meses e de sexo desprotegido com um ou dois parceiros foram características de risco observadas nos indivíduos soropositivos. Artigo 2 - Dos 381 estudos identificados inicialmente, 21 foram incluídos. A prevalência global das infecções por HTLV-1 e HTLV-2 foi de 1,28% (IC 95%: 0,58-2,81) e 0,11% (IC 95%: 0,04-0,33), respectivamente. A prevalência do HTLV-1 diferiu significativamente por região de origem, com a maior prevalência entre aqueles da Região do Pacífico Ocidental (7,27%; IC de 95%: 2,94-16,83). Na análise de subgrupos, foram observadas também diferenças significativas entre as estimativas de infecção pelo HTLV-1 considerando década do estudo, tamanho da amostra e região de

estudo. Para o HTLV-2, notou-se diferenças significativas em relação ao tamanho da amostra, métodos confirmatórios e populações em vulnerabilidade. **Conclusões:** Os resultados mostram que a soroprevalência de HTLV-1/2 em migrantes internacionais em Goiás é baixa; no entanto, a soropositividade para HTLV-1 e HTLV-2 indica a circulação desses vírus nos refugiados venezuelanos; apontando, ainda, a importância da transmissão sexual do HTLV-1/2, além do relato de amamentação por mais de seis meses pelos soropositivos. A revisão sistemática e meta-análise revelam que, apesar da heterogeneidade observada, a prevalência do HTLV-1 entre imigrantes e refugiados é maior que a do HTLV-2. A prevalência alta do HTLV-1 encontrada, particularmente entre aqueles da região do Pacífico Ocidental, indica a importância da triagem sorológica de migrantes internacionais de regiões endêmicas do HTLV-1 como intervenção de saúde pública para o controle desta infecção em países não endêmicos que recebem esses imigrantes e refugiados. **Relevância e Impacto:** Este estudo caracteriza os imigrantes e refugiados como vulneráveis à infecção por HTLV-1/2, evidenciando a importância da elaboração de políticas públicas em saúde voltadas para prevenção e controle desta infecção nos migrantes internacionais.

Palavras-chave: HTLV-1/2, imigrante, refugiado, prevalência, revisão sistemática, meta-análise.

ABSTRACT

Title: Global and in Goiás State prevalence of human T-lymphotropic virus 1 and 2 infections among immigrants and refugees

Introduction: The international migration of endemic populations for human T-lymphotropic virus 1 and 2 (HTLV-1 and 2) can play a significant role in introducing these viruses in non-endemic territories. **Objectives:** To estimate the seroprevalence of HTLV-1/2 infection among immigrants and refugees in Goiás State and the seropositivity rates for HTLV-1 and HTLV-2, analyze factors related to HTLV-1/2 infection, and describe the risk behaviors/practices reported by HTLV-1 and HTLV-2 seropositive individuals. In addition, we estimate the global prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections among immigrants and refugees, and also identify potential variables as sources of heterogeneity between the studies analyzed. **Methods:** Article 1 - Cross-sectional study with 537 international migrants in the State of Goiás. Participants were interviewed about sociodemographic data and risk behaviors for HTLV-1/2 infection between July 2019 and May 2021, and serum samples from 528 migrants were screened using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Anti-HTLV-1/2 reactive samples were submitted for confirmation by a line immunoassay (LIA). Fisher's exact test was used for statistical analysis. Article 2 – Systematic review and meta-analysis of prevalence studies on HTLV-1 and/or HTLV-2 infections among immigrants and refugees worldwide. The databases PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science and Virtual Health Library (VHL) were searched from the inception of studies published until January 06, 2023. A meta-analysis using a generalized mixed linear model with random effect was performed for HTLV-1 and HTLV-2. Subgroup analyses were used to evaluate the effect of decade of study, sample size, confirmatory methods, region of study, risk group, and region of origin on prevalence. **Results:** Article 1 - The majority of participants were Venezuelan (47.9%) and Haitian (39.7%); 50.1% were immigrants, 49% refugees and five were Brazilian children (0.9%) born to Haitian immigrant parents. The overall prevalence of anti-HTLV-1/2 was 0.95% (95% CI: 0.31-2.28), HTLV-1 (0.19%) and HTLV-2 (0.76%). All seropositive individuals (n = 5) were refugees from Venezuela, resulting in a rate of 2.26% for anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0.45%) and HTLV-2 (1.81%) among Venezuelan refugees. Unprotected sexual intercourse and having more than one sexual partner (≥ 2) in the previous 12 months were factors related to HTLV-1/2 seropositivity among Venezuelans. Reporting of having been breastfed for more than six months and unprotected sex with one or two partners were risk characteristics observed in seropositive individuals. Article 2 – Of a total of 381 records initially identified, 21 studies were included. The global prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections was 1.28% (95% CI: 0.58-2.81) and 0.11% (95% CI: 0.04-0.33), respectively. HTLV-1 prevalence differed significantly by region of origin, with the highest prevalence among those from the Western Pacific Region (7.27%; 95% CI: 2.94-16.83). In the subgroup analysis, significant differences were also observed between the estimates of HTLV-1 infection considering the decade of study, sample size, and region

of study. For HTLV-2, significant differences were noted in relation to sample size, confirmatory methods, and risk group. **Conclusions:** The results show that the seroprevalence of HTLV-1/2 among international migrants in Goiás State is low; however, the seropositivity for HTLV-1 and HTLV-2 indicates the circulation of these viruses in Venezuelan refugees; also pointing out the importance of sexual transmission of HTLV-1/2 in addition to the report of breastfeeding for more than six months by seropositive individuals. The systematic review and meta-analysis reveal that, despite the heterogeneity observed, the HTLV-1 prevalence among immigrants and refugees is higher than HTLV-2. The high prevalence of HTLV-1 found, particularly among those from the Western Pacific Region, suggests that targeted serological screening of international migrants from HTLV-1 endemic regions could be a significant public health intervention for this infection control in immigrant and refugee-receiving non-endemic countries. **Relevance and Impact:** This study characterizes immigrants and refugees as vulnerable to HTLV-1/2 infection, highlighting the importance of developing public health policies focusing on prevention and control of this infection in international migrants.

Keywords: HTLV-1/2, immigrant, refugee, prevalence, systematic review, meta-analysis.

1.0. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Breve Histórico

A evidência inicial de um retrovírus humano foi divulgada em 1977, no sudoeste do Japão, em uma paciente diagnosticada com leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (UCHIYAMA *et al.*, 1977). Em 1980, esse retrovírus foi isolado, no Caribe e nos Estados Unidos da América (EUA), a partir de células T de um paciente com linfoma cutâneo (POIESZ *et al.*, 1980). Denominado como um novo retrovírus tipo C, o isolado viral posteriormente foi nomeado de vírus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV-1) (POPOVIC *et al.*, 1982).

Em seguida, houve a confirmação do diagnóstico de HTLV-1 em outros pacientes japoneses com ATL, detectando-se anticorpos específicos por imunofluorescência (GALLO, 1981). Essas distintas investigações no Japão e nos Estados Unidos foram fundamentais para associar o então vírus descrito “HTLV-1” às células T malignas da ATL (TAGAYA; MATSUOKA; GALLO, 2019).

Em 1982, o HTLV-2 foi identificado em um paciente com uma forma atípica de leucemia de células T pilosas (KALYANARAMAN *et al.*, 1982), compartilhando 70% de similaridade na sequência de nucleotídeos com o HTLV-1 (FEUER; GREEN, 2005). Os estudos sobre o HTLV-2 têm demonstrado raras associações com síndromes neurológicas (BISWAS *et al.*, 2009; BLANCO *et al.*, 2022) e com condições inflamatórias como artrite, pneumonia, bronquite e infecção do trato urinário (POSADA-VERGARA *et al.*, 2006; ROUCOUX; MURPHY, 2004).

O HTLV-3 e o HTLV-4 foram identificados em áreas isoladas de florestas na África Central em 2005 (CALATTINI *et al.*, 2005; MAHIEUX; GESSAIN, 2011; WOLFE *et al.*, 2005). O primeiro foi detectado em um indivíduo pigmeu com relato de contato com primatas não humanos (CALATTINI *et al.*, 2005), e o segundo em um caçador de chimpanzés e gorilas com histórico de mordeduras e arranhaduras por esses animais selvagens (WOLFE *et al.*, 2005). Outros casos dispersos de infecção pelo HTLV-3 e HTLV-4 em humanos têm sido relatados na África. Entretanto, não há evidência de doença associada a esses dois tipos virais em indivíduos infectados (ANYANWU *et al.*, 2018; LEBRETON *et al.*, 2014; RICHARD *et al.*, 2016).

1.2 Classificação Viral

O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) classifica os vírus linfotrópicos T humanos 1 e 2 (HTLV-1 e 2) como pertencentes ao gênero *Deltaretrovirus*, subfamília *Orthoretrovirinae*, família *Retroviridae*, ordem *Ortevirales*, classe *Revtraviricetes*, filo *Artverviricota*, reino *Pararnavirae* e domínio *Riboviria* (ICTV, 2022).

Os vírus linfotrópicos T de humanos 1, 2 e 3, bem como seus homólogos vírus linfotrópicos T de símios (STLV-1, STLV-2 e STLV-3), constituem os grupos dos vírus linfotrópicos T de primatas (PTLV-1, PTLV-2 e PTLV-3), respectivamente (GESSAIN *et al.*, 2013; ICTV, 2022; MAHIEUX; GESSAIN, 2011). O HTLV-4 teve seu correspondente homólogo de símios (STLV-4) identificado em 2014 em populações de gorilas selvagens e cativos em Camarões na África Central, constituindo então o grupo PTLV-4 (ICTV, 2022; LEBRETON *et al.*, 2014). Esses diferentes retrovírus compartilham várias características moleculares (Figura 1) (MAHIEUX; GESSAIN, 2011; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; RICHARD *et al.*, 2016).

Em relação à nomenclatura do HTLV-1, há a proposta de renomeá-lo, alterando de vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 ou vírus linfotrópico T humano tipo 1 para vírus da leucemia de células T humanas tipo 1, levando em consideração sua capacidade oncogênica. Tal proposta tem recebido apoio de virologistas em eventos científicos, bem como tem sido adotada por estudiosos da área (BANDEIRA; PUGA; MOTTA-CASTRO, 2021; GALLO; WILLEMS; TAGAYA, 2017; ZUO *et al.*, 2023).

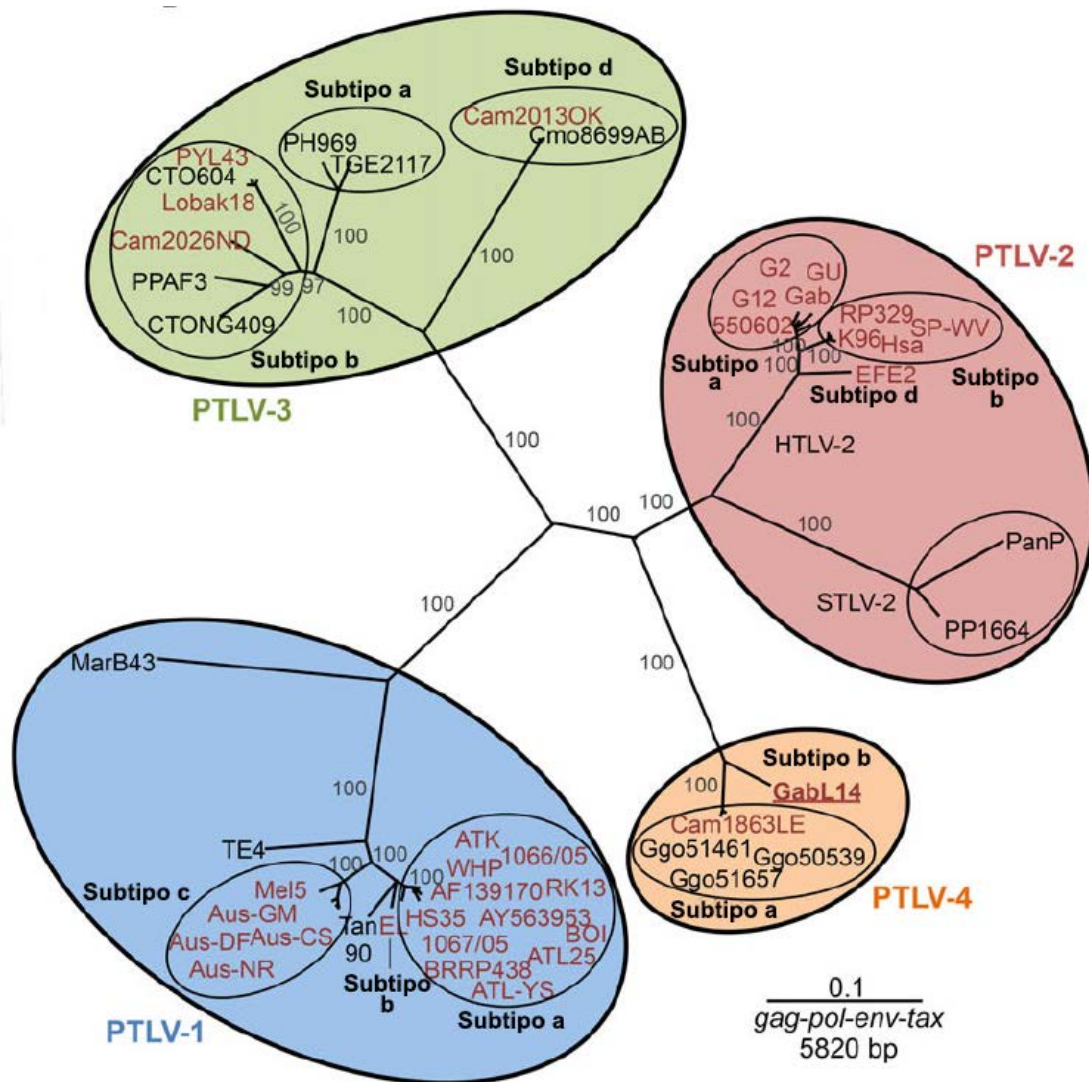


Figura 1 – Árvore filogenética pelo método neighbor joining (PAUP v4.0) de vírus linfotrópicos T de primatas (PTLV).

Fonte: RICHARD et al., 2016

1.3 HTLV-1 e 2: Morfologia e Estrutura

As partículas do HTLV-1/2 são esféricas, apresentando aproximadamente 115,6 nanômetros (nm) de diâmetro, com variação de $\pm 30,2$ nm (MARTIN *et al.*, 2018). Externamente, a partícula viral é envolvida pelo envelope, assim como os demais retrovírus (FOGARTY *et al.*, 2011). A porção central (*core*) é composta pelo nucleocapsídeo, que abriga internamente o genoma, composto por duas cópias de RNA de fita simples (ssRNA) de polaridade positiva (HARROD, 2019; OHTSUKI *et al.*, 1982) (Figura 2). O tamanho aproximado do genoma é de 9 kilobases (Kb), contendo

9032 pares de base (pb) o HTLV-1 (SEIKI *et al.*, 1983) e 8952 pb o HTLV-2 (SHIMOTOHNO *et al.*, 1985).

O envelope viral é formado por uma camada lipoprotéica, sendo os lipídeos advindos da membrana da célula hospedeira. Já as proteínas do envelope são denominadas de: glicoproteína de superfície (SU – gp46) e glicoproteína transmembrana (TM – gp21), além da proteína matriz (MA – p19), interna ao envelope. Essas proteínas desempenham importantes funções na adsorção viral ao receptor celular e na fusão do envelope à membrana celular (FOGARTY *et al.*, 2011; MALDONADO *et al.*, 2016; MEISSNER *et al.*, 2017).

O capsídeo é composto pelas proteínas codificadas pelo gene *gag* (CA – p24), apresenta simetria icosaédrica e constitui o cerne da partícula viral, o qual abriga o genoma e proteínas internas ao nucleocapsídeo (NC) (FOGARTY *et al.*, 2011; MALDONADO *et al.*, 2016; MARTIN *et al.*, 2017; MEISSNER *et al.*, 2017). Juntamente as duas fitas simples de RNA do genoma, encontra-se o complexo ribonucleoproteico (NC – p15), além das enzimas protease (PR), transcriptase reversa (RT) e integrase (IN). Também está presente uma molécula de RNA transportador (RNAt), a qual atua como iniciadora para a síntese de DNA (HARROD, 2019; LYNGDOH *et al.*, 2019).

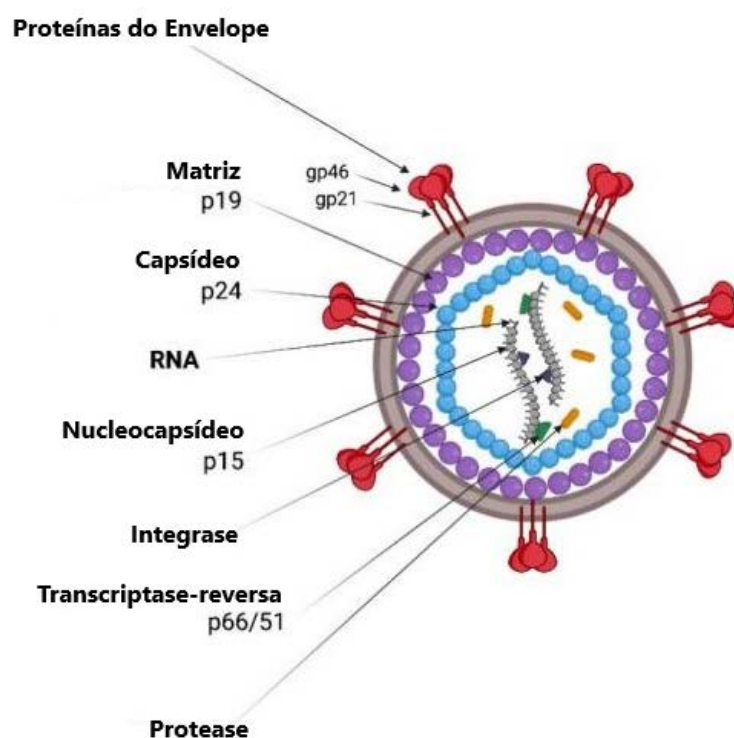


Figura 2 – Representação esquemática da partícula do HTLV-1 (modificada).

Fonte: (KALINICHENKO; KOMKOV; MAZUROV, 2022)

Regiões do genoma e proteínas virais

Nas extremidades 5' e 3' dos genomas do HTLV-1 e 2 existem sequências terminais repetidas longas, identificadas como LTR (*Long Terminal Repeats*) (Figura 3), cuja função é promover a integração e regular a transcrição do genoma viral. Essas extremidades são subdivididas em três regiões: U3, R e U5. A extremidade 5' contém um promotor que está envolvido na transcrição dos genes virais e ainda codifica proteínas a partir dos genes *gag*, *pro/pol* e *env*. A extremidade 3' abriga a região *pX*, sendo essa codificadora de proteínas regulatórias e acessórias (HARROD, 2019; KANNIAN; GREEN, 2010; LEMASSON *et al.*, 2004; LYNNGDOH *et al.*, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019).

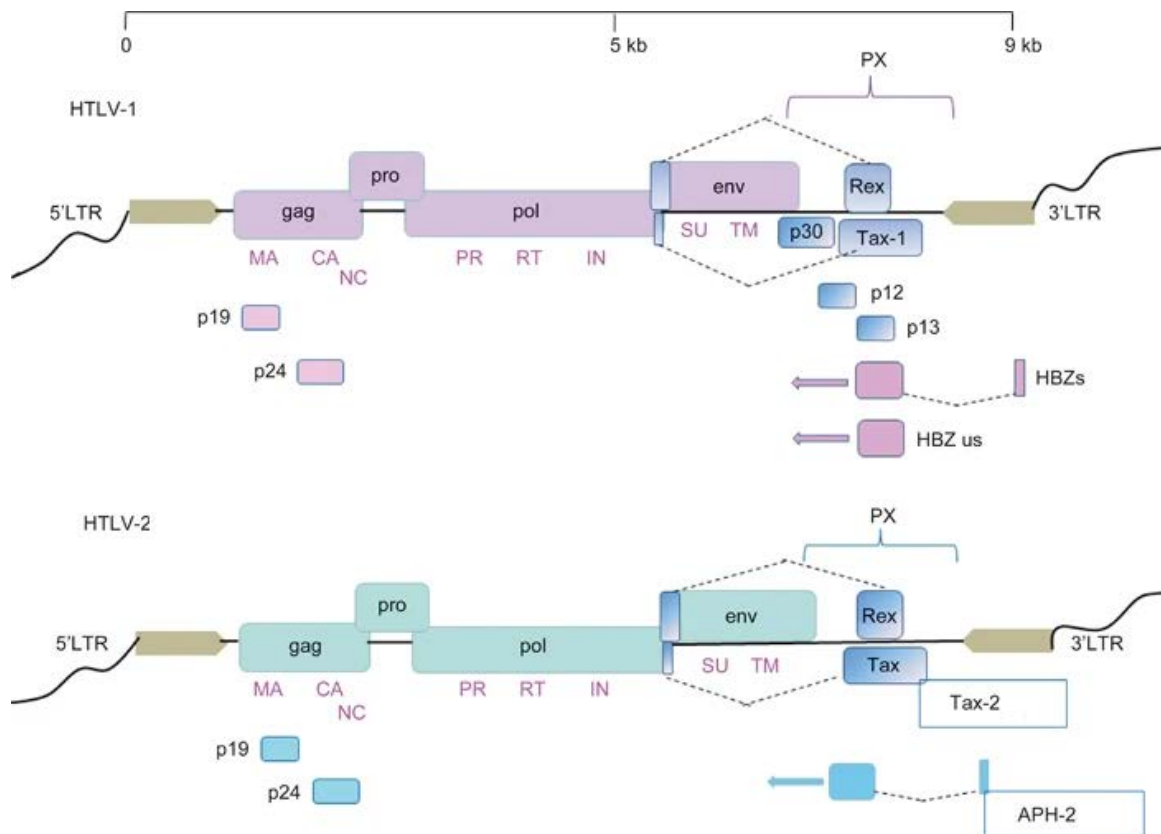


Figura 3 – Representação esquemática do genoma, transcritos e proteínas do HTLV-1 e 2 (modificada).

Fonte: ZHANG, 2017.

O gene *gag* codifica uma poliproteína de 53 kilodaltons (KDa), a qual é clivada pela protease viral, e dá origem as proteínas estruturais da matriz (p19), do capsídeo (p24), nucleocapsídeo (p15) e p6, além de dois espaçadores peptídicos (SP1 e SP2)

(FOGARTY *et al.*, 2011; HATANAKA; NAM, 1989; LE BLANC *et al.*, 2001; LYNGDOH *et al.*, 2019; MARTIN *et al.*, 2018).

A região *pro* se sobrepõe aos genes *gag* e *pol*, possuindo a função de codificar a protease viral (p14) (HIRAMATSU *et al.*, 1987; NAM *et al.*, 1988). Essa protease tem ação enzimática de clivar a poliproteína *gag-pol*, produzindo as proteínas essenciais para a replicação viral (DUNN *et al.*, 2002; LYNGDOH *et al.*, 2019).

O gene *pol* codifica a integrase (p32) e a transcriptase reversa (p55) (HOSHINO, 2012; NAM *et al.*, 1993). A transcriptase reversa executa três importantes funções específicas e sequenciais: (i) DNA polimerase-RNA dependente, a qual sintetiza o DNA por meio do RNA viral; (ii) ribonuclease H, que atua degradando a fita RNA molde; (iii) DNA polimerase-DNA dependente, cuja função é sintetizar a segunda fita de DNA. Já a integrase é responsável por integrar o DNA viral ao da célula hospedeira (HERSCHHORN; HIZI, 2010; MARTIN *et al.*, 2016; MITCHELL *et al.*, 2006; SOLTANI *et al.*, 2019; TRENTIN; REBEYROTTE; MAMOUN, 1998).

Semelhantemente ao descrito para o gene *gag*, a região *env* também dá origem a uma proteína precursora (gp63), que posteriormente é processada. Assim, a região *env* codifica as proteínas de superfície (gp46) e transmembrana (gp21). A glicoproteína de superfície, localizada mais externamente, é responsável pela adsorção do vírus ao receptor da célula hospedeira. Já a glicoproteína transmembrana promove a entrada do vírus por fusão do envelope viral com a membrana celular (DELAMARRE *et al.*, 1996; ILINSKAYA; HEIDECKER; JONES, 2010; LE BLANC *et al.*, 2001; MANEL *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2017).

A região *pX* encontra-se entre *env* e LTR, sendo observada quatro regiões de leitura aberta (ORFs – *Open Reading Frames*) no HTLV-1 e cinco no HTLV-2. Essa região tem a função de codificar proteínas regulatórias e acessórias diferentes no HTLV-1 e HTLV-2 (Quadro 1) (FEUER; GREEN, 2005; HARROD, 2019; SEIKI *et al.*, 1983; SEIKI; HATTORI; YOSHIDA, 1982).

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

As proteínas acessórias do HTLV-1 atuam na interação vírus-célula, influenciando a infecciosidade, modulação da transcrição gênica, apoptose, ativação e multiplicação celular. Essas proteínas, no HTLV-1, são codificadas pelas ORFs I (p12/p8) e II (p30/p13). No HTLV-2, a codificação das proteínas se dá nas ORFs I (p10), II (p28) e V (p11) (EDWARDS *et al.*, 2011; HARROD, 2019; LYNGDOH *et al.*, 2019; OMSLAND *et al.*, 2020; SOLTANI *et al.*, 2019).

A ORF-I codifica a proteína p12, que é clivada para gerar a p8, sendo as duas proteínas acessórias que participam da regulação gênica, contribuindo para a persistência da infectividade do HTLV-1. A proteína p10 é codificada pela ORF-I do HTLV-2 e apresenta função semelhante da p12 do HTLV-1. Outra proteína adicional, a p11, é codificada pela ORF-V, que se sobrepõe a ORF-I. Ambas são responsáveis pela interação com a cadeia pesada do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe I (JOHNSON *et al.*, 2000; LI; GREEN, 2007; SARKIS *et al.*, 2019).

Quanto às funções das proteínas acessórias codificadas pela ORF II, a p28 mantém o RNAm (RNA mensageiro) no núcleo celular inibindo a replicação do HTLV-2, cuja função homóloga é exercida pela proteína p30 no HTLV-1 (JOHNSON *et al.*, 2000; MOLES *et al.*, 2019; SARKIS *et al.*, 2019). A p13 está localizada, principalmente, na membrana interna da mitocôndria, onde induz o influxo de potássio (K⁺) e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem desencadear proliferação ou apoptose, dependendo do ponto de ajuste de ROS da célula. O HTLV-2 não expressa um homólogo de p13 (HARROD, 2019; OMSLAND *et al.*, 2020).

Em relação às proteínas reguladoras tax e rex, sabe-se que elas têm origem a partir do processamento do RNAm subgenômico das ORFs IV e III de pX, respectivamente, tanto no tipo 1 quanto no tipo 2 do HTLV. Tax é classificada como uma fosfoproteína,

cuja função é ativar ou desativar a transcrição gênica viral por meio da interação com porções da região U3 da LTR do DNA proviral. Considera-se fundamental a atuação da tax para a replicação viral e transformação das células infectadas (AZRAN; SCHAVINSKY-KHRAPUNSKY; ABOUD, 2004; FEUER; GREEN, 2005; LYNGDOH *et al.*, 2019; SANTOS; LIMA, 2005).

As proteínas tax, codificadas pela ORF IV dos genomas do HTLV-1 e HTLV-2, são chamadas de tax-1 (p40) e tax-2 (p37), respectivamente. Tais proteínas compartilham domínios semelhantes e ativadores de CREB, dedos de zinco, sinais de localização nuclear e de exportação nuclear, e domínios de ativação de ATF/CREB. Contudo, a maneira com que interagem e, conseqüentemente, o efeito celular de cada uma delas é diferente (ALEFANTIS *et al.*, 2003; HARROD, 2019; LYNGDOH *et al.*, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; ROSS *et al.*, 1997).

Além disso, tax-1 diferencia-se de tax-2, na região zíper-like, cuja função é a ativação de NF- κ B, fator nuclear kappa B (motivo de ligação a PDZ; regulador da inflamação, sobrevivência/proliferação celular). Tal diferenciação na ação proteica influencia na patogênese do HTLV-1 (FOCHI *et al.*, 2019; JIN; JEANG, 1997; MOHANTY; HARHAJ, 2020; TAN *et al.*, 2021). Já tax-2 possui um domínio situado na região citoplasmática, o que não acontece com tax-1, justificando o predomínio de tax-2 no citoplasma, e de tax-1 na região do núcleo celular (MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; MEERTENS *et al.*, 2004; TURCI *et al.*, 2006).

Rex é uma fosfoproteína fundamental na replicação viral, pois age como regulador pós-transcricional (D'AGOSTINO *et al.*, 2019; HICHAM H. BAYDOUN; BELLON; NICOT, 2008). As seqüências proteicas codificadas pelo HTLV-1 (Rex-1) e pelo HTLV-2 (Rex-2) apresentam regiões especificamente diferenciadas. Rex-1 (189 aminoácidos) e rex-2 (170 aminoácidos) exibem quatro domínios funcionais: de sinalização nuclear, de ligação ao RNA, de exportação nuclear e de fosforilação carboxiterminal. O domínio de sinalização nuclear, que também age como domínio de ligação ao RNA e mediando a ligação ao R \times RE; o domínio de exportação nuclear, o qual atua na ligação Rex-CRM-1, e o domínio de fosforilação carboxiterminal, cuja função está relacionada à estabilidade e funcionalidade de rex (BAI *et al.*, 2012; D'AGOSTINO *et al.*, 2019; LYNGDOH *et al.*, 2019).

O gene da ORF III (região pX codificadora de rex) codifica as proteínas p21/p27 (HTLV-1), p26/p24 e p22/p20 (HTLV-2), responsáveis pela regulação da multiplicação viral. Essas atuam na exportação seletiva de RNAm de *gag/pol* e *env* no sentido núcleo-

citoplasma. Assim sendo, rex pode interferir na expressão de proteínas estruturais e enzimáticas, as quais promovem as fases de latência e produtiva do ciclo de replicação do HTLV (AZRAN; SCHAVINSKY-KHRAPUNSKY; ABOUD, 2004; HIDAKA *et al.*, 1988; KESIC *et al.*, 2009).

Ressalta-se que o controle de RNAm virais é mediado pela ligação de uma estrutura em forma de loop – RxRE (elemento responsivo), situada na LTR dos transcritos virais da fita positiva do HTLV-1/2, o que possibilita a saída dos transcritos do núcleo sem que ocorra *splicing* ou degradação e com a participação do fator de exportação celular CRM1A (D'AGOSTINO *et al.*, 2019; YOUNIS; GREEN, 2005).

HBZ é uma região genômica que codifica o fator de zíper de leucina básico (bZIP) do HTLV-1. 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 (MA; YASUNAGA; MATSUOKA, 2016; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; XIANG *et al.*, 2019).

A atividade da região HBZ inicia-se com o RNAm transcrito da fita no sentido negativo do genoma proviral, além da ligação a alguns fatores de transcrição celulares (CREB-2 e CBP/p300). Assim, ocorre a inibição da transcrição 5' LTR mediada pela proteína tax, responsável por regular a expressão do genoma proviral (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017; GAUDRAY *et al.*, 2002; HARROD, 2019; MATSUOKA; MESNARD, 2020). Demais vias de regulação da expressão de HBZ foram observadas e descritas em complexos de remodelação da cromatina (SWI/SNF) (ALASIRI *et al.*, 2019; EASLEY *et al.*, 2010).

Semelhantemente ao HBZ no HTLV-1, no HTLV-2 observa-se a APH-2 (proteína antisense do HTLV-2) relacionada à inibição da transcrição mediada por tax (HARROD, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019). Tanto HBZ, quanto APH-2, são produzidas por meio de RNAs mensageiros transcritos no sentido 3' LTR e poliadenilados. Acrescenta-se que APH-2 possui um domínio modulador central e outro domínio bZIP c-terminal não convencional (HALIN *et al.*, 2009; YIN *et al.*, 2012).

1.4. Replicação do HTLV-1/2

O HTLV-1 tem tropismo, preferencialmente, por células T CD4+ (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017; GOON *et al.*, 2002; LANGLOIS *et al.*, 2023; PANFIL *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2021), enquanto o HTLV-2 por linfócitos T

CD8+ (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; HOSHINO, 2012; IJICHI *et al.*, 1992; RICHARDSON *et al.*, 1990). A Figura 4 apresenta uma representação esquemática do ciclo de replicação do HTLV-1/2. Na primeira fase do ciclo, conhecida por adsorção, ocorre a interação da gp46, localizada no envelope viral, com os receptores celulares: proteoglicano heparan sulfato (HSPG), neuropilina 1 (NRP1) e transportador de glicose 1 (GLUT-1). Inicialmente essa interação acontece com HSPG e, em seguida, com NRP1 que, por sua vez, promove alteração conformacional de gp46 e facilita a interação de GLUT-1 com gp21, ativando o peptídeo fusogênico de gp21, o qual promove a fusão do envelope viral com a membrana celular (KALINICHENKO; KOMKOV; MAZUROV, 2022).

O processo de fusão propicia a entrada do nucleocapsídeo na célula, seguida da liberação do RNA viral no citoplasma e sua transcrição em DNA de polaridade negativa. Ainda no citoplasma, o RNA é degradado, dissociando o híbrido RNA-DNA. Então, a fita complementar de DNA de polaridade positiva é sintetizada também pela transcriptase reversa, a qual desempenha as atividades de DNA polimerase-RNA dependente, ribonuclease e de DNA polimerase-DNA dependente. O DNA de fita dupla é transportado para o núcleo da célula infectada e integrado ao genoma celular pela ação da integrase, formando o provírus (AHMADI GHEZELDASHT *et al.*, 2021; MANEL *et al.*, 2005).

Inicia-se, então, a transcrição do DNA proviral em RNA genômico (cerca de 9,5 kb) pela RNA polimerase II celular. RNA mensageiros menores são produzidos e utilizados como molde para a síntese de proteínas estruturais e não estruturais (enzimas e proteínas regulatórias/acessórias). Por conseguinte, a regulação da síntese de RNA mensageiros e proteínas regulatórias/acessórias ocorre pelo reconhecimento de fatores de transcrição celulares presentes na LTR da extremidade 5' do provírus (AHMADI GHEZELDASHT *et al.*, 2021).

O mecanismo de regulação pós-transcricional e o transporte dos RNAm do núcleo para o citoplasma é realizado por ação de Rex, permitindo a tradução das proteínas virais (D'AGOSTINO *et al.*, 2019; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; MARTIN *et al.*, 2016). As proteínas estruturais (p19, p24 e p15) e as com atividade enzimática ligam-se ao RNA genômico para montagem do nucleocapsídeo. A formação do envelope ocorre na membrana celular modificada pela adição das proteínas virais (p19, gp21 e gp 46). Por fim, as novas partículas virais são liberadas por brotamento (AHMADI GHEZELDASHT *et al.*, 2021; MANEL *et al.*, 2004; MARTIN *et al.*, 2016).

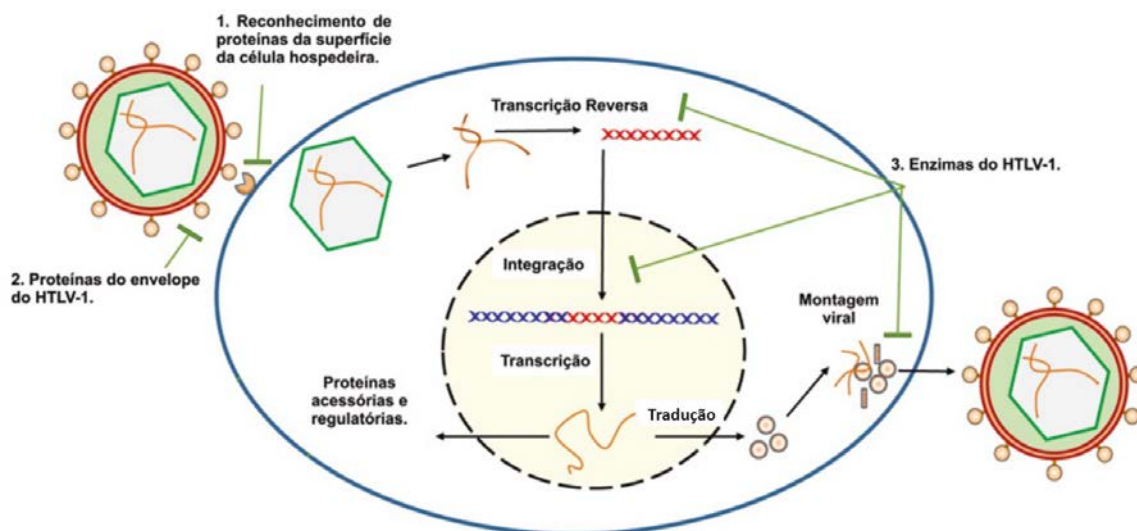


Figura 4 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HTLV-1/2 (modificada).

Fonte: SOLTANI et al., 2019.

1.5. Variabilidade Genética Viral (Subtipos/Genótipos e Subgrupos)

Considera-se o HTLV-1/2 com alta estabilidade genética quando comparado a outros retrovírus (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; GABET; GESSAIN; WATTEL, 2003; GESSAIN; GALLO; FRANCHINI, 1992; LIU *et al.*, 1994). As taxas de mutação do HTLV-1 estimadas para *env* variam de $7,84 \times 10^{-7}$ a $2,33 \times 10^{-5}$ substituições de nucleotídeos/sítio/ano, e para LTR (HTLV-1) oscilam entre $9,58 \times 10^{-8}$ a $1,25 \times 10^{-5}$ substituições de nucleotídeos/sítio/ano. De tal modo, a combinação dos dados de mutações da região LTR-*env* do HTLV-1 gerou uma taxa variando de $7,06 \times 10^{-7}$ a $1,38 \times 10^{-5}$ substituições/sítio/ano. Ressaltando-se, ainda, que as mutações no HTLV-1 têm relação com aumento da idade dos indivíduos infectados (VAN DOOREN *et al.*, 2004).

Outrossim, foi verificada uma média de substituição de nucleotídeos por sítio ao ano para o HTLV-1/2 de $3,44 \times 10^{-7}$ (IC: $1,09 \times 10^{-7} - 7,12 \times 10^{-7}$) e $6,55 \times 10^{-7}$ (CI: $2,25 \times 10^{-7} - 1,31 \times 10^{-6}$) para *env* e LTR, respectivamente (LEMEY *et al.*, 2005). Essas taxas foram semelhantes às estimativas com base em filogenia, calculadas há cerca de uma década antes, evidenciando-se a estabilidade genética do vírus (SONG *et al.*, 1994; YANAGIHARA *et al.*, 1995).

Comparando-se o HTLV-1/2 a outros retrovírus, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da imunodeficiência símia (SIV), o vírus da leucemia murina (MuLV), o vírus da anemia infecciosa equina (EIAV) e o vírus do sarcoma de Rous (RSV), observa-se esses últimos com maiores taxas de mutação, na ordem de 10^{-3} substituições/sítio/ano (BURNS; DESROSIERS, 1991; CLEMENTS *et al.*, 1988; SUZUKI; YAMAGUCHI-KABATA; GOJOBORI, 2000).

A estabilidade genética e a menor taxa de mutação do HTLV-1/2 em relação aos demais retrovírus pode ser explicada pela replicação do genoma proviral por meio da DNA-polimerase, resultando em cópias de alta fidelidade do genoma do HTLV (LEMEY *et al.*, 2005; WATTEL *et al.*, 1995). A amplificação viral ocorre principalmente via expansão clonal de células infectadas, em vez de transcrição reversa, sendo essa característica também um importante fator resultante na baixa variação nas sequências de nucleotídeos do genoma do HTLV (CASSAR; GESSAIN, 2017).

Estudos têm demonstrado associação entre o polimorfismo genético do HTLV-1/2 e a origem/migração geográfica dos isolados virais. Assim, a baixa variação nas sequências genômicas desses vírus pode ser usada como ferramenta molecular para acompanhar as migrações de populações infectadas, seja em um passado distante ou recente, obtendo-se informações sobre a origem, evolução e modos de disseminação desses retrovírus e seus hospedeiros (CASSAR; GESSAIN, 2017; GESSAIN; GALLO; FRANCHINI, 1992; GRAY *et al.*, 1990; LEMEY *et al.*, 2005; MALIK; EVEN; KARPAS, 1988; RATNER; PHILPOTT; TROWBRIDGE, 1991; SONODA; LI; TAJIMA, 2011).

Investigações sobre o genoma viral, avaliando as regiões LTR e *env* do HTLV-1 demonstram que essas regiões possuem maior variabilidade. Por esse motivo, elas são, preferencialmente, selecionadas para a caracterização genética dos subtipos virais. A análise filogenética da região LTR possibilitou classificar o HTLV-1 e HTLV-2 em sete e três subtipos ou genótipos, respectivamente (Figura 5) (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; RATNER; PHILPOTT; TROWBRIDGE, 1991; SANTOS; LIMA, 2005).

O HTLV-1 é subdividido em subtipos/genótipos de 1a a 1g, apresentando divergência de 2 a 8% nas regiões LTR e *env*, bem como variação genética intra-subtipo menor que 0,5% (GESSAIN; DE THÉ, 1996; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019). Ademais, o genótipo 1a subdivide-se em seis subgrupos, de acordo com a localização geográfica denominados de A a F (CHEN *et al.*, 1995; EIRIN *et al.*, 2011; GESSAIN *et*

et al., 1991; GESSAIN; CASSAR, 2012; GESSAIN; GALLO; FRANCHINI, 1992; HAHN *et al.*, 1984; MIURA *et al.*, 1994; SALEMI *et al.*, 1998; WOLFE *et al.*, 2005).

Já o HTLV-2 classifica-se nos subtipos/genótipos: 2a, 2b e 2d, com divergência de nucleotídeos variando de 3,9 a 6,9% para a região *env* (HALL *et al.*, 1992; SALEMI *et al.*, 1998; VANDAMME *et al.*, 1998). O subtipo “2c” foi proposto em 1996 (EIRAKU *et al.*, 1996); contudo, o referido subtipo foi posteriormente descrito como uma variante denominada “2a/c”. Os isolados são caracterizados como sendo do subtipo 2a quando analisadas as sequências das regiões *env* e LTR. No entanto, as sequências assemelham-se aos isolados do subtipo 2b pela adição de 25 aminoácidos na proteína codificada pela região *tax*, devido à perda de um códon de parada (LEWIS *et al.*, 2000; ROMANELLI *et al.*, 2013; VALLINOTO *et al.*, 2002, 2019).

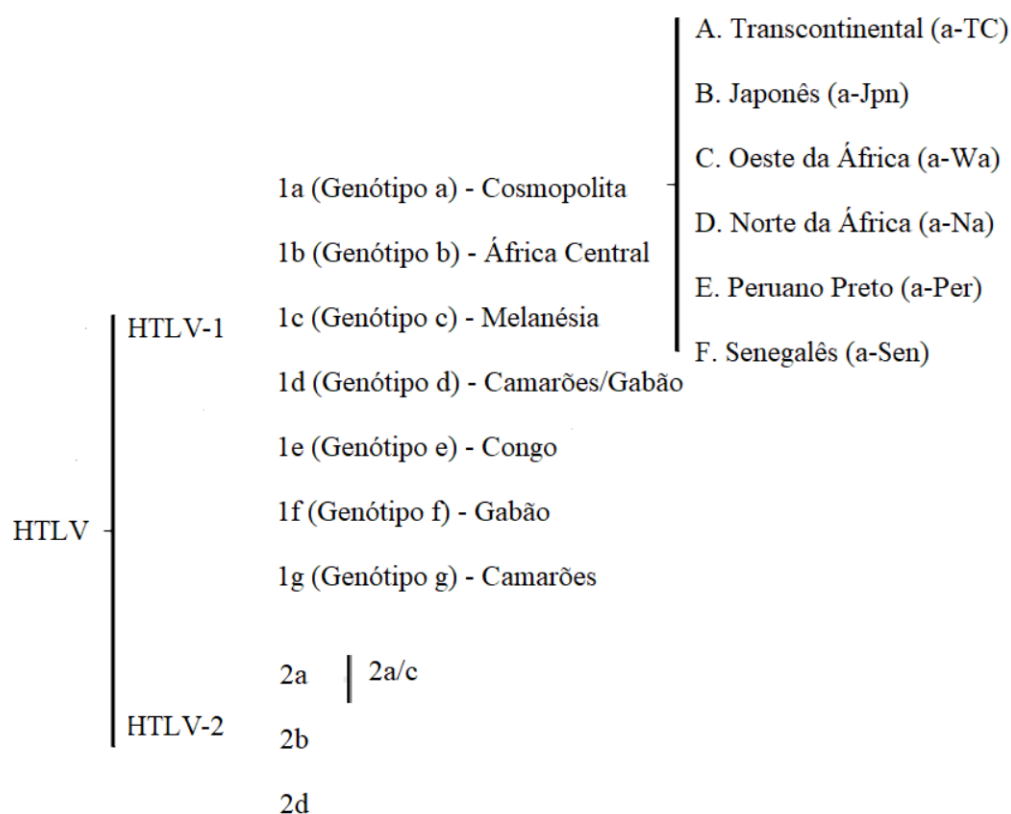


Figura 5 - Classificação dos subtipos/genótipos e subgrupos do HTLV- 1/2 (modificada).
 Fonte: FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2015; AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019.

1.5.1. Distribuição dos subtipos/genótipos do HTLV-1

Os subtipos/genótipos do HTLV-1 apresentam distribuição de acordo com a região geográfica e aspectos étnicos de onde são detectados no mundo (Figura 6). Assim,

os três principais subtipos/genótipos que foram sucessivamente identificados são: o 1a (genótipo a) - cosmopolita, o 1b (genótipo b) na África Central e o 1c (genótipo c) Áustralo-melanésio. Outros subtipos/genótipos também foram caracterizados no continente africano, são eles os genótipos -d, -e, -f e -g (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; GESSAIN; CASSAR, 2012; PROIETTI *et al.*, 2005).

O HTLV-1a recebe a denominação de cosmopolita por ser o único subtipo endêmico em diversas regiões do mundo, como no Japão, Caribe, América Central e do Sul, Oeste e Sul da África, Oriente Médio e Europa (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; GESSAIN *et al.*, 1991; MIURA *et al.*, 1994, 1997). O HTLV-1c, Áustralo-Melanésio, é endêmico em regiões indígenas da Austrália (BASTIAN *et al.*, 1993; T-CELL *et al.*, 2013), além de Papua Nova Guiné, Ilhas Salomão e arquipélago de Vanuatu, na Oceania (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; CASSAR *et al.*, 2007; NERURKAR *et al.*, 1993).

Em relação aos demais subtipos/genótipos, o HTLV-1b circula na África Central (ZANELLA *et al.*, 2012). Já o HTLV-1d foi isolado em dois pigmeus de Camarões e um indivíduo do Gabão (CHEN *et al.*, 1995; MAHIEUX *et al.*, 1997). Enquanto o HTLV-1e foi identificado na República Democrática do Congo, o HTLV-1f foi descrito em um indivíduo do Gabão (SALEMI *et al.*, 1998), e o HTLV-1g nas regiões de Camarões/Guiné-Bissau da África Central (KJERULFF *et al.*, 2018; VAN TIENEN *et al.*, 2012; WOLFE *et al.*, 2005).

Apesar do subtipo/genótipo 1a ou Cosmopolita apresentar distribuição em diversas regiões do mundo, os seis subgrupos desse subtipo estão distribuídos geograficamente de forma distinta. De tal forma, que esses subgrupos constituem clados monofiléticos que se ramificam internamente em um genótipo, pois a diversidade genética entre subgrupos é baixa. Ademais, a existência de subgrupos sugere que o subtipo/genótipo 1a se disseminou com a migração de antigas populações infectadas. Assim, originaram-se os subgrupos que se mantiveram geneticamente isolados por séculos ou milhares de anos (GESSAIN, 2011).

O subgrupo Transcontinental (a-TC) está presente em todos os continentes (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019). O subgrupo B (a-Jpn), endêmico no Japão, também foi detectado no Peru, Havaí (EUA) e África do Sul (BLATTNER *et al.*, 1986; ENGELBRECHT; VAN RENSBURG; ROBSON, 1996; VAN DOOREN *et al.*, 2004; VIDAL *et al.*, 1994). Já o subgrupo C (a-Wa) está presente no oeste da África, Guiana Francesa, Portugal e Caribe (CALVIGNAC-SPENCER *et al.*, 2012; DESRAMES *et al.*,

2014; PÁDUA *et al.*, 2011; TALARMIN *et al.*, 1999). O subgrupo D (a-Na), encontrado predominantemente ao norte da África, foi identificado em Portugal, Espanha e Cabo Verde (GASMI *et al.*, 1994; PÁDUA *et al.*, 2011; TREVIÑO *et al.*, 2014; ZANELLA *et al.*, 2016). Enquanto o subgrupo E (a-Per) foi detectado em afrodescendentes no Peru (VAN DOOREN *et al.*, 1998), o subtipo F (a-Sen), nos países africanos: Senegal e Etiópia (DIOP *et al.*, 2006; TREVIÑO *et al.*, 2014).

Na América do Sul, tem-se observado a maioria dos isolados pertencente ao subtipo/genótipo Cosmopolita (1a), com a predominância do subgrupo Transcontinental (a-TC) (AMIANTI *et al.*, 2022a; BERINI *et al.*, 2013; BORDA *et al.*, 2019; ISHAK *et al.*, 2020; ZANELLA *et al.*, 2020, 2022). O subgrupo B do HTLV-1a (a-Jpn) também pode ser encontrado no continente sul-americano em menores proporções (BANDEIRA; PUGA; MOTTA-CASTRO, 2021; DOMINGUEZ *et al.*, 2002; GASTALDELLO *et al.*, 2008; YAMASHITA *et al.*, 1999).

No Brasil, o principal subtipo/genótipo circulante é o Cosmopolita (HTLV-1a), subgrupo Transcontinental (a-TC), o qual tem sido identificado nas cinco regiões geográficas do País: Norte (ABREU *et al.*, 2022; ALENCAR *et al.*, 2020; DE AGUIAR *et al.*, 2017; DE SOUZA *et al.*, 2020; MOTA-MIRANDA *et al.*, 2008; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2009; VALLINOTO *et al.*, 2004), Nordeste (ARAÚJO *et al.*, 2020; DE OLIVEIRA *et al.*, 2012; KASHIMA *et al.*, 2006; MAGALHAES *et al.*, 2008; MOTA *et al.*, 2007; NUNES DA SILVA *et al.*, 2023; REGO *et al.*, 2008, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2018), Centro-Oeste (AMIANTI *et al.*, 2022b; CASTRO *et al.*, 2018; DE SOUZA, 2012; KASHIMA *et al.*, 2006; KOZLOWSKI *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2010; MELO BANDEIRA *et al.*, 2022), Sudeste (ARAÚJO *et al.*, 2020; KASHIMA *et al.*, 2006; KLEINE NETO *et al.*, 2009; MAGRI *et al.*, 2012; SEGURADO *et al.*, 2002) e Sul (KASHIMA *et al.*, 2006; MAGRI *et al.*, 2012; MORIMOTO *et al.*, 2005).

Outro subgrupo detectado, mas com menor frequência no Brasil, foi o B em imigrantes japoneses e seus descendentes no Mato Grosso do Sul, São Paulo e Pará (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2018, 2021; KASHIMA *et al.*, 2006; VALLINOTO *et al.*, 2004), além de pessoas que usam drogas injetáveis (PUDI) no Pará (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2019).

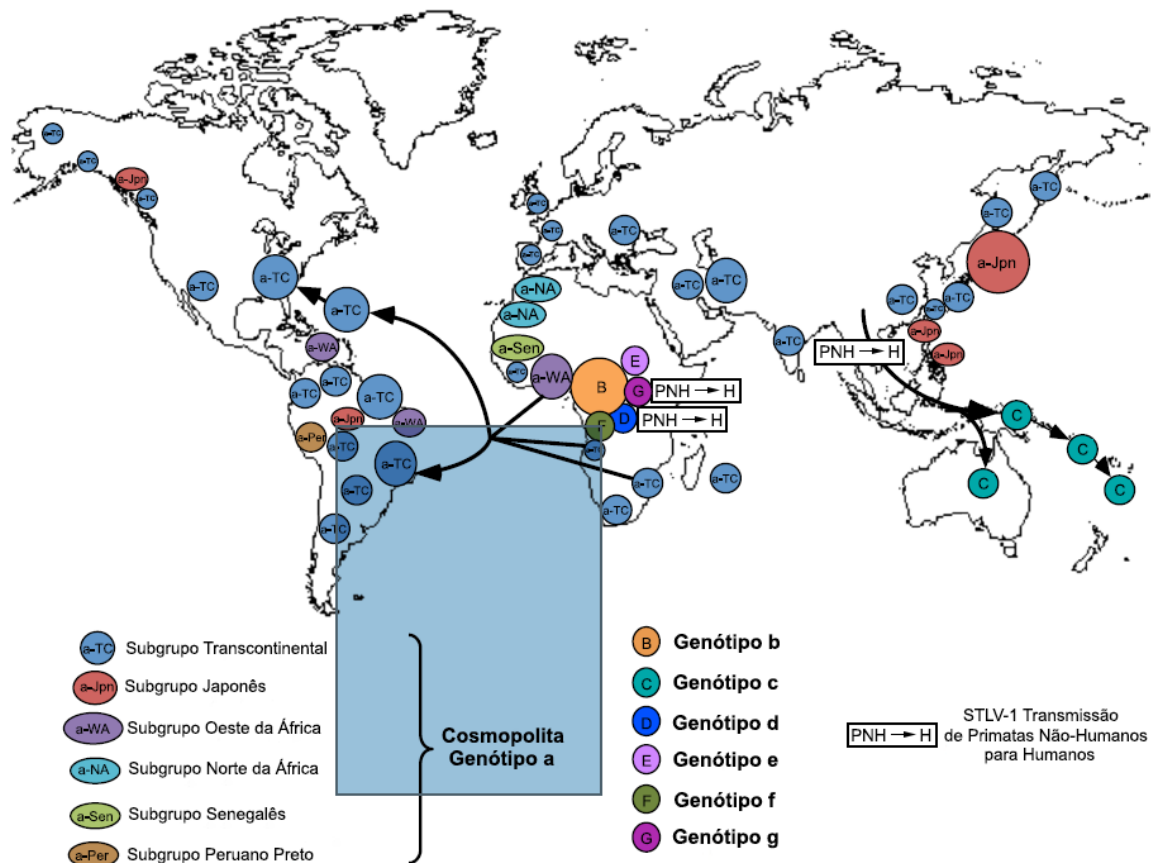


Figura 6 – Distribuição geográfica dos sete principais genótipos do HTLV-1 (a-g) e dos seis subgrupos do HTLV-1a, além das vias de propagação do vírus por meio de migrações de indivíduos infectados (modificada).

Fonte: AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019.

1.5.2. Distribuição dos subtipos/genótipos do HTLV-2

O HTLV-2 é predominante entre populações indígenas nas Américas, por isso é considerado um vírus ancestral no continente americano (PAIVA; CASSEB, 2015; ROUCOUX; MURPHY, 2004). Os subtipos 2a e 2b são mais prevalentes ao norte e ao sul da América, além da região central da América Latina (BIGGAR *et al.*, 1996; BORDA *et al.*, 2019; ROUCOUX; MURPHY, 2004). Nos continentes Europeu e Asiático, esses subtipos foram também encontrados (Indonésia, Itália e Espanha) (ABAD *et al.*, 2011; JÓGEDA *et al.*, 2016; MENDOZA; SORIANO, 2019; PRASETYO *et al.*, 2013; ROUCOUX; MURPHY, 2004; SILVA *et al.*, 2005).

No continente africano, predominam-se os subtipos 2a, 2b (região central e oeste) (PAIVA; CASSEB, 2015; ROUCOUX; MURPHY, 2004) e 2d na África Central,

isolado em Pigmeus da referida região (MAUCLÈRE *et al.*, 2011). Contudo, estudos epidemiológicos, moleculares e clínicos da infecção pelo HTLV-2 são escassos, o que dificulta a determinação dos subtipos virais prevalentes em todos os continentes.

Em relação ao Brasil, o subtipo HTLV-2a já foi identificado em PUDIs no Nordeste (ALCANTARA *et al.*, 2003) e Sudeste (NOVOA *et al.*, 2007). Ainda, o subtipo **HTLV-2b** tem sido detectado em populações urbanas nas Regiões Norte, Sul e Sudeste (MAGRI *et al.*, 2013; MORIMOTO *et al.*, 2007; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2019, 2022; RENNERT *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2009).

Análises filogenéticas de isolados do HTLV-2 no Brasil evidenciaram que a variante HTLV-2a/c (ou subtipo 2c), detectada primeiramente em populações indígenas da Amazônia brasileira (BRAÇO *et al.*, 2019; EIRAKU *et al.*, 1996; ISHAK *et al.*, 2020), disseminou-se para populações urbanas nas diferentes regiões brasileiras (KOZLOWSKI *et al.*, 2014; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2022; PONTES *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2018), PUDIs (EIRAKU *et al.*, 1996; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2019), e coinfectados pelo HIV (CAMPOS; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2020; MAGRI *et al.*, 2013).

1.6. Diagnóstico Laboratorial das Infecções por HTLV-1 e 2

Os métodos diagnósticos das infecções por HTLV-1 e 2 podem ser classificados em duas categorias: os de triagem e os confirmatórios. Entre os primeiros, destacam-se o ensaio imunoenzimático (ELISA, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), a quimioluminescência (CLIA, *chemiluminescent immunoassay*) e a aglutinação em partículas de látex (BRASIL, 2021a; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; PROIETTI, 2015; ROSADAS *et al.*, 2021a). A positividade nesses ensaios pode ser confirmada por testes sorológicos, os quais detectam anticorpos específicos, como o *western blot* (WB) e o *line immunoassay* (LIA) (BRITO; NEVES; SOUSA, 2018; CAMPOS *et al.*, 2020b; OKUMA *et al.*, 2020), ou por testes moleculares, como a reação em cadeia pela polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), que detecta o DNA proviral. Os ensaios confirmatórios possibilitam também a diferenciação do tipo viral (HTLV-1 e HTLV-2) (CASSAR; GESSAIN, 2017; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; FANI *et al.*, 2019; PROIETTI, 2015).

O ensaio imunoenzimático é o método diagnóstico de triagem mais comumente realizado, atualmente na 3ª geração, com o uso de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do HTLV-1 e 2 na fase sólida (adsorvida na placa) e no conjugado, tornando-o

mais sensível e específico (BRASIL, 2021a; CAMPOS, 2015; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; FANI *et al.*, 2019; PROIETTI, 2015). Uma avaliação da sensibilidade e especificidade de três kits comerciais de ELISA (3ª geração) mostrou 100% de sensibilidade para todos eles e especificidade variando de 92 a 99,5% (BRITO; NEVES; SOUSA, 2018).

O WB é um teste que detecta anticorpos específicos no soro/plasma para diferentes antígenos virais do HTLV-1 e 2, separados eletroforéticamente segundo seu peso molecular e carga elétrica, aderidos à membrana/fita de nitrocelulose. Bandas específicas são reveladas, por uma reação imunoenzimática, cujo resultado do teste deve ser interpretado conforme protocolo do fabricante (BRASIL, 2021a; FANI *et al.*, 2019; PROIETTI, 2015). De execução similar ao WB, o imunoensaio de linha (LIA, *line immunoassay*) apresenta a vantagem de possuir peptídeos sintéticos e proteínas recombinantes comuns e específicas do HTLV-1 e 2 altamente purificados e fixados em membrana/fita de nylon (BRASIL, 2021a), além de apresentar um controle interno de reatividade que estabelece um valor de *cut-off* para se considerar uma banda como positiva. Em comparação aos resultados obtidos pelo WB, o LIA possui a vantagem de apresentar uma proporção menor de resultados inconclusivos (HTLV não tipados e indeterminados) (BRASIL, 2021a; CAMPOS *et al.*, 2020b; OKUMA *et al.*, 2020; ROSADAS *et al.*, 2021a).

Portanto, o LIA demonstra acurácia superior ao WB na confirmação da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. Apesar de ambos serem suficientes para o diagnóstico das infecções por HTLV-1 e 2, alguns indivíduos podem apresentar resultado indeterminado ou indefinição quanto ao tipo do HTLV. Tal indeterminação/indefinição ocorre mais frequentemente em indivíduos infectados pelo HTLV-2, coinfectados pelo HIV-1 ou ambos (BRASIL, 2021a; CAMPOS *et al.*, 2020b; OKUMA *et al.*, 2020; ROSADAS *et al.*, 2021a).

Os testes que utilizam técnicas de biologia molecular para diagnóstico confirmatório e diferencial das infecções por HTLV-1 e 2 baseiam-se primariamente na detecção do ácido nucleico viral, na forma de DNA proviral (BRASIL, 2021a; CASSAR; GESSAIN, 2017; DEMONTIS *et al.*, 2015; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019). Tais testes são fundamentais nos casos de: (i) amostra com resultado indeterminado no WB/LIA, (ii) distinção entre as infecções e coinfeção por HTLV-1 e HTLV-2 e (iii) diagnóstico precoce da transmissão vertical (confirmação da soroconversão em crianças) (BRASIL, 2021a; PROIETTI, 2015).

O principal método de amplificação genômica é a PCR (CASSAR; GESSAIN, 2017; COSTA; MAGRI; CATERINO-DE-ARAUJO, 2011). A elevada aplicabilidade da PCR como teste diagnóstico levou ao desenvolvimento dos seguintes formatos metodológicos: (i) *nested* PCR (nPCR) (CAPUTO *et al.*, 2022), (ii) análise do polimorfismo do perfil de restrição dos fragmentos amplificados pela PCR (PCR-RFLP, *restriction fragment polymorphism analysis*) (CAMPOS *et al.*, 2017), e (iii) PCR em tempo real ou quantitativa (qPCR) (BANDEIRA *et al.*, 2020; CAMPOS, 2015; CAMPOS *et al.*, 2017). Ademais, a técnica de amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) também tem sido utilizada (GOMES *et al.*, 2020).

A subtipagem do HTLV-1 e 2 tem contribuído gradativamente para a compreensão dos mecanismos de transmissão e patogenia das infecções por diferentes subtipos virais (SAITO, 2019). Um método diagnóstico para caracterização do subtipo pode ser a RFLP, que resulta em fragmentos gerados pela digestão de produtos da PCR com enzimas de restrição (CAMPOS *et al.*, 2017; DAI; LONG, 2015; NOBRE *et al.*, 2018; SWITZER *et al.*, 1995). Outra aplicabilidade da RFLP, que tem sido mais explorada, é a identificação de mutações e polimorfismos associados às manifestações clínicas como a ATL e HAM/TSP (AYATOLLAHI *et al.*, 2018; VALLINOTO *et al.*, 2012). Contudo, o método mais adequado para caracterização genética de isolados do HTLV-1 ou 2 é o sequenciamento de nucleotídeos do genoma viral (convencional ou de última geração - *Next Generation Sequencing* - NGS) (DE OLIVEIRA ANDRADE *et al.*, 2021).

A qPCR tem se destacado entre os testes moleculares, pois é utilizada para diagnóstico e determinação do número de cópias de DNA presentes na amostra. A quantificação de carga proviral de HTLV é obtida pela detecção em tempo real da síntese do produto por ligação de sondas ou corantes luminescentes (CASSAR; GESSAIN, 2017; FANI *et al.*, 2019). A carga proviral é importante no acompanhamento clínico de pacientes sintomáticos, ou seja, no prognóstico das doenças associadas às infecções por HTLV-1 (BRASIL, 2021a; DOMÍNGUEZ; SALCEDO; GARCÍA-VALLEJO, 2015; GRASSI *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2004; NADERI *et al.*, 2012; RATHSAM-PINHEIRO *et al.*, 2019).

Ressalta-se que, no Brasil, os ensaios moleculares são realizados com tecnologia própria (*in house*), pois não está disponível comercialmente um teste molecular para HTLV-1 e 2 (BRASIL, 2021a; ROSADAS *et al.*, 2021a). Também não há um consenso

sobre qual o formato de teste molecular com melhor desempenho, principalmente para as variantes de HTLV-2 circulantes no País (BRASIL, 2021a).

Ainda no Brasil, o fluxo de métodos diagnósticos para investigação laboratorial da infecção por HTLV é dependente da infraestrutura laboratorial de cada local. A sequência de procedimentos baseia-se na triagem sorológica (Etapa I) e na confirmação da infecção por HTLV-1 e 2 por testes sorológicos e/ou moleculares (Etapa II). Assim, o Ministério da Saúde propõe dois fluxogramas distintos a depender da disponibilidade dos testes necessários (Figuras 7 e 8) (BRASIL, 2021a).

Caso o laboratório possua infraestrutura e insumos para realizar ambos os ensaios confirmatórios (sorológico e molecular), a orientação é iniciar com o teste molecular visando melhor custo/benefício. Em amostras negativas para o DNA proviral, indica-se o teste confirmatório sorológico, de preferência o LIA (BRASIL, 2021a; CAMPOS, 2015). Nos laboratórios que não disponibilizam de infraestrutura para os testes moleculares, deve-se realizar o teste sorológico WB ou LIA, dando preferência também ao LIA (BRASIL, 2021a; CAMPOS; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2020; OKUMA *et al.*, 2020). Para as amostras com padrão inconclusivo (HTLV não tipados ou resultado indeterminado), orienta-se coletar nova amostra após três meses. Nesse caso, infere-se paciente em fase de soroconversão (BRASIL, 2021a).

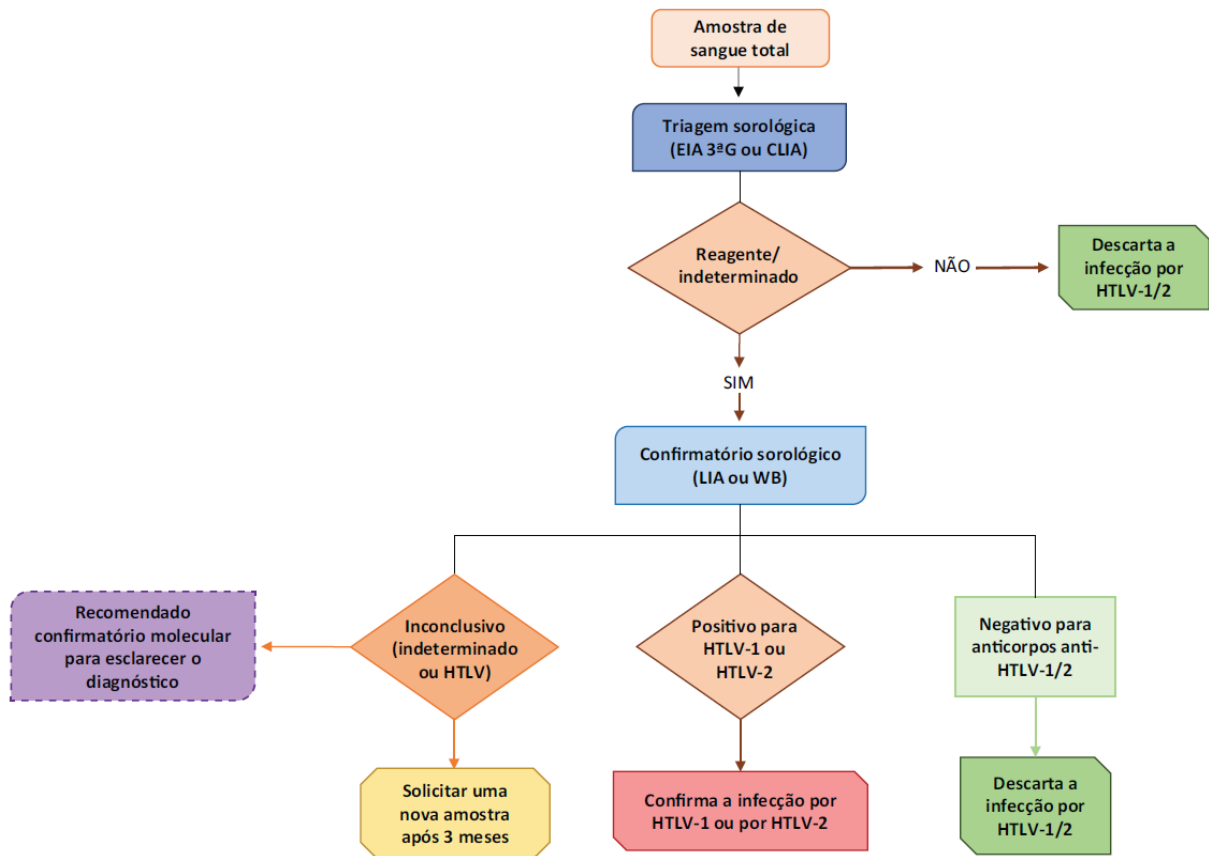


Figura 7 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos.

Fonte: (BRASIL, 2021a)

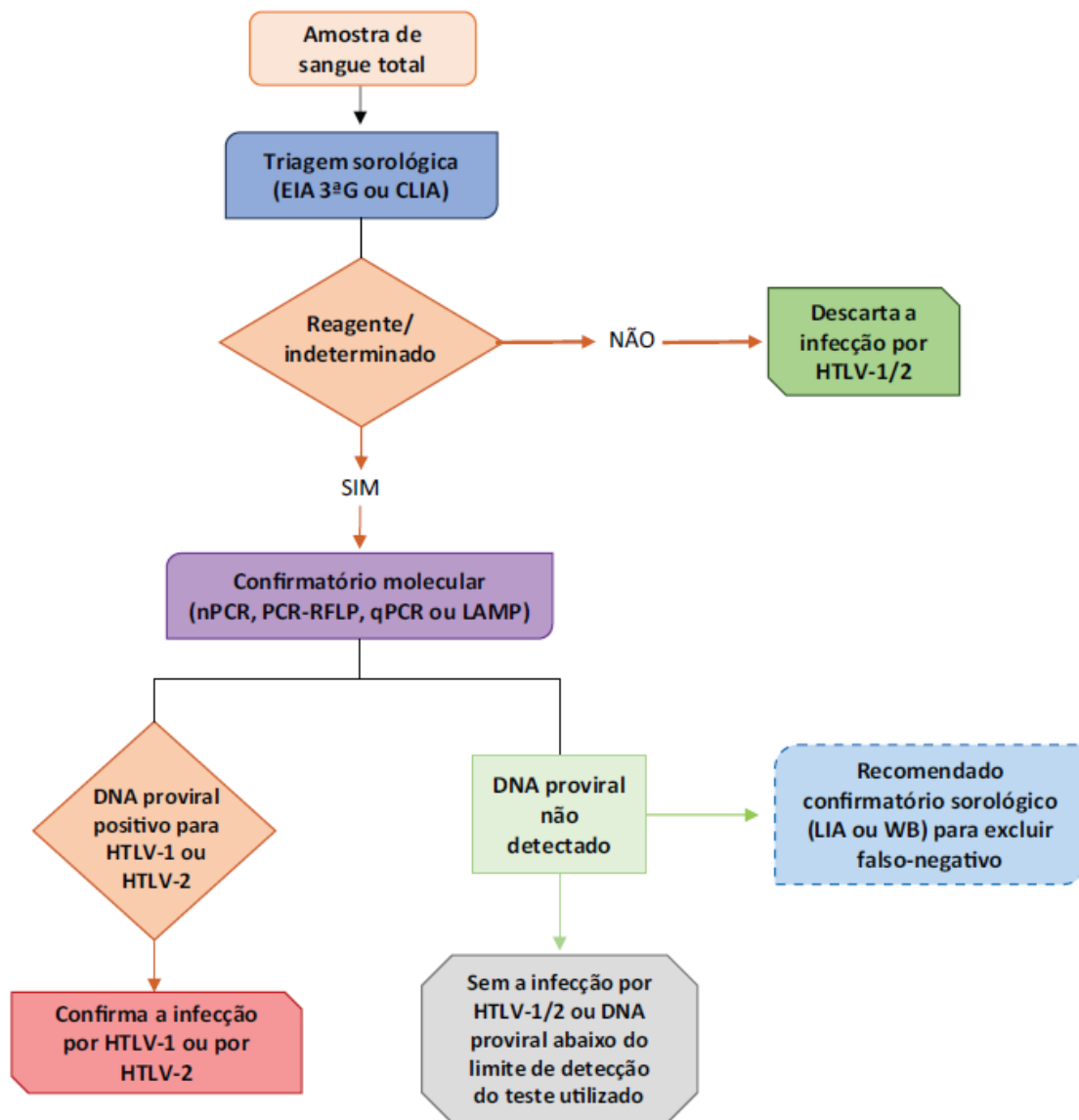


Figura 8 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios moleculares.

Fonte: (BRASIL, 2021a)

1.7. Aspectos Clínicos das Infecções por HTLV-1 e 2

A patogênese de doenças associadas ao HTLV-1 e 2 é multifatorial. Características relacionadas ao vírus e às respostas imune/inflamatória do hospedeiro estão entre os fatores envolvidos na geração de doenças. A partir de respostas imunes inflamatórias, esses vírus induzem alterações genéticas nas células infectadas, com seguimento na proliferação celular, e/ou ocasionam lesão do SNC. O perfil genético do hospedeiro está claramente associado ao equilíbrio entre respostas inflamatórias e

regulatórias, predispondo ou protegendo contra doenças inflamatórias causadas pelo HTLV-1 (BRITES *et al.*, 2021; EINSIEDEL *et al.*, 2021a).

Desse modo, indivíduos infectados por HTLV-1 apresentam manifestações clínicas ao longo da vida de acordo com a interação vírus-hospedeiro. Na maior parte dos casos, a infecção por esses vírus é persistente e se mantém assintomática ao longo da vida. Contudo, aproximadamente 1 a 5% dos infectados podem apresentar ATL e cerca de 3% HAM, sendo que essas se iniciam em pessoas entre 40 e 60 anos de idade, sugerindo longo período de incubação ou de infecção latente (KOGA *et al.*, 2010; TANAJURA *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2024)

Os processos patológicos desencadeados pelo HTLV-1 estão associados a alguns biomarcadores, como exemplos: carga proviral elevada, proteínas Tax e HBZ, além de citocinas inflamatórias. Entre as mais graves doenças que podem ser desenvolvidas decorrentes da infecção pelo HTLV-1 estão a ATL e mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (BANGHAM, 2018; BRITES *et al.*, 2021; NOSAKA; MATSUOKA, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Ainda, doenças inflamatórias, como pneumopatias, alveolite linfocitária, bronquiolite, tireoidite, uveíte e dermatite infecciosa podem ser causadas pelo HTLV-1 (DIAS; FALCÃO; QUARESMA, 2022; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; ROSA *et al.*, 2022; ROUCOUX; MURPHY, 2004; SIVERIO-LLOSA *et al.*, 2022). Também doenças reumatológicas (síndrome de Sjögren e polimiosite), disfunções do trato urinário e distúrbios psiquiátricos podem estar associados à infecção por HTLV-1 (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; SCHIERHOUT *et al.*, 2020; UMEKITA, 2022).

Há evidências de taxas elevadas de infecção pelo HTLV-1 em associação com outros patógenos/infecções, como HIV, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), sífilis, clamídia, papilomavírus humano (HPV) e herpes simplex vírus (HSV) (CAMPOS *et al.*, 2020a; LUZ *et al.*, 2022; ROSADAS; TAYLOR, 2022a). Ademais, frequências elevadas de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Schistosoma mansoni* e *Strongyloides stercoralis* têm sido observadas em pessoas vivendo com HTLV (PVHTLV) (BYARD, 2019; ROSADAS; TAYLOR, 2022a; SCHIERHOUT *et al.*, 2020). Nesse contexto, uma meta-análise apontou maiores chances de coinfeção pelo HTLV-1 e os seguintes patógenos/infecções: HCV (*Pooled OR* = 20,11; IC 95%: 7,03-57,54), *Mycobacterium leprae* (*Pooled OR* = 4,67; 95% CI: 2,23-9,77), sífilis (*Pooled OR* = 4,59; IC 95%: 2,40-8,77), *Schistosoma mansoni* (*Pooled OR* = 4,55; IC 95%: 2,43-8,53), *Mycobacterium tuberculosis* (*Pooled OR* = 2,61; 95% CI: 2,11-

3,22), clamídia (*Pooled OR* = 2,36; IC 95%: 1,61-3,44) e HPV (*Pooled OR* = 2,07; IC 95%: 1,26-3,40) em relação aos respectivos controles (sem HTLV-1) (ROSADAS; TAYLOR, 2022a).

A imunossupressão provocada pelo HTLV-1 ocorre independentemente de sintomas clínicos da infecção ou do *status* de assintomático. Assim, sugere-se que o HTLV-1 pode aumentar a suscetibilidade a uma variedade de doenças, resultando em maior persistência ou gravidade das coinfeções. Contudo, estudos prospectivos controlados em larga escala e dados mais robustos são necessários para avaliar a importância de cada coinfeção (BYARD, 2019; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; ROSADAS; TAYLOR, 2022a; SCHIERHOUT *et al.*, 2020).

ATL é definida como neoplasia de células T periféricas maduras, composta por células linfóides altamente pleomórficas, causada pelo HTLV-1. As células neoplásicas podem estar presentes em tumores de tecidos hematopoiéticos e linfóides, além de vários outros tecidos, incluindo pele, baço, pulmões, fígado, SNC e coração (ABOLBASHARI *et al.*, 2018; ALAGGIO *et al.*, 2022; IWANAGA, 2020). Cerca de 5% dos portadores do HTLV-1 desenvolvem ATL. No entanto, a transmissão vertical do HTLV-1 de mãe para o filho (transplacentária, durante o parto ou amamentação) aumenta a chance de desenvolvendo ATL para 20%, e se assumirmos um risco de 5% ao longo da vida de desenvolver ATL, estima-se que 25% dos casos de transmissão vertical podem desenvolver ATL (BARR *et al.*, 2022; IWANAGA, 2020; MALIK; TAYLOR, 2019; ROSADAS; TAYLOR, 2019).

A ATL é classificada clinicamente em aguda, linfomatosa, latente e crônica (ADKINS *et al.*, 2020; KATO; IMAIZUMI; MIYAZAKI, 2022; SHIMOYAMA, 1991; WHO, 2017), além da forma denominada linfoma cutâneo primário de pele (ADKINS *et al.*, 2020; COOK *et al.*, 2019). Parâmetros como aspectos bioquímicos, alterações quantitativas e morfológicas das células linfocitárias, a extensão da doença e o tempo de evolução são utilizados para classificar cada caso. Comumente, as formas de ATL exibem diversas alterações cutâneas (ADKINS *et al.*, 2020; TSUKASAKI; FUKUSHIMA, 2019).

Na forma aguda da ATL, são observadas alterações na medula óssea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, hipercalcemia e níveis elevados de desidrogenase láctica. Já a forma linfomatosa ou linfoma é caracterizada por linfocitose, com envolvimento da medula óssea (cerca de 40% dos casos), hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, hipercalcemia e elevação da desidrogenase láctica, além de alterações

viscerais e cutâneas. As formas linfomatosa e aguda são de pior prognóstico, devido à evolução das lesões e baixa sobrevida (aproximadamente de um ano) (ADKINS *et al.*, 2020; KATO; IMAIZUMI; MIYAZAKI, 2022).

Quanto à forma crônica da ATL, essa é notada por intensa linfocitose, pouca elevação da desidrogenase láctica (LDH), linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Na forma latente, são observadas lesões cutâneas (*rash* eritematoso) e poucas alterações linfocitárias. Essas formas, crônica e latente, são consideradas com melhor prognóstico (ADKINS *et al.*, 2020; KATO; IMAIZUMI; MIYAZAKI, 2022).

HAM/TSP é uma síndrome neurológica clássica, sendo a mais frequentemente relacionada ao HTLV-1. Clinicamente, as manifestações principais são: a paraparesia espástica, distúrbios neurogênicos da bexiga e sinais sensoriais menos perceptíveis (fraqueza muscular), demonstrando os danos à medula espinhal torácica. Contudo, os danos na HAM/TSP não se restringem ao SNC, mas também ao periférico (fadiga durante atividades físicas, câibra, parestesia, miopatias e neuropatias periféricas), além do sistema autonômico (disautonomias cardíacas e hipotensão) (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; ROSADAS *et al.*, 2020; TSUTSUMI *et al.*, 2019).

Essa condição clínica é mais prevalente em mulheres que em homens, e a média de idade de seu surgimento varia de 40-50 anos. Ainda, está associada à infecção adquirida na vida adulta por transfusão ou por via sexual (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; ROSADAS *et al.*, 2020; TSUTSUMI *et al.*, 2019). Os dados indicam que a resposta imune do hospedeiro provoca dano tecidual no SNC. Assim, a interação do sistema imunológico do hospedeiro com as células infectadas pelo HTLV-1 pode desencadear a doença. Particularmente, os linfócitos T-CD8+ citotóxicos específicos para HTLV-1 liberam citocinas pró-inflamatórias, desencadeando respostas inflamatórias e danos no sistema nervoso (ENOSE-AKAHATA; JACOBSON, 2019; GOMES *et al.*, 2021; YAMAUCHI *et al.*, 2021).

Pacientes com ATL e HAM/TSP têm sido estudados quanto ao desenvolvimento de lesões pulmonares (DIAS; FALCÃO; QUARESMA, 2022; EINSIEDEL *et al.*, 2021a). Em decorrência da ATL, são observadas pneumopatias por infiltrado de células leucêmicas ou infecções oportunistas associadas ao quadro de imunodeficiência pelo HTLV-1 (DIAS; FALCÃO; QUARESMA, 2022). Nos achados radiológicos, são encontrados nódulos centrolobulares, bronquiectasias e opacidades com aspecto em vidro fosco. As lesões são atribuíveis à inflamação resultante dos efeitos do vírus *in situ*, podendo causar doenças pulmonares obstrutivas, como por exemplo: infecções

respiratórias oportunistas, ou ainda por infiltrado de células inflamatórias no pulmão. Entretanto, mais estudos são necessários para compreender a fisiopatologia dessas manifestações pulmonares, além de investigações com seguimento de pacientes com essas condições clínicas (DIAS *et al.*, 2021; DIAS; FALCÃO; QUARESMA, 2022; EINSIEDEL *et al.*, 2021a).

Doenças oculares foram, e continuam sendo, associadas ao HTLV-1 desde o final da década de 80 (CHEW *et al.*, 2018; KAMINAGAYOSHI *et al.*, 2005; KAMOI, 2020; KAMOI *et al.*, 2022; MOCHIZUKI *et al.*, 1994; OHBA *et al.*, 1989; TERADA *et al.*, 2017). Entre as manifestações oftalmológicas, destaca-se a uveíte e suas complicações, além da síndrome de Sjögren's/ceratoconjuntivite seca, ceratite intersticial e variados tipos de lesões na córnea (KAMOI, 2020; KAMOI; MOCHIZUKI, 2012; RATHSAM-PINHEIRO *et al.*, 2019; TERADA *et al.*, 2017)

A uveíte causada pelo HTLV-1 é a manifestação oftalmológica mais comum nas áreas endêmicas, como Japão e Austrália (CHEW *et al.*, 2018; KAMOI *et al.*, 2022; TERADA *et al.*, 2017). O processo inicial de inflamação ocular está relacionado à quebra da barreira hemato-ocular imunomediada por células inflamatórias, com a produção de citocinas e quimiocinas e, conseqüente, lesão tecidual (KAMOI, 2020; KAMOI *et al.*, 2022). Observa-se que pessoas com uveíte por HTLV-1 apresentam número de células infectadas superior no fluído ocular em relação ao sangue periférico; no entanto, esses pacientes têm uma viremia maior que os assintomáticos (KAMOI *et al.*, 2022; ONO *et al.*, 1995, 1997). (KAMOI *et al.*, 2022; KAMOI; MOCHIZUKI, 2012; MOCHIZUKI *et al.*, 1994).

As doenças reumáticas, como a artrite reumatóide, polimiosite e a síndrome de Sjögren's têm sido investigadas quanto à associação com HTLV-1 (IWAMOTO *et al.*, 2022; TERADA *et al.*, 2017; UMEKITA, 2022; UMEKITA; OKAYAMA, 2020). Uma revisão de literatura com meta-análise avaliou estudos sobre diversas comorbidades como possíveis desfechos relacionados ao HTLV-1 (SCHIERHOUT *et al.*, 2020). Na referida meta-análise, foi observada associação entre a infecção pelo HTLV-1 e a maior chance de ocorrência de artrite reumatóide e síndrome de Sjögren's avaliando-se os poucos estudo disponíveis sobre esses desfechos (EGUCHI *et al.*, 1996; HIDA *et al.*, 1999; TERADA *et al.*, 1994). Portanto, mais estudos de prevalência e seguimentos de pacientes com número amostral maior, além de outras revisões com meta-análise são necessários para estabelecer uma relação causal consistente sobre a infecção pelo HTLV-1 e as doenças reumáticas (SCHIERHOUT *et al.*, 2020; UMEKITA; OKAYAMA, 2020).

O HTLV-2 não é considerado um agente oncogênico (CIMINALE *et al.*, 2014; MAKSIMOVA; PANFIL, 2022; RENDE *et al.*, 2012; VERDONCK, 2020), mesmo tendo sido identificado a partir de células de um paciente com leucemia de células T pilosas (KALYANARAMAN *et al.*, 1982). Clinicamente, o HTLV-2 é causador de uma mielopatia (HAM/TSP-like) (HJELLE; CHANEY, 1992; JACOBSON *et al.*, 1993; VERDONCK, 2019). Neuropatias, lesões dermatológicas e coinfeções têm sido investigadas em pacientes com a infecção pelo HTLV-2 (ANDRADE DE SOUSA *et al.*, 2019; JACOBSON *et al.*, 1993; PINTO *et al.*, 2012). Em pacientes com disfunções do trato urinário e em infecções respiratórias, também tem sido pesquisada a infecção pelo HTLV-2 (HJELLE; CHANEY, 1992; JACOBSON *et al.*, 1993; ROUCOUX; MURPHY, 2004). Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer a patogenia, fatores oncogênicos/malignidade e comorbidades associadas ao HTLV-2.

Tratamento e manejo das formas clínicas do HTLV-1

Não há tratamento específico que vise à eliminação do HTLV do organismo infectado. Os tratamentos disponíveis são voltados para as doenças decorrentes da infecção viral. Em relação à HAM, o tratamento visa melhorar a qualidade de vida do indivíduo e impedir que a doença avance. Desse modo, a única opção terapêutica que se mostrou eficaz foi a corticoterapia (pulsoterapia com metilprednisolona e dose baixa de prednisolona oral), embora apresente riscos. Além disso, a capacidade de resposta à terapia (redução dos sintomas e aumento da mobilidade) está ligada à duração e o estágio da doença. Assim, é importante eleger os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem dessa intervenção terapêutica (ARAUJO *et al.*, 2021; BRASIL, 2021a).

O tratamento da ATL objetiva uma resposta completa ou parcial do quadro, com evolução, nos pacientes elegíveis, para o transplante de medula óssea alogênico, o qual aumenta o período de remissão. A abordagem terapêutica irá depender de cada forma clínica da ATL. No Quadro 2, estão descritos os tratamentos para cada uma das formas clínicas, segundo recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021a) e tendo como base os estudos citados.

Quadro 2 – Principais abordagens terapêuticas para as diferentes formas clínicas da ATL

Forma clínica de ATL	Tratamento indicado	Referências
Forma latente e crônica favorável	Observação, sem tratamento	(TSUKASAKI, 2016)
Forma crônica não favorável	AZT/IFN- α *, uso contínuo; em caso de indisponibilidade de AZT/IFN- α , considerar quimioterapia	(BAZARBACHI <i>et al.</i> , 2010)
Forma aguda	AZT/IFN- α ou quimioterapia intensiva. Considerar transplante alogênico para os pacientes elegíveis	(HISHIZAWA <i>et al.</i> , 2010; KAMI <i>et al.</i> , 2003; UTSUNOMIYA <i>et al.</i> , 2001)
Forma linfomatosa	Considerar quimioterapia intensiva para todos os pacientes, além do transplante alogênico para os elegíveis	(HISHIZAWA <i>et al.</i> , 2010; KAMI <i>et al.</i> , 2003; UTSUNOMIYA <i>et al.</i> , 2001)

*AZT = azidotimidina ou zidovudina; IFN- α = interferon - alfa

Fonte: (BRASIL, 2021a)

1.8. Epidemiologia das Infecções por HTLV-1 e 2

1.8.1. Vias de transmissão

O HTLV-1/2 é transmitido, principalmente, pela via vertical durante a amamentação (BRASIL, 2021a; FUJINO; NAGATA, 2000; MILLEN; THOMA-KRESS, 2022; ROSADAS; TAYLOR, 2019). Pode ocorrer também pela via placentária no decorrer da gestação ou no momento do parto, e por transmissão horizontal, seja sanguínea ou sexual (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; PROIETTI *et al.*, 2005; ROSADAS *et al.*, 2021b).

Em lactentes amamentados pela mãe, as taxas de transmissão variam de 7,4% a 32%, em comparação com taxas inferiores a 5% entre os alimentados com fórmula infantil (PERCHER *et al.*, 2016). A transmissão durante a gestação ou parto ocorre em torno de 5% dos casos; contudo, há necessidade de mais investigações (EUSEBIO-

PONCE *et al.*, 2019; PRENDERGAST *et al.*, 2019; ROSADAS *et al.*, 2021b, 2021a; UCHIYAMA *et al.*, 1977).

Portanto, a transmissão vertical do HTLV-1 e 2 é a principal fonte de manutenção da infecção em áreas endêmicas (ITABASHI *et al.*, 2020). A infecção resulta, principalmente, da exposição prolongada de lactentes a células infectadas pelo HTLV no leite materno após a perda de anticorpos maternos transplacentários. Os fatores que favorecem a transmissão do HTLV via amamentação são: (i) alta carga proviral no leite e no sangue, (ii) dificuldade de aquisição de fórmula láctea gratuita por famílias de baixa renda, (iii) amamentação prolongada (> 6 meses), (iv) concordância do HLA entre a mãe e criança, (v) coinfeção com *Strongyloides sp.* e (vi) a mãe ser portadora de HAM/TSP (BIGGAR *et al.*, 2006; MILLEN; THOMA-KRESS, 2022; PAIVA *et al.*, 2018; ROSADAS; TAYLOR, 2019, 2022a).

O contato sexual é também importante na disseminação do HTLV-1 e 2, seja em regiões urbanas, rurais e indígenas. O HTLV-1 e 2 é transmitido mais eficientemente de homens para mulheres em comparação a mulheres para homens. A transmissão sexual do HTLV-1/2, assim como de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), está associada a comportamentos de risco. Entre esses comportamentos, podemos citar: (i) não uso do preservativo, (ii) múltiplos parceiros sexuais, (iii) relações sexuais com PUDI, (iv) parceiros sexuais infectados ou provenientes de áreas endêmicas para HTLV-1 e 2, e a (v) presença de feridas e úlceras na região genital/história de outras ISTs (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; MARTEL; GOTUZZO, 2022; PAIVA; CASSEB, 2014; ROSADAS *et al.*, 2021a, 2021b).

A transmissão por sangue contaminado com HTLV-1 e 2 pode ocorrer pelo compartilhamento de seringas e agulhas com pessoas que usam drogas injetáveis, por transfusão sanguínea em caso de sangue não triado para anti-HTLV-1/2 e transplante de órgãos/tecidos (DE MENDOZA *et al.*, 2017; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; KENGNE *et al.*, 2018). No Brasil, a introdução da triagem compulsória de sangue e órgãos, além da depleção leucocitária de hemocomponentes, colaborou com a redução significativa do risco de transmissão associado à transfusão de sangue e derivados (BRASIL, 1993, 2009, 2021a; HEWITT *et al.*, 2013).

1.8.2. Distribuição geográfica

Estima-se que 5 a 10 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-1 no mundo, sendo a maioria assintomática (CASSAR; GESSAIN, 2017; LEGRAND *et al.*, 2022; OMS, 2023; VERDONCK, 2020). Em relação ao HTLV-2, calcula-se que, globalmente, existam 800.000 indivíduos infectados (MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; MURPHY; CASSAR; GESSAIN, 2015). Vale ressaltar que a distribuição geográfica da infecção pelo HTLV-1 e 2 não é totalmente conhecida nos diversos continentes do globo (GESSAIN; CASSAR, 2012; LEGRAND *et al.*, 2022; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019).

As taxas de soroprevalência do HTLV-1 e 2 são influenciadas por fatores como área geográfica avaliada, composição da população e comportamentos de risco dos indivíduos (GESSAIN; CASSAR, 2012; PROIETTI *et al.*, 2005), além do aumento das taxas nas faixas etárias mais elevadas (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2006; ESHIMA *et al.*, 2009). Em revisão sistemática global, a prevalência para HTLV-1/2 foi de 0,91%, variando de acordo com a população estudada, sendo maior na população em geral (1,65%) em relação a gestantes (0,34%) e doadores de sangue (0,04%). Notou-se que a prevalência para cada grupo populacional foi maior em países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) baixo que em países com IDH alto (SAMPAIO *et al.*, 2023).

As áreas de maior endemicidade conhecida para o HTLV-1 no mundo são: Japão (principalmente sudoeste), Caribe, América do Sul, África Subsaariana, Oriente Médio e Australo-Melanésia, como mostra a Figura 9 (GESSAIN; CASSAR, 2012; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019).

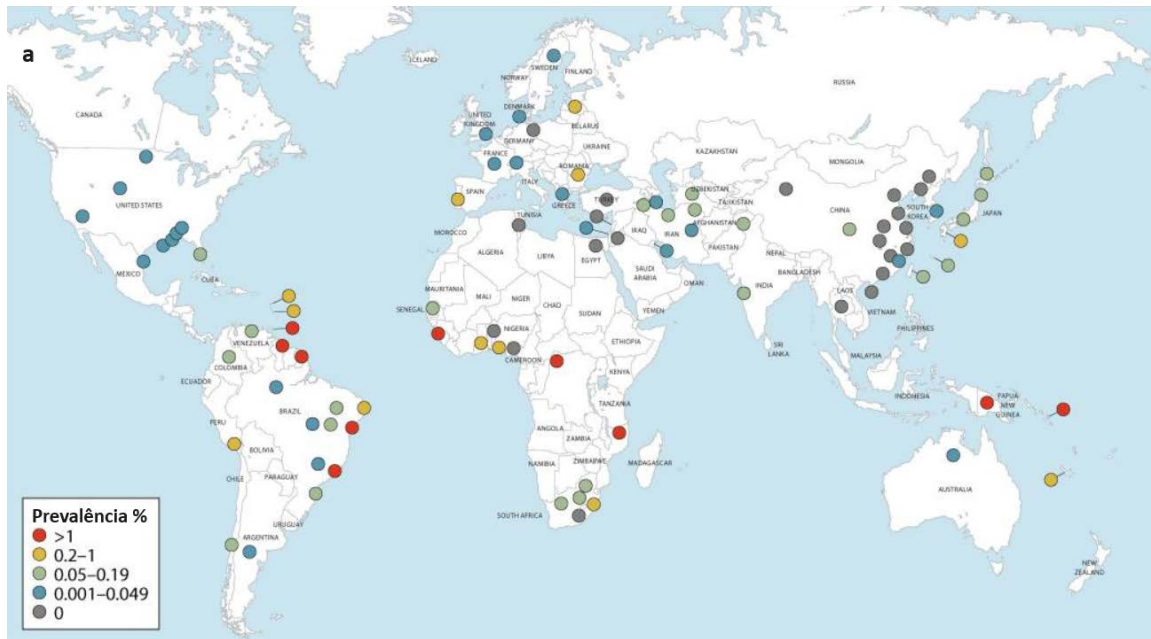


Figura 9 – (a) Distribuição global da soroprevalência do HTLV-1 na população geral. (b) Distribuição global da soroprevalência do HTLV-1 em doadores de sangue (modificada).

Fonte: LEGRAND et al., 2022.

O continente africano é considerado o berço da infecção pelo HTLV. De acordo com a região geográfica, a soropositividade na África apresenta significativas variações. Em grupos rurais e pigmeus, geralmente, observa-se soroprevalências mais elevadas. Na

África Central, foram descritas taxas de 6,4%, 3,5% e 4% em pigmeus para HTLV-1, HTLV-2 e HTLV-1 e 2 (coinfecção), respectivamente (MAUCLÈRE *et al.*, 2011). Uma revisão recente de literatura encontrou, em população rural adulta, taxas de prevalência do HTLV-1 de 0,06% no Egito (N=3158) (África do Norte), e de 0,7% na Costa do Marfim (N=574) a 5,2% (N=2501) em Guiné-Bissau (África Ocidental). Na África Central, a prevalência variou de 0% na República Centro-Africana (N=2096) a 10,5% no Gabão (N=4.381); e na África Oriental foi de 0% na Zâmbia (N=226) e Etiópia (N=225) a 6,2% nas Seicheles (N=1055), enquanto na África do Sul foi de 1,1% (N=178) (GESSAIN *et al.*, 2023).

Ainda no continente africano, a prevalência do HTLV-1 em doadores de sangue variou de 0 a 0,1% no Norte de África, 0 a 2,6% na África Ocidental, 0 a 1,1% na África Oriental, 0 a 0,1% na África Austral e 0,7 a 6% na África Central, atingindo 4% na República Democrática do Congo e 6% em doadores do leste do Gabão (GESSAIN *et al.*, 2023).

No Japão, foi estimada uma prevalência global de 0,32% (2006-2007) em investigação nacional com primodoadores, e taxas de 0,66% e 1,02% em doadores de sangue do sexo masculino e feminino, respectivamente (SATAKE; YAMAGUCHI; TADOKORO, 2012). As regiões com maiores prevalências foram as áreas de Kyushu-Okinawa (sudoeste), e a idade também foi um fator relevante na prevalência, de modo que o aumento gradual da idade implica na elevação da prevalência em indivíduos mais velhos (>70 anos) (IWANAGA, 2020; SATAKE; YAMAGUCHI; TADOKORO, 2012). Estima-se que cerca de 4000 novas infecções por HTLV-1 devem ocorrer ao ano em adolescentes e adultos no Japão (IWANAGA, 2020; SATAKE *et al.*, 2016).

O Oriente Médio destaca-se por ser região endêmica para o HTLV-1 e 2, mas a distribuição geográfica da prevalência local se dá de maneira heterogênea, assim como em outras regiões do mundo. Em inquérito de base populacional no Irã, prevalências de 2,12% e 0,12% foram observadas para o HTLV-1 e HTLV-2, respectivamente (RAFATPANAH *et al.*, 2011). Outro estudo, realizado em sete centros de doação de sangue de regiões endêmicas também do Irã, apontou reatividade de 0,09% para o HTLV-1, não havendo positividade para o HTLV-2 (KARIMI; ZADSAR; POURFATHOLLAH, 2017).

Alta positividade para HTLV-1 tem sido notada, principalmente entre aborígenes, na região central da Austrália (EINSIEDEL *et al.*, 2021b). Em investigação realizada em cinco hospitais públicos da região norte daquele país, foi encontrada uma taxa de 10,35%,

sendo aborígenes 99,7% dos positivos (GRIVAS; FREEMAN; BAIRD, 2014). Já em sete comunidades indígenas australianas no centro do país, verificaram-se prevalência de 36,8% em adultos e 49,3% em maiores de 45 anos, sendo a prevalência em crianças de 3,5% (EINSIEDEL *et al.*, 2021b).

Em se tratando do continente americano, de forma mais específica em primodoadores de sangue dos Estados Unidos, foram estimadas prevalências de 5,1 e 14,7 por 1.000.000 para HTLV-1 e HTLV-2, respectivamente, no período de 2000-2009 (CHANG *et al.*, 2014). Enquanto no Canadá, foi reportada uma taxa de 1,11 por 100.000 em doadores de sangue, em 2010 e, dentre os soropositivos, um quarto apresentou reatividade para o HTLV-2, uma tendência de populações urbanas que tem se mantido por mais de 20 anos (O'BRIEN *et al.*, 2013, 2018).

Na América Central, os dados sobre a prevalência do HTLV-1 e 2 são escassos (EUSEBIO-PONCE; CANDEL; ANGUITA, 2019). Em relação ao Caribe, a prevalência da infecção pelo HTLV-1 e 2 varia de acordo com o país. Na Jamaica, uma soroprevalência para HTLV-1 de 2,5% foi descrita em doadores de sangue (BRADY-WEST; BUCHNER, 2000). Já um estudo do tipo coorte realizado no mesmo país obteve soropositividade entre 1,7% e 17,4% para HTLV-1, variando de acordo com o sexo e a idade dos indivíduos (MURPHY *et al.*, 1991). Em regiões rurais no Haiti, foram publicadas taxas para o HTLV-1 de 2,2%, 5,3% e 11,2% em gestantes, pacientes submetidos a cirurgias e indivíduos sintomáticos sugestivos de infecção por HIV, respectivamente (ALLAIN *et al.*, 1992), e de 0,06% para HTLV-1 e 2 em doadores de sangue de 13 províncias cubanas (RAMIREZ *et al.*, 1991). Na República Dominicana, um estudo transversal retrospectivo em 10 hemocentros verificou soroprevalência para HTLV-1 e 2 de 0,26% em doadores de sangue (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2021).

Na América do Sul, os dados soroepidemiológicos são limitados a populações específicas de determinados países. Ainda assim, essa é uma importante área endêmica para o HTLV-1 e 2 (EUSEBIO-PONCE; CANDEL; ANGUITA, 2019). Na Argentina, a soropositividade em doadores de sangue foi de 0,032%, 0,011% e 0,021% para HTLV-1/2, HTLV-1 e HTLV-2, respectivamente (BORDA *et al.*, 2019). Em região sul do Peru, foi estimada uma prevalência de 1,2% para HTLV-1/2 em doadores de sangue; dos quais, 71,4% foram positivos para o HTLV-1 (QUISPE *et al.*, 2009). Na Amazônia Peruana, observaram-se soroprevalências de 1,9% e 0,9% para HTLV-1 e 2, respectivamente (ALVA *et al.*, 2012), e de 2,7% para HTLV-1 em comunidades do sul da Cordilheira dos Andes (ITA *et al.*, 2014). Na Venezuela, a soroprevalência para HTLV-1 e 2 foi de 0,2%

em doadores de sangue, sendo possível avaliar sorologicamente as mães de seis desses doadores (37,5%) e todas foram positivas para HTLV-1 (LEÓN *et al.*, 2003).

No Brasil, aproximadamente 800 mil (GESSAIN; CASSAR, 2012) a 2,5 milhões de pessoas são portadoras do HTLV-1 (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002), e mais de 200.000-250.000 do HTLV-2 (MURPHY; CASSAR; GESSAIN, 2015). No País, as prevalências variaram de 0,02% a 0,6% para HTLV-1 e 2 nas últimas duas décadas em doadores de sangue (BLATYTA *et al.*, 2020; MORAIS *et al.*, 2017; PESSONI; AQUINO; ALCÂNTARA, 2019; PINTO *et al.*, 2012, 2016; REBOUÇAS *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2018; VIANA *et al.*, 2014).

Em doadores de sangue mineiros, notou-se frequência global de doações HTLV-positivas de 0,012% (2006/2017), com tendência de queda nas doações HTLV positivas ao longo de mais de uma década devido ao aumento da proporção de doadores regulares (MALTA *et al.*, 2022). Na Bahia, a prevalência foi de 0,3% (2008-2017), com tendência decrescente (LUZ *et al.*, 2022). Ainda em bancos de sangue de quatro capitais brasileiras, foram estimadas as seguintes prevalências: 228,3/100.000 em Recife; 222,0/100.000 no Rio de Janeiro; 103,7/100.000 em Belo Horizonte e 103,3/100.000 em São Paulo. Nesse estudo, verificou-se estabilidade na prevalência para o HTLV-1/2 ao longo dos anos, mas com tendência de aumento entre os mais jovens, homens, brancos e com ensino superior (MIRANDA *et al.*, 2022b). Já a prevalência da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue no Mato Grosso do Sul (MS) foi de 0,017% (AMIANTI *et al.*, 2023).

A Figura 10 apresenta taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de Unidades Federativas brasileiras, sendo estratificadas em três categorias (<1,0/1000; 1,0 a 3,0/1000; >3,0/1000) na figura. Dentre as 12 capitais dos estados investigados, três (Acre, Bahia e Roraima) encontravam-se no extrato superior com taxas de prevalência em doadores de sangue maiores que 3,0/1000 habitantes. As capitais de quatro estados apresentaram prevalências intermediárias (Amazonas, Maranhão, Pernambuco e São Paulo), variando de 1,0 a 3,0/1000. Os estados cujas capitais mostraram prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em doadores de sangue menores que 1,0/1000 foram Piauí, Goiás, Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina (BRASIL, 2021b).

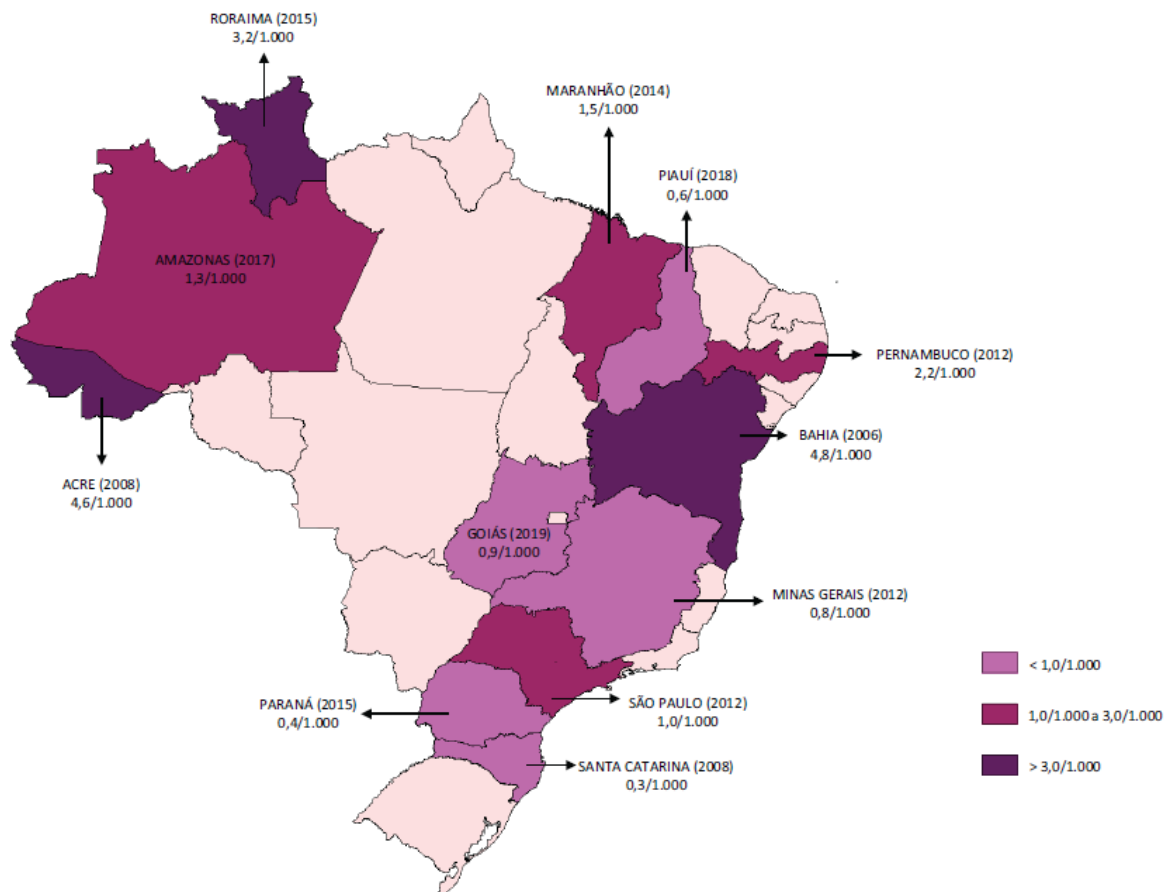


Figura 10 – Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de Unidades Federativas brasileiras.

Fonte: BRASIL, 2021b.

Prevalência de 0,2% a 1,2% foram encontrados em gestantes brasileiras (BARMPAS *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2018; GUERRA *et al.*, 2018; MELLO *et al.*, 2014; MOURA; DE MELLO; CORREIA, 2015).

Coefficientes de 4,0% e 16,5% para HTLV-1/2 foram determinados em PUDI em Salvador e no Rio de Janeiro, respectivamente (GUIMARÃES *et al.*, 2001; NUNES *et al.*, 2007), já entre as pessoas que usam drogas ilícitas, a prevalência foi de 6,4% no Pará (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2019).

Entre os cenários epidemiológicos mais importantes do HTLV no Brasil, está o estado da Bahia, cuja prevalência da infecção pelo HTLV-1 em investigação de base populacional realizada em Salvador (Bahia) foi de 1,48% para o HTLV-1 (NUNES *et al.*, 2017). Também foram avaliados 233.876 resultados de indivíduos extraídos do banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN), sendo a média acumulada de casos HTLV positivos na Bahia de 14,4 por 100.000 habitantes. Desses

91,7% foram positivos para HTLV-1, 2,9% para HTLV-2 e 5,4% para HTLV-1/2 (PEREIRA *et al.*, 2019).

Em Goiás, os estudos sobre a infecção pelo HTLV-1/2 revelaram prevalências variadas, tais como: 0,09% em doadores de sangue (PESSONI; AQUINO; ALCÂNTARA, 2019), 0,1% em gestantes (OLIVEIRA; AVELINO, 2006), 0,87% em pacientes com doenças onco-hematológicas (KOZLOWSKI, 2013), 1,24% em pacientes com tuberculose pulmonar, (KOZLOWSKI *et al.*, 2014) e 0,79% em indivíduos HIV soropositivos virgens de tratamento (KOZLOWSKI *et al.*, 2016). Ademais, uma prevalência de 0,5% foi estimada em afro-descendentes de comunidades quilombolas em Goiás e Mato Grosso do Sul (NASCIMENTO *et al.*, 2009).

1.9. Prevenção e Controle do HTLV-1/2

Ainda que identificada há quase quatro décadas, a infecção por HTLV é pouco conhecida pela população geral e por profissionais de saúde. Desse modo, a divulgação de orientações e dados científicos consiste em uma medida primária necessária para o controle da circulação viral. Como não há vacina disponível e tampouco tratamento curativo para a infecção por HTLV-1 e 2, as medidas de prevenção e controle estão relacionadas à quebra na cadeia de transmissão. Assim, a prevenção deve focar na interrupção da transmissão do HTLV-1/2, contido nos fluidos orgânicos (sangue, sêmen, fluido vaginal e leite materno). Visto isso, a prevenção de novas infecções é ponto chave no controle desses retrovírus (BRASIL, 2021a; EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019; ROSADAS *et al.*, 2021b; ZIHLMANN; DE ALVARENGA; CASSEB, 2012).

A recomendação da testagem global de sangue e hemoderivados tem sido uma importante forma de prevenção/controle. No Japão, a implantação da triagem sorológica para HTLV-1/2 em bancos de sangue ocorreu em 1986, resultando em declínio significativo na prevalência daquele país (NISHIJIMA *et al.*, 2019; SATAKE; YAMAGUCHI; TADOKORO, 2012). Sete anos depois, o Brasil implantou medida semelhante de obrigatoriedade da triagem sorológica para HTLV-1 e 2 (BRASIL, 1993) e, alguns anos mais tarde, também foi possível observar diminuição na prevalência (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2006; DIAS-BASTOS; OLIVEIRA; CARNEIRO-PROIETTI, 2010; LIMA *et al.*, 2010).

No sentido de reduzir a transmissão vertical do HTLV-1/2, o Ministério da Saúde do Brasil contraindica a amamentação para mães vivendo com HTLV-1 e 2, sendo

recomendado o uso de inibidores de lactação e de fórmulas lácteas infantis (BRASIL, 2022a). Além dos cuidados para evitar o contato de sangue materno com o sangue fetal durante o nascimento, como o parto cesáreo e o clampeamento precoce do cordão umbilical (BRASIL, 2021a). Para tal, os programas de triagem sorológica de HTLV-1 e 2 em gestantes brasileiras foram adotados isoladamente por alguns estados, como Mato Grosso do Sul e Goiás, em 2002 e 2003, respectivamente (DAL FABBRO *et al.*, 2008; GOMES FILHO *et al.*, 2009). Outrossim, a ampliação da testagem para HTLV-1/2 na rotina de exames de pré-natal é uma ação extremamente necessária em todos os estados brasileiros (BRASIL, 2021a; OPAS, 2022).

Recentemente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a incorporação no SUS do diagnóstico da infecção por HTLV-1/2 em gestantes no pré-natal (BRASIL, 2023). Em 15 de fevereiro de 2024, foi publicada a Portaria GM/MS n. 3148 de 06 de fevereiro de 2024, que visa incluir a infecção pelo HTLV em gestante, parturiente ou puérpera e da criança exposta ao risco de transmissão vertical desse vírus na lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de Saúde Pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional (BRASIL, 2024).

Em relação à transmissão por via sexual, além do incentivo ao “sexo seguro” devem ser implementadas políticas públicas para prevenção de infecção por essa via. Uma estratégia integrada, com intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais do sistema de saúde se faz necessária (Mandala da Prevenção) (BRASIL, 2022a; CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2006). Orientações sobre o HTLV-1 e 2 estão inclusas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Infecções Sexualmente Transmissíveis (BRASIL, 2022b). Contudo, medidas adicionais são relevantes, entre elas: (i) triagem dos contatos sexuais de pessoas vivendo com HTLV; (ii) aconselhamento de PVHTLV para que conheçam o aspecto crônico da infecção, as vias de transmissão e como prevenir novas infecções; (iii) triagem de HTLV-1 e 2 em pessoas com outras IST; (iv) aumentar a conscientização sobre o HTLV-1 na população em geral e entre os profissionais de saúde; e (v) garantir que o HTLV-1 e 2 seja incluído nas campanhas de conscientização sobre IST (BRASIL, 2021a; ROSADAS *et al.*, 2021b).

No Brasil, o Programa de Redução de Danos, implementado a partir de 2005, é um importante instrumento para o combate do uso de drogas lícitas e ilícitas. As ações combinadas de redução de danos incluem desde o fornecimento de materiais novos e descartáveis a serem utilizados na administração das drogas, além do aconselhamento a

não compartilhar e reutilizar esses insumos. Outrossim, intervenções comportamentais e estruturais almejando à redução do estigma e inequidades, além da eliminação de possíveis barreiras de acesso à saúde são necessárias (BRASIL, 2005; ROSADAS *et al.*, 2021b).

A prevenção e controle da infecção pelo HTLV-1 e 2 devem estar vinculados ao aconselhamento das PVHTLV sobre seu status e a possibilidade de evolução da infecção, além da triagem de familiares. Mães lactantes devem evitar a amamentação, e os filhos de mães HTLV reagentes devem ser testados para a infecção. Ainda, indivíduos soro reagentes não devem doar órgãos ou tecidos, além de espermatozoides, não compartilhar agulhas/seringas ou outros objetos perfurocortantes e de uso pessoal. Já para as parcerias sexuais, são necessárias orientações sobre a possibilidade da transmissão sexual, incentivando o uso do preservativo, independentemente do tipo de relação (ITABASHI *et al.*, 2020; PROIETTI, 2015; ROSADAS *et al.*, 2021b; ROSADAS; TAYLOR, 2019).

Finalmente, a abordagem do HTLV-1/2 em campanhas de prevenção, inclusive juntamente com outras infecções como HIV e hepatites virais (vias comuns de transmissão) são fundamentais contra o negligenciamento da infecção pelo HTLV-1 e 2 e doenças associadas (BRASIL, 2021a; PROIETTI, 2015; ROSADAS *et al.*, 2021b). Tais orientações mencionadas acima são relevantes em populações vulneráveis, visto que os comportamentos de risco são frequentemente observados (MACHADO *et al.*, 2021, 2022; MIRANDA *et al.*, 2022a; ROSADAS *et al.*, 2021b; SAMPAIO *et al.*, 2023).

1.10. Características e Infecção pelo HTLV-1/2 em Migrantes Internacionais

Os fluxos migratórios humanos podem provocar a disseminação, emergência e reemergência de agentes infecciosos em diversas áreas geográficas (BAGGALEY *et al.*, 2022, 2023; SEQUEIRA-AYMAR *et al.*, 2022). Por isso, a origem e disseminação do HTLV-1 no continente africano em direção à Europa, Ásia e Américas podem ser compreendidas acompanhando-se determinados movimentos migratórios (GOSSELIN *et al.*, 2020; ISHAK *et al.*, 2020; UCCELLA *et al.*, 2017; VAN DOOREN; SALEMI; VANDAMME, 2001; VANDAMME *et al.*, 2000).

Os migrantes internacionais são um grupo socialmente desfavorecido e que tem ganhado visibilidade no contexto mundial devido ao número crescente de migrações. Tornando-se um fenômeno global no século XXI, não só devido ao grande número de

pessoas nos fluxos migratórios, mas sobretudo devido à dispersão global. A maioria dos países está envolvida na emigração ou imigração, ou ainda como país de trânsito nos fluxos migratórios, embora alguns países têm participado dos três processos (WENDEN, 2023).

Segundo dados da Organização das Nações Unidas, existem cerca de 284 milhões de migrantes internacionais no mundo, correspondendo a mais de 3% da população mundial (UNDESA REPORT, 2021; WENDEN, 2023). Conforme a *United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR)/Agência da ONU para Refugiados (ACNUR)*, os indivíduos em deslocamento territorial são classificados por diversos *status* migratórios. Dentre eles, destacam-se os imigrantes econômicos em situação de vulnerabilidade, refugiados, deslocados ambientais, imigrantes por questões humanitárias, imigrantes provenientes de fluxos migratórios mistos, apatriados e outros que compartilham do contexto de múltiplas crises em vários continentes (ACNUR, 2019; SIRONI; BAULOZ; EMMANUEL, 2019).

De acordo com a Organização Internacional para as Migrações (OIM), o termo “migrante” é definido como um termo mais amplo que abrange várias categorias (BOLTER, 2019; SIRONI; BAULOZ; EMMANUEL, 2019). “Imigrante” é um termo mais específico que se refere a pessoas que podem ter se mudado em busca de trabalho ou de uma oportunidade educacional, e que pretendem estabelecer-se permanentemente no seu novo local (BOLTER, 2019; SIRONI; BAULOZ; EMMANUEL, 2019). Já os refugiados são definidos como migrantes internacionais forçados, que cruzaram as fronteiras nacionais de seus países de origem buscando proteção. As populações refugiadas fugiram de situações de violência, como conflitos internos, internacionais ou regionais, perseguições em decorrência de regimes políticos repressivos, entre outras violações de direitos humanos. Conflitos étnicos, culturais e religiosos, desigualdade socioeconômica, altos níveis de pobreza e miséria e, sobretudo, instabilidade política foram os fatores que mais levaram às migrações de refugiados (ACNUR, 2019; SIRONI; BAULOZ; EMMANUEL, 2019).

O Brasil configura-se como um destino, frequentemente escolhido, para aqueles em necessidade de proteção internacional. Entre os anos de 2013 e 2022, foram registradas 210.052 solicitações de refúgio de venezuelanos, 38.884 de haitianos, 17.855 de cubanos e 11.238 de angolanos. A maioria dos refugiados no Brasil mora em grandes cidades, estando, portanto, concentrada nos centros urbanos. Em uma década, o volume de trabalhadores estrangeiros no Brasil saltou de 92 mil em 2013, para 223,4 mil em

2022, conforme relatório do Observatório das Migrações Nacionais (OBMigra). Pessoas vindas da Venezuela e do Haiti formam mais da metade dos imigrantes no mercado formal brasileiro (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2023).

Em todo o mundo, 17 estudos sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 foram conduzidos em migrantes internacionais de diversas nacionalidades, mostrando uma variação de 0,0% em migrantes na Espanha procedentes da América Latina a 12% em imigrantes do Suriname na Holanda (RAMOS *et al.*, 2015; ROBERT-GUROFF *et al.*, 1984). A prevalência do HTLV-1 foi investigada em 22 estudos, variando de 0% em latinos americanos na Espanha a 17,8% em imigrantes japoneses nos EUA/Havaí (BLATTNER *et al.*, 1986; RAMOS *et al.*, 2015). Treze artigos apresentaram a prevalência do HTLV-2, que variou de 0% em sete estudos (GUTIERREZ *et al.*, 2004; ZEHENDER *et al.*, 2004; BAUTISTA *et al.*, 2009; BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; RAMOS *et al.*, 2015; ALESSIO *et al.*, 2018) a 2% em refugiados indígenas venezuelanos no Pará, Brasil (ABREU *et al.*, 2022a) (Quadro 3).

No Brasil, foram encontrados quatro estudos sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em migrantes internacionais, os quais se limitam aos estados de São Paulo, Mato Grosso do Sul e Pará, onde essa infecção foi investigada em imigrantes japoneses (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; VALLINOTO *et al.*, 2004), e ainda no Pará, em refugiados indígenas (tribo Warao) da Venezuela (ABREU *et al.*, 2022). A variação das prevalências verificadas no Brasil foi de 2,4% em imigrantes japoneses residindo no Pará a 10,9% em São Paulo (BANDEIRA *et al.*, 2021; VALLINOTO *et al.*, 2004). A prevalência do HTLV-1 variou de 1,8% a 10,9% em imigrantes japoneses, residindo no Pará e em São Paulo, respectivamente (BANDEIRA *et al.*, 2021; VALLINOTO *et al.*, 2004). Quanto ao HTLV-2, a prevalência variou de 0,0% em imigrantes japoneses em Campo Grande-MS e em São Paulo-SP a 2,0% em refugiados indígenas venezuelanos em Belém-PA (ABREU *et al.*, 2022; BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021) (Quadro 3).

Por fim, ressalta-se a importância de pesquisas em saúde, políticas públicas, vigilância em saúde e assistência/acompanhamento de migrantes com infecção pelo HTLV-1 e 2 no atual cenário de ondas migratórias em curso para o Brasil. Estabelecer políticas públicas efetivas para pessoas que foram forçadas a se deslocarem para encontrar estabilidade, segurança e meios para reconstruir suas vidas é fundamental para lidar com esses movimentos no Brasil (DOS SANTOS, 2016; SOUZA, 2019).

Quadro 3 – Frequência da infecção pelo HTLV-1/2 em migrantes internacionais de acordo com o delineamento e país do estudo, região de origem, local e ano da coleta, número amostral, sexo, idade e métodos diagnósticos.

Referência	Delineamento, País	Região de origem	Status migratório	Local de coleta, Ano	Número amostral (N)	Sexo		Média de idade (anos)	Método triagem	Método confirmatório	Prevalência HTLV		
						F (%)	M (%)				HTLV-1/2 (%)	HTLV-1 (%)	HTLV-2 (%)
Europa													
Alessio et al., 2018	Transversal, Itália	África Subsaariana (Benin, Burkina Faso, Camarões, Cabo Verde, Chade, Costa do Marfim, Eritreia, Etiópia, Gâmbia, Gana, Guiné, Guiné-Bissau, Libéria, Mali, Mauritânia, Níger, Nigéria, Senegal, Serra Leoa, Somália, Togo) Sul da Ásia (Afeganistão, Bangladesh, Índia, Paquistão, Sri Lanka)	Imigrantes e refugiados	Cidade, 2012-2017	1.498	10,95	89,05	26	CLIA	WB; PCR	0,07	0,07	0
Belhassen-Garcia et al., 2015	Transversal, Espanha	África do Norte e Subsaariana, América latina	Crianças e adolescentes imigrantes	Cidade, 2007-2011	373 (70)*	46,7	53,3	12,4	ELISA	NI	1,4	---	---
Ramos et al., 2015	Transversal, Espanha	América Latina (Cuba, República Dominicana, Honduras, Nicarágua, Venezuela, Colômbia, Equador, Peru, Bolívia, Paraguai, Uruguai, Argentina, Chile, Brasil)	Imigrantes	Hospital, 2012-2014	180 (157)*	68,3	31,7	38	CLIA	WB	0	0	0
Ramos et al., 2011	Transversal, Espanha	América latina, Caribe, Europa Ocidental e Oriental, África do Norte e Subsaariana	Mulheres grávidas imigrantes	Hospital, 2006-2009	1.439	100	0	30,7	ELISA	WB	0,21	0,07	0,14

F: feminino, M: masculino, * Número de amostras testadas, NI: não informado, O: Okinawa, N: Niigata, chemiluminescent immunoassay (CLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunofluorescence test (IFT), line immunoassay (LIA), particle agglutination (PA), polymerase chain reaction (PCR), radioimmunoassay (RIA), radioimmunoprecipitation assay (RIPA), real-time PCR (qPCR), western blot (WB).

Continua

Referência	Delineamento, País	Região de origem	Status migratório	Local de coleta, Ano	Número amostral (N)	Sexo		Média de idade (anos)	Método triagem	Método confirmatório	Prevalência HTLV		
						F (%)	M (%)				HTLV-1/2 (%)	HTLV-1 (%)	HTLV-2 (%)
Europa													
Treviño et al., 2011	Transversal, Espanha	América do Norte, Central e do Sul, África do Norte e Subsaariana, Regiões não endêmicas da Ásia, Europa Oriental e Ocidental, Japão, Irã, Austrália	Mulheres grávidas imigrantes	Clínicas, 2009-2010	3.337	100	0	29	ELISA	WB, PCR (indeterminados)	0,2	0,17	0,02
Toro et al., 2006	Transversal, Espanha	América do Norte e América Latina, África Subsaariana e Magrebe, Europa Oriental e Ocidental, Ásia	Imigrantes	Hospitais e clínica, 2002-2003	1.303	62	38	29,5	ELISA	WB	0,8	0,7	0,1
Gutierrez et al., 2004	Transversal, Espanha	África Subsaariana (Serra Leoa, Nigéria, Libéria, Sudão, Marrocos, Somália), América do Sul e Central, Europa Oriental	Imigrantes profissionais do sexo	Local de trabalho, 1998-2003	762	91,7	8,3	27	ELISA	WB	0,2	0,2	0
Zehender et al., 2004	Caso-controle, Itália	América Latina (Brasil, Peru, Paraguai, Colômbia, Venezuela, Chile),	Imigrantes HIV-1 positivos	Clínica, 1996-2003	167	34,7	65,3	34,3	ELISA	WB; PCR	4,8	3,6	1,2
		África do Norte e Subsaariana, Ásia	Imigrantes mulheres HIV-1 negativas	Clínica, 1996-2003	226	100	0	28,3			0,9	0,9	0
Ansaldi et al., 2003	Transversal, Itália	África (Norte e Subsaariana), América (Central e Sul),	Imigrantes não privados de liberdade	Cidade, 1996-2000	3.017	56,6	43,4	NI	ELISA	LIA; WB; PCR	0,4	0,3	0,1
		Europa Oriental, Ásia	Imigrantes privados de liberdade	Prisão, 1996-2000	371	30,7	69,3	NI			2,2	1,4	0,8

F: feminino, M: masculino, * Número de amostras testadas, NI: não informado, O: Okinawa, N: Niigata, chemiluminescent immunoassay (CLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunofluorescence test (IFT), line immunoassay (LIA), particle agglutination (PA), polymerase chain reaction (PCR), radioimmunoassay (RIA), radioimmunoprecipitation assay (RIPA), real-time PCR (qPCR), western blot (WB).

Continua

Referência	Delineamento, País	Região de origem	Status migratório	Local de coleta, Ano	Número amostral (N)	Sexo		Média de idade (anos)	Método triagem	Método confirmatório	Prevalência HTLV		
						F (%)	M (%)				HTLV-1/2 (%)	HTLV-1 (%)	HTLV-2 (%)
Europa													
Mowbray et al., 1989	Transversal, Inglaterra	Caribe, Ásia, África	Imigrantes	Clínicas, NI	275	28,7	71,3	40	PA; ELISA	IFT	---	2,5	---
Robert-Guroff et al., 1984	Transversal, Holanda	Suriname	Emigrantes usuários de drogas	Hospital, 1980	98	26,5	73,5	28,2 (HTLV+) 26,4 (HTLV-)	ELISA	Ensaio de competição <i>In house</i>	12,2	---	---
Ásia													
Meytes et al., 1990	Transversal, Israel	Irã	Imigrantes	Banco de sangue, 1988-1989	208	---	---	NI	ELISA	WB; RIPA, PCR	---	12	---
América do Norte													
Murphy et al., 1993	Transversal, EUA	Japão	Imigrantes	Clínica e laboratório, 1990	230	67,4	32,6	NI	ELISA	WB	---	1,3	---
Buchwald et al., 1992	Transversal, EUA	Sudeste Asiático (Camboja, Laos, Vietnã)	Refugiados	Clínica de refugiados, ---	193 (178)*	52	48	42	ELISA	WB	---	0,6	---
Chiavetta et al., 1992	Transversal, Canadá	Caribe	Imigrantes	Visitas domiciliares, 1989	483	71,6	28,4	NI	ELISA	WB; RIPA	2,3	---	---
Ho et al., 1991	Transversal, EUA/Havaí	Japão (Okinawa)	Imigrantes	Hospital, 1967-1975	747	0	100	72,5	ELISA; RIA	WB; RIPA	---	11,4	---
Frappier-Davignon et al., 1990	Caso-controle, Canadá	Haiti	Imigrantes	Visitas domiciliares/ ligações telefônicas, 1982	189	57,1	42,9	34,8 (mulheres) 37,6 (homens)	ELISA	IFT	1,5	1,0	0,5
Blattner et al., 1986	Transversal, EUA/Havaí	Japão	Imigrantes	Hospital, 1967-1975	98 (Okinawa)	0	100	62,9	ELISA	Ensaio de competição <i>in house</i>	---	17,8	---
					20 (Niigata)	0	100	65,7			---		---

F: feminino, M: masculino, * Número de amostras testadas, NI: não informado, O: Okinawa, N: Niigata, chemiluminescent immunoassay (CLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunofluorescence test (IFT), line immunoassay (LIA), particle agglutination (PA), polymerase chain reaction (PCR), radioimmunoassay (RIA), radioimmunoprecipitation assay (RIPA), real-time PCR (qPCR), western blot (WB).

Continua

Referência	Delimitação, País	Região de origem	Status migratório	Local de coleta, Ano	Número amostral (N)	Sexo		Média de idade (anos)	Método triagem	Método confirmatório	Prevalência HTLV		
						F (%)	M (%)				HTLV-1/2 (%)	HTLV-1 (%)	HTLV-2 (%)
América do Sul													
Bautista et al. 2009	Transversal, Argentina	Paraguai, República Dominicana, Brasil, Peru, Uruguai	Imigrantes mulheres profissionais do sexo	Locais de trabalho, 2000-2002	169	100	0	NI	ELISA; PA	WB	1,8	1,8	0
Gotuzzo et al., 1996	Transversal, Peru	Japão	Imigrantes	Clínica, 1993-1994	82	---	---	NI	ELISA	WB	---	15,8	---
Tsugane et al., 1988	Transversal, Bolívia	Japão	Imigrantes	Colônias Japonesas, 1986	282	50,4	49,6	54,7	PA	WB	---	17,0	---
Brasil													
Abreu et al. 2022	Transversal, Brasil/Pará	Venezuela	Refugiados Indígenas	Cidade, 2020-2021	101	57,4	42,6	36	ELISA	qPCR	3,0	1,0	2,0
Bandeira et al., 2021	Transversal, Brasil/São Paulo	Japão	Imigrantes	Associações japonesas, 2017	320	---	---	NI	ELISA	PCR, WB	10,9	10,9	0
Bandeira et al., 2015	Transversal, Brasil/Mato Grosso do Sul	Japão	Imigrantes	Associações japonesas, 2012-2013	24	---	---	NI	ELISA	WB, PCR	8,3	8,3	0
Vallinoto et al., 2004	Transversal, Brasil/Pará	Japão	Imigrantes	Cidade, 1999	168	61,9	38,1	NI	ELISA	PCR	2,4	1,8	---

F: feminino, M: masculino, * Número de amostras testadas, NI: não informado, O: Okinawa, N: Niigata, chemiluminescent immunoassay (CLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunofluorescence test (IFT), line immunoassay (LIA), particle agglutination (PA), polymerase chain reaction (PCR), radioimmunoassay (RIA), radioimmunoprecipitation assay (RIPA), real-time PCR (qPCR), western blot (WB).

2.0. JUSTIFICATIVA

Estudos sobre a infecção pelo HTLV-1/2 são relevantes, tendo em vista que o HTLV-1 é o agente causal de doenças graves, como a leucemia/linfoma de células T do adulto e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical, além de uveíte, dermatite infecciosa e outras desordens inflamatórias (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; OMS, 2023). Ademais, existem relatos esporádicos de distúrbios neurológicos e inflamatórios associados ao HTLV-2 (ARAUJO; HALL, 2004; MARTINEZ; SALEEM; GREEN, 2019; MURPHY; CASSAR; GESSAIN, 2015).

Brasil é o país com maior número absoluto de portadores do HTLV-1, com aproximadamente 800.000 a 2,5 milhões de pessoas infectadas (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002; GESSAIN; CASSAR, 2012), e o segundo mais prevalente para a infecção pelo HTLV-2 (200.000-250.000), atrás apenas dos Estados Unidos (400.000-500.000) (MURPHY; CASSAR; GESSAIN, 2015). No entanto, em Goiás, os estudos sobre a prevalência do HTLV-1/2 se limitam a doadores de sangue (PESSONI; AQUINO; ALCÂNTARA, 2019) e gestantes (OLIVEIRA; AVELINO, 2007), além das populações estudadas pelo grupo de pesquisa do qual este estudo faz parte, tais como: quilombolas (NASCIMENTO *et al.*, 2009), pacientes com doenças onco-hematológicas (KOZLOWSKI, 2013), com tuberculose pulmonar (KOZLOWSKI *et al.*, 2014), indivíduos HIV soropositivos virgens de tratamento (KOZLOWSKI *et al.*, 2016), pessoas privadas de liberdade (OKITA, 2021) e mulheres transgêneras (MARGARIDA, 2023).

É importante salientar que ainda são escassos os estudos epidemiológicos sobre a infecção pelo HTLV-1/2 em populações de migrantes internacionais no Brasil, onde as investigações se restringem aos imigrantes japoneses nos estados de São Paulo, Mato Grosso do Sul e Pará (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; VALLINOTO *et al.*, 2004), e aos refugiados indígenas (tribo Warao) da Venezuela também no Pará (ABREU *et al.*, 2022). Nos últimos anos, Goiás tem recebido, principalmente, venezuelanos e haitianos. Em

vista disso, é relevante investigar o perfil epidemiológico desta infecção nesses migrantes internacionais, uma vez que, nos países de origem, a infecção pelo HTLV é endêmica (ALLAIN *et al.*, 1992; GRANT *et al.*, 1992; LEON-PONTE *et al.*, 1998; LEÓN *et al.*, 2003; MÁRQUEZ *et al.*, 2016; WALSH *et al.*, 2022).

Apesar dos imigrantes e refugiados se caracterizarem como socialmente desfavorecidos e se tornarem uma preocupação crescente no contexto mundial, devido ao número elevado de migrações entre diferentes países e continentes (ACNUR, 2021, 2022; GARBETT *et al.*, 2023; MCBRIDE *et al.*, 2021; NORMAN *et al.*, 2022; UNHCR, 2022), não há dados globais sobre as infecções por HTLV-1 e HTLV-2 em migrantes internacionais. Assim, é também proposta deste estudo realizar uma revisão sistemática e meta-análise para estimar a prevalência global do HTLV-1 e HTLV-2 em imigrantes e refugiados.

Ressalta-se que os fluxos migratórios humanos têm um importante papel na origem e disseminação do HTLV-1/2 em diversas áreas geográficas, conforme evidenciado no passado e mais recentemente (ISHAK *et al.*, 2017, 2020). Além do mais, a compreensão das iniquidades em saúde é essencial para a implementação de medidas efetivas para reduzir a carga de doenças de cada população, como às associadas ao HTLV-1/2 e suas coinfeções, que também afetam as pessoas mais vulneráveis em países de baixa e média renda (GARBETT *et al.*, 2023; MCBRIDE *et al.*, 2021; NORMAN *et al.*, 2022; ROSADAS; TAYLOR, 2022a; STUFANO *et al.*, 2021).

Em face do exposto, acredita-se que os resultados obtidos com o desenvolvimento desta tese possam fornecer informações epidemiológicas sobre o perfil global e em Goiás da infecção por HTLV-1/2 em migrantes internacionais, para o planejamento de ações de prevenção e controle desta infecção. Ademais, os achados deste estudo possibilitarão o acompanhamento clínico-laboratorial e aconselhamento especializado dos indivíduos infectados.

3.0. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Investigar aspectos epidemiológicos da infecção pelo HTLV-1 e 2 em imigrantes e refugiados em Goiás e no mundo.

3.2. Objetivos Específicos

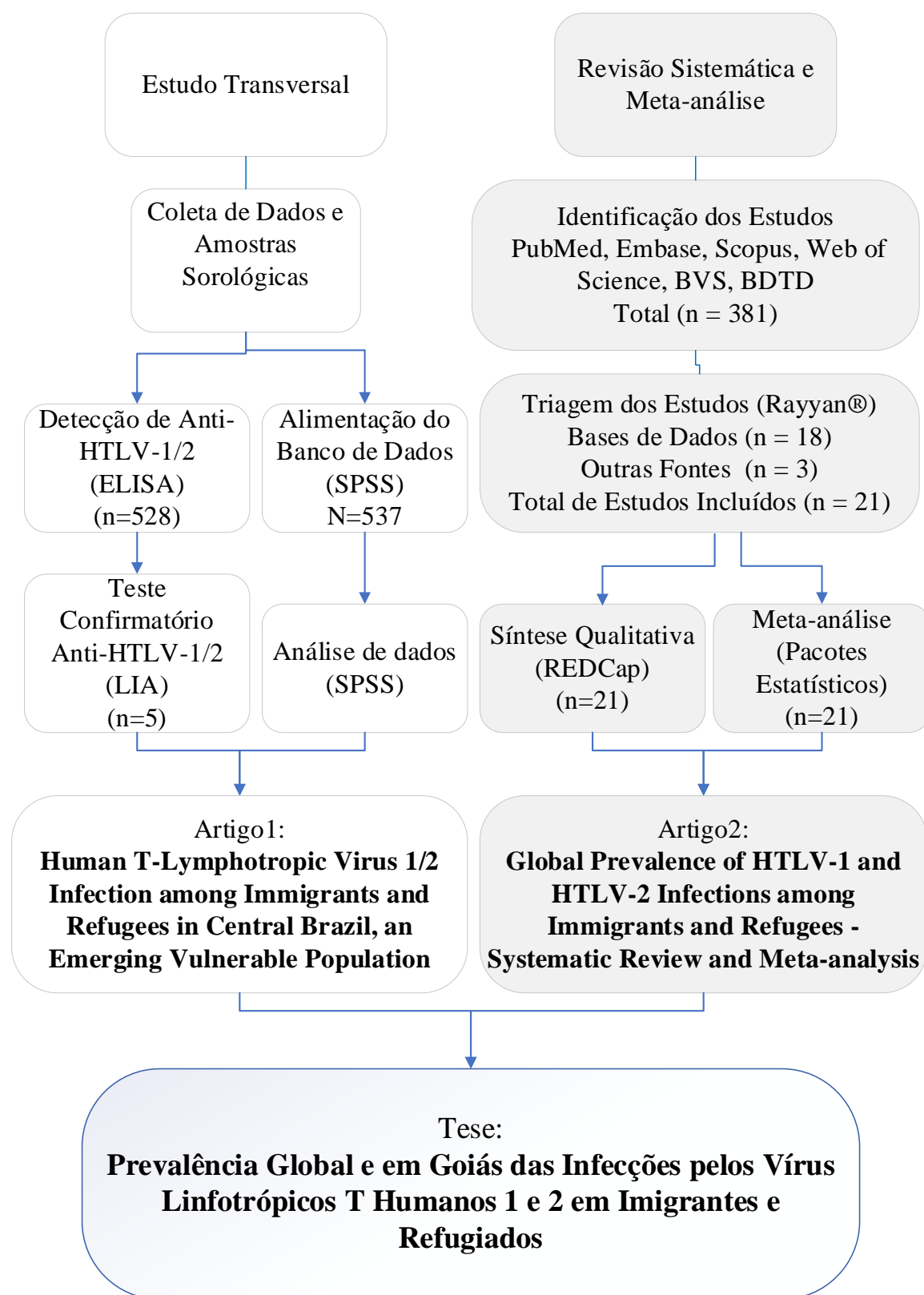
Artigo 1:

- Estimar a soroprevalência da infecção pelo HTLV-1/2 na população estudada;
- Determinar a prevalência para HTLV-1 e HTLV-2;
- Analisar as principais características relacionadas à infecção pelo HTLV-1/2;
- Descrever os principais comportamentos/práticas de risco relatados pelos indivíduos HTLV-1 e HTLV-2 soropositivos.

Artigo 2:

- Estimar a prevalência global da infecção pelo HTLV-1 e 2 em imigrantes e refugiados, de forma sistemática e com meta-análise;
- Identificar potenciais variáveis como fontes de heterogeneidade entre os estudos analisados utilizando análise de subgrupos.

4.0. MÉTODOS (OPCIONAL)



5.0. RESULTADOS

Artigo 1 – Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population

Autores: Thaís Augusto Marinho¹, Larissa Silva Magalhães², Kamila Cardoso dos Santos², Thaynara Lorrane Silva Martins², Grazielle Rosa da Costa e Silva², Ágabo Macedo da Costa e Silva¹, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro¹, Karlla Antonieta Amorim Caetano², Sheila Araújo Teles², Regina Maria Bringel Martins^{1*}

¹*Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil*

²*Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil*

Periódico: Frontiers in Public Health (artigo publicado)

Artigo 2 – Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees - Systematic Review and Meta-analysis

Autores: Thaís Augusto Marinho¹, Michele Tiemi Okita¹, Rafael Alves Guimarães^{1,2}, Ana Laura de Sene Amâncio Zara³, Karlla Antonieta Amorim Caetano², Sheila Araújo Teles², Márcia Alves Dias de Matos¹, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro¹, Regina Maria Bringel Martins^{1*}

¹ *Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil*

² *Faculty of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil*

³ *Health Technology Assessment Center, Federal University of São Paulo, Diadema, São Paulo, Brazil*

Periódico: Viruses (artigo publicado)

ARTIGO 1.

Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population

*Thaís Augusto Marinho¹, Larissa Silva Magalhães², Kamila Cardoso dos Santos²,
Thaynara Lorrane Silva Martins², Grazielle Rosa da Costa e Silva², Ágabo Macedo da
Costa e Silva¹, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro¹, Karlla Antonieta Amorim
Caetano², Sheila Araújo Teles², Regina Maria Bringel Martins^{1*}*

*¹Institute of Tropical Medicine and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia,
Brazil, ²Faculty of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil*

* **Correspondence:** rbringel@ufg.br

Keywords: HTLV, Venezuelans, Haitians, migration; Brazil

Abstract

Introduction: Migratory flows play a significant role in the spread of human T-lymphotropic virus 1/2 (HTLV-1/2). In the last decade, a substantial migration of individuals occurred from Haiti and Venezuela to Brazil. However, data on the prevalence of HTLV-1/2 infection among these international migrants in Brazil are scarce. This study describes the prevalence of this infection among immigrants and refugees in Central Brazil.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 537 international migrants in the State of Goiás, Central Brazil. Participants were interviewed, and blood samples were collected. Serological screening for anti-HTLV-1/2 was performed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Murex HTLV-I + II, DiaSorin, Dartford, UK), and seropositive samples were submitted for confirmation by a line immunoassay (INNO-LIA HTLV I/II, Fujirebio, Europe N.V., Belgium).

Results: The majority of participants were males (54.4%), between 18 and 50 years old (78%; mean age: 29.1 years), self-declared black (55.1%), reported 1 to 12 years of

formal education (70.9%), and were either Venezuelans (47.9%) or Haitians (39.7%). Additionally, 50.1% were immigrants, 49% were refugees, and five were Brazilian children (0.9%) born to Haitian immigrant parents. The overall prevalence of anti-HTLV-1/2 was 0.95% (95% CI: 0.31-2.28), with HTLV-1 at 0.19% and HTLV-2 at 0.76%. All seropositive individuals (n = 5) were refugees from Venezuela, resulting in a rate of 2.26% for anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0.45%) and HTLV-2 (1.81%) among Venezuelan refugees. Of the demographic and behavioral characteristics evaluated, unprotected sexual intercourse and having more than one sexual partner (≥ 2) in the previous 12 months were associated with HTLV-1/2 seropositivity among Venezuelans.

Conclusion: This study revealed, despite the low seroprevalence of HTLV-1/2 among international migrants in Central Brazil, evidence of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Venezuelan refugees. In addition, their characteristics highlight that specific social and health programs should be implemented for these emergent and socially vulnerable migrant groups.

INTRODUCTION

The human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus associated with severe diseases worldwide, including adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and progressive tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). Additionally, other inflammatory diseases are associated with this virus (1), while HTLV-2 has been associated with rare cases of myelopathy (2).

Despite estimates that at least 5–10 million people worldwide are infected with HTLV-1, its epidemiology is poorly understood (1). Regarding the HTLV-2, it is estimated that 800,000 (range 670,000-890,000) people globally are infected with this virus, with a remarkably high prevalence in American indigenous populations and among people who inject drugs (3). These retroviruses are transmitted by unprotected sexual intercourse, transfusion/transplantation of contaminated blood/organs, or injecting drugs, and from mother to child, mainly by breastfeeding (1, 4).

Currently, it is estimated that 281 million people are international migrants worldwide (5), and approximately 108.4 million individuals were forced to flee their homes at the end of 2022, of whom 35.3 million were refugees. In Latin America, significant migration and asylum-seeking activities have been motivated by social, political, and economic crises, especially by Venezuelans in recent years (6). In Brazil, around 1.4 million people were international migrants in 2021, most of whom were from Latin American countries, especially Venezuela and Haiti (7).

Migratory flows contribute to the emergence of infectious agents in new geographic areas; and have indeed played a significant role in the introduction and spread of HTLV-1 and HTLV-2 in Brazil (8). High HTLV-1 prevalence rates were found among Japanese immigrants and descendants in Campo Grande, Mato Grosso do Sul (6.8%), and São Paulo (5.1%) (9, 10). In addition, a high prevalence of HTLV-1/2 infection (3.0%; HTLV-1: 1.0% and HTLV-2: 2.0%) was observed among Warao indigenous refugees from Venezuela living in Belém, Pará (11). However, there remains a paucity of data on HTLV-1/2 prevalence among the broader international migrant population in Brazil, which includes individuals of diverse geographical, social, and cultural origins. Therefore, this study aims to investigate the prevalence of HTLV-1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil.

METHODS

Study Population

A cross-sectional study was conducted among international migrants (immigrants and refugees) residing in the State of Goiás, Central Brazil. Thus, the study was performed in three municipalities in Goiás, which had received most international migrants during the study, including Goiânia (the capital of the State of Goiás), Aparecida de Goiânia, and Anápolis, between July 2019 and May 2021 (due to the COVID-19 pandemic, collections were interrupted during local social distancing and lockdown compulsory measures).

For this study, the term international migrant is an umbrella term used to refer to any person living in a country other than where they were born (12), including both immigrants and refugees. An immigrant is understood to be any person who migrates to a country other than where they were born to establish residence for a variety of reasons. A refugee includes any person who left their country due to a well-founded fear of being persecuted or another situation that affects human rights and is forced to move to preserve his/her life or freedom under vulnerable conditions and needs international protection (13, 14).

During the data collection period, there were no data on HTLV-1/2 prevalence among international migrants from Latin America in Brazil for up to 10 years. Therefore, the sample size was estimated to be 681 individuals, considering a hypothetical prevalence of 1.5% for HTLV-1/2 infection, a significance level of 95% ($\alpha < 0.05$), 80% statistical power ($\beta = 20\%$), a precision of 1% and an effect design of 1.2%. However, a convenience sample of 537 individuals was obtained (80% of the target sample) due to the lack of knowledge of the exact number of immigrants and refugees in Goiás, the difficulty of accessing them, and linguistic and cultural challenges in addition to the COVID-19 pandemic. The inclusion criteria for this study were: being an international migrant in Goiás and having lived in Brazil for up to 10 years. In addition, children aged less than 2 years were excluded due to the difficulty of drawing their blood samples.

Ethical Aspects and Sample Collection

This study was approved by the Committee on Ethics in Research of the Federal University of Goiás (protocol number: 06871019.7.0000.5083). All subjects who voluntarily agreed to participate in the study signed an informed consent form.

Data and blood samples were collected at private locations, such as churches and non-governmental organization facilities. Data collection instruments were prepared in Portuguese, English, and the native languages of the participants in the study (Spanish, French, and Creole/Haiti). In addition, interviewers fluent in these languages were trained

for this data collection by the project team. Participants were interviewed face-to-face by trained interviewers in their language after they agreed to participate in the study and signed the Free and Informed Consent Form. Those under 18 years of age were consented using the Terms of Informed Consent of Children and Adolescents and Free and Informed Assent.

A total of 537 international migrants agreed to participate in the study and were interviewed using a structured script containing questions about sociodemographic data, risk characteristics associated with HTLV infection, and also about their medical history. Then, a blood sample (10 ml) was collected from all participants.

Laboratory Tests

Of the 537 international migrants who consented to participate, a total of 528 (98.3%) serum samples were tested for anti-HTLV-1/2 (Murex HTLV-I+II, DiaSorin, Dartford, UK) using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Reactive samples were confirmed using a line immunoassay (INNO-LIA HTLV I/II, Fujirebio, Europe N.V., Belgium). Samples that tested positive by LIA were considered positive for HTLV-1 or 2 infections.

Data Analysis

The collected data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0. Descriptive analyses were performed using frequency distributions, mean values, and standard deviations. Prevalence of anti-HTLV-1/2 was calculated using a 95% confidence interval (95% CI). Fisher's exact test was used to evaluate the association of demographic and behavioral characteristics with the presence/absence of HTLV-1 or HTLV-2 among Venezuelan migrants who were tested for anti-HTLV-1/2 (n=254). All Venezuelans in the study reported being breastfed during childhood, which precluded further statistical analysis on this variable. For this study, p-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 presents the sociodemographic characteristics of the study population. The majority were male (54.4%), between 18 and 50 years old (78%; mean and standard deviation of 29.1 ± 12.5 years), self-declared black (55.1%), single (52.5%), and reported 1 to 12 years of formal education (70.9%; mean and standard deviation of 10.3 ± 4.7 years). Half of the participants were immigrants (50.1%), 49% were refugees, and five were Brazilian children (0.9%) born to Haitian immigrant parents. Regarding their professional situation, 38.2% reported working with permanent contracts, 14.4% with temporary contracts, self-employed, or occasional work, and 35.9% were unemployed. The majority of migrants were Venezuelans (47.8%) and Haitians (39.7%). The remaining (11.6%) comprised Bissau-Guineans ($n = 24$), Dominicans ($n = 18$), Ecuadorians ($n = 7$), Cubans ($n = 5$), Equatorial Guineans ($n = 3$), Colombians ($n = 2$), Peruvian ($n = 1$), French Guianese ($n = 1$), and Bahamian ($n = 1$) (Figure 1).

Among the 528 international migrants in Central Brazil tested for anti-HTLV-1/2 antibodies, five (0.95%; 95% CI: 0.31–2.28) were found to be anti-HTLV-1/2 positive by ELISA. After confirmatory testing (LIA), one was positive for HTLV-1 (0.19%), and four were positive for HTLV-2 (0.76%). All HTLV-1/2 seropositive individuals did not report any symptoms. They were all refugees from Venezuela, resulting in a rate of 2.26% (5/221) for anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0.45%) and HTLV-2 (1.81%) among Venezuelan refugees.

As shown in Table 2, the HTLV-1 seropositive individual was an 18-year-old male, an indigenous Venezuelan refugee who was breastfed during childhood (>6 months). He reported condom use with his sole sexual partner in the last 12 months. He denied having received a blood transfusion or injected drugs. The ages of the four HTLV-2 seropositive Venezuelan refugees ranged from 23 to 57 years; two were males, and two were females, one of whom was indigenous. They were breastfed during childhood (> 6 months) and reported not injecting drugs or receiving blood transfusions.

Regarding their sexual characteristics, all reported not having used a condom with one or two sexual partners in the last 12 months. However, none reported sex for money or a previous diagnosis of any sexually transmitted infections (STI).

Table 3 displays the demographic and behavioral characteristics evaluated, where unprotected sexual intercourse and having more than one sexual partner (≥ 2) in the last 12 months were associated with HTLV-1/2 seropositivity among Venezuelans. Seropositivity was significantly lower among those who reported condom use during sexual intercourse in the last 12 months compared to those who did not (0.5% vs. 33.3%, $p < 0.001$). Additionally, seropositivity was higher among those who reported ≥ 2 sexual partners in the last 12 months than those with only one sexual partner (13.3% vs. 1.6%, $p = 0.044$).

DISCUSSION

In this study, most participants were Venezuelans (47.8%) and Haitians (39.7%), reflecting the shift in international migration patterns in the last decade in Brazil (7). After the earthquake in Haiti in January 2010, which caused 230,000 deaths, destroyed buildings, and exacerbated poverty, Brazil became a primary destination for Haitian migrants over the past decade. On humanitarian grounds, Brazil granted Haitian nationals permanent visas and resident permit authorizations (15). Since 2017, there has been an intense flow of Venezuelans to Brazil due to economic and social crises in Venezuela. Most of them initially settled in Roraima (50%) and Amazonas (19%), and through the interiorization program, thousands of Venezuelans have been relocated from Roraima to other Brazilian cities (16). As a result, by 2021, Venezuelans had surpassed Haitians to become the largest group in the formal labor market (7).

This study found a prevalence of anti-HTLV-1/2 antibodies of 0.95% (95% CI: 0.31–2.28) among immigrants and refugees in Central Brazil, HTLV-1 (0.19%) and HTLV-2 (0.76%). Notably, all seropositive individuals were refugees from Venezuela, yielding a prevalence of 2.26% for anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0.45%), and HTLV-2

(1.81%) among Venezuelan refugees. These results align with those reported by Abreu et al. (11), which first revealed the circulation of HTLV-1 and HTLV-2 among Warao indigenous refugees from Venezuela in Belém.

Despite limited data on HTLV-1/2 infection in Venezuela using new screening and confirmatory assays, previous studies detected anti-HTLV-1 and HTLV-2 antibodies among Venezuelans, specifically in blood donors at the Municipal Blood Bank of Caracas (0.11%) (17). Additionally, a prevalence of 0.58% was reported among patients attending the Regional Programmatic Unit of Clinical Immunology from Aragua State (18).

In line with other studies (19–22), which revealed that HTLV-2 infection is endemic in indigenous populations of Venezuela, Abreu et al. (11) also detected a higher frequency of HTLV-2 (2.0%) rather than HTLV-1 (1.0%) among Warao indigenous refugees in Belém. Similarly, the seroprevalence of HTLV-2 (1.81%) among Venezuelan refugees in Central Brazil was higher than that for HTLV-1 (0.45%). It is noteworthy that two individuals in this study were also Warao indigenous Venezuelans. One tested positive for HTLV-1 (M-77) and the other for HTLV-2 (M-69).

Since HTLV-1 and 2 infections are often asymptomatic, these viruses are silently spread from mother to child, mainly by breastfeeding, and through horizontal transmission (1, 4). In fact, all anti-HTLV-1/2 positive individuals reported having been breastfed during childhood, indicating that mother-to-child can be considered one of the modes of transmission among this Venezuelan migrant group. Additionally, all HTLV-1/2 seropositive individuals reported being sexually active, and all but one reported not having used a condom with their sexual partners in the last 12 months, which may contribute to the seropositivity for this infection in the studied population since unprotected sexual intercourse is a significant factor in horizontal HTLV-1/2 infection (23, 24). Indeed, unprotected sexual intercourse in addition to ≥ 2 sexual partners in the last 12 months were associated with HTLV-1/2 seropositivity among Venezuelans in this study.

Notably, most of the anti-HTLV-1/2 seropositive individuals had a lower educational level. This characteristic was also observed in the study population, which in addition to the cultural and language barriers (most reported difficulties in learning Portuguese, the official language in Brazil; data not shown), may contribute to the high unemployment (35.9%) observed. This cultural and linguistic divide can exacerbate poverty, social discrimination, and marginalization in the group. Consequently, the group's access to public health services through the free Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS) may be limited.

In this study, although the individuals who were HTLV-1/2 seropositive were clinically asymptomatic at the time of sampling, they were referred for clinical follow-up, as this infection can take many years to develop into severe related diseases. It should be noted that HTLV-1 is associated with ATL and TSP/HAM, as well as other inflammatory diseases (1), and HTLV-2 has been associated with rare cases of myelopathy (2). Therefore, HTLV-1/2 infection is a public health problem, especially in vulnerable populations, such as migrants, and understanding health inequities is essential for implementing effective measures to reduce the burden of disease in this population group (25).

This study has some limitations that should be considered. Initially, the convenience sampling used can compromise the external validity of the results, though the sociodemographic and migration characteristics of the studied population are consistent with those reported elsewhere (26, 27). Also, the challenges of accessing this population and the health restrictions imposed by the COVID-19 pandemic during this study should be noted. These findings are subject to response biases as a limitation of face-to-face interviews. Some strategies were implemented to minimize potential biases, including using previously trained interviewers and private locations for interviews. Whole blood samples were not available to detect HTLV proviral DNA, so anti-HTLV was the only marker used to indicate infection. Therefore, all ELISA reactive samples were confirmed by LIA and typed as HTLV-1 or HTLV-2. Despite these limitations, this

study provides valuable epidemiological information, representing the first investigation on HTLV-1/2 infection in immigrants and refugees in Central Brazil, with most of them coming from Latin American countries, especially Venezuela and Haiti. Therefore, more studies on HTLV-1/2 infection among international migrants in Brazil are needed to investigate whether immigration from other endemic countries could increase the rates of HTLV-1/2 associated diseases in Central Brazil, where the expected ATL incidence is low (14 cases per year) (28).

CONCLUSION

The findings of this study revealed not only a low seroprevalence of HTLV-1/2 among international migrants in Central Brazil but also the circulation of HTLV-1 and HTLV-2 within the Venezuelan refugee population, an emerging and socially vulnerable group. Therefore, specific health programs should be implemented for immigrants and refugees, mitigating barriers and promoting the implementation of appropriate interventions aimed at the well-being of all international migrants. Considering language and cultural barriers, promoting health, and facilitating early diagnosis of symptoms associated with HTLV-1/2 are some appropriate first steps toward controlling/preventing this infection.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving humans were approved by Committee on Ethics in Research of the Federal University of Goiás. The studies were conducted in accordance

with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation in this study was provided by the participants' legal guardians/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TAM: Conceptualization, Methodology, Writing – review & editing. LM: Methodology, Writing – review & editing. KS: Methodology, Writing – review & editing. TLM: Methodology, Writing – review & editing. GS: Methodology, Writing – review & editing. ÁS: Methodology, Writing – review & editing. MC: Conceptualization, Methodology, Writing – review & editing. KC: Conceptualization, Methodology, Writing – review & editing. ST: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft. RM: Conceptualization, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the members of the research groups of the NECAIH (Nucleus of Studies in Epidemiology and Care for Transmissible Infections in Human Health Disorders) and of the Virology Laboratory of the Institute of Tropical Pathology and Public Health for their assistance in carrying out the study.

FUNDING

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was funded by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq -Process 424313/2018-9), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG/SES-GO/CNPq/MS-DECIT/2017–PPSUS/GO - public call 04/2017), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, grant number - AUXPE n. 88881.845026/2023-01).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

PUBLISHER'S NOTE

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Human T-lymphotropic virus type 1 (2022). Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1> (Accessed June 21, 2023).
2. Blanco S, Barile ME, Frutos MC, Vicente ACP, Gallego SV. Neurodegenerative disease in association with sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 2 subtype b in Argentina. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* (2022) 116:622–7. doi: 10.1093/trstmh/trab173 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Murphy EL, Cassar O, Gessain A. Estimating the number of HTLV-2 infected persons in the world. *Retrovirology.* (2015) 12:O5. doi: 10.1186/1742-4690-12-S1-O5 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Stufano A, Jahantigh HR, Cagnazzo F, Centrone F, Loconsole D, Chironna M, et al.. Work-related human T-lymphotropic virus 1 and 2 (HTLV-1/2) infection: a systematic review. *Viruses.* (2021) 13:1753. doi: 10.3390/v13091753, PMID: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. United Nations Human Rights Office of the High Commissioner . About migration and human rights. OHCHR and migration (2023). Available at: <https://www.ohchr.org/en/migration/about-migration-and-human-rights> (Accessed June 21, 2023).
6. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR) . Refugee Data Finder (2023). Available at: <https://www.unhcr.org/refugee-statistics> (Accessed June 21, 2023).
7. Cavalcanti L, Oliveira T, Silva BG. Consolidated data on immigration in Brazil 2021. Migration series. International migration observatory; Ministry of Justice and public security/National Immigration Council and general coordination of labor migration. Brasilia, DF: OBMigra, (2022). Available at: (https://portaldeimigracao.mj.gov.br/images/Obmigra_2020/OBMigra_2022/DAD_OS_CONSOLIDADOS/relatorio-versao-ingles.pdf).
8. Ishak R, Machado LFA, Cayres-Vallinoto I, Guimarães Ishak MO, Vallinoto ACR. Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon region of Brazil. *Front Microbiol.* (2017) 8:1663. doi: 10.3389/fmicb.2017.01663 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bandeira LM, Uehara SN, Asato MA, Aguenta GS, Maedo CM, Benites NH, et al.. High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* (2015) 9:e0003691. doi: 10.1371/journal.pntd.0003691, PMID: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bandeira LM, Puga MAM, Weis-Torres SMS, Rezende GR, Domingos JA, Tanaka TSO, et al.. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: a call for preventive and control responses. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) 15:e0009066. doi:

10.1371/journal.pntd.0009066, PMID: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

11. Abreu IN, Lopes FT, Lima CNC, Barbosa ADN, de Oliveira LR, Fujishima MA, et al. HTLV-1 and HTLV-2 infection among Warao indigenous refugees in the Brazilian Amazon: challenges for public health in times of increasing migration. *Front Public Health*. (2022) 10:833169. doi: 10.3389/fpubh.2022.833169, PMID: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

12. Bolter J. Explainer: who is an immigrant? Migration policy institute (2019). Available at: (<https://www.migrationpolicy.org/content/explainer-who-immigrant>).

13. International Organization for Migration (IOM) . International migration law – glossary on migration n° 34. (2019). Available at: https://publications.iom.int/system/files/pdf/iml_34_glossary.pdf (Accessed June 21, 2023).

14. Silva GJ, Cavalcanti L, Oliveira T, Costa LFL, Macedo M. Refúgio em Números, 6ª Edição. Observatório das Migrações Internacionais; Ministério da Justiça e Segurança Pública/Comitê Nacional para os Refugiados. Brasília, DF: OBMigra (2021). Available at: (<https://www.justica.gov.br/seus-direitos/refugio/refugio-em-numeros>).

15. Cavalcanti L, Tonhati T, Araújo D, Brasil E, Oliveira T. Haitian immigrants in the Brazilian labour market: an overview. *Rev Est Pesq Am*. (2017) 11:12. doi: 10.21057/repam.v11i1.25452 [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

16. Shamsuddin M, Acosta PA, Schwengber RB, Fix J, Pirani N. Integration of Venezuelan refugees and migrants in Brazil (2021). Available at: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/498351617118028819/pdf/Integr>

[ation-of-Venezuelan-Refugees-and-Migrants-in-Brazil.pdf](#) (Accessed June 21, 2023).

17. León G, Quirós AM, López JL, Hung M, Díaz AM, Goncalves J, et al.. Seropositivity for human T-lymphotropic virus types I and II among donors at the municipal blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev Panam Salud Publica*. (2003) 13:117–24. doi: 10.1590/s1020-49892003000200012, PMID: [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

18. Márquez Y, Pimentel Z, Castillo S, Santiago M, Urdaneta J, Martínez A, et al.. Frecuencia del virus linfotopico de las células T humanas tipo I/II en pacientes que asisten a la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica del Estado Aragua, Venezuela, 2012. *Saber*. (2016) 28:83–9. [\[Google Scholar\]](#)

19. Rodriguez L, Dewhurst S, Sinangil F, Merino F, Godoy G, Volsky DJ. Antibodies to HTLV-III/LAV among aboriginal Amazonian Indians in Venezuela. *Lancet*. (1985) 2:1098–100. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90688-9 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

20. Leon-Ponte M, Noya O, Bianco N, Echeverría de Perez G. Highly endemic human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection in a Venezuelan Guahibo Amerindian group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. (1996) 13:281–6. doi: 10.1097/00042560 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

21. Leon-Ponte M, Echeverria de Perez G, Bianco N, Hengst J, Dube S, Love J, et al.. Endemic infection with HTLV-II in Venezuelan Indians: molecular characterization. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. (1998) 17:458–64. doi: 10.1097/00042560-199804150-00011, PMID: [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

22. Echeverria de Perez G, Leon-Ponte M, Noya O, Botto C, Gallo D, Bianco N. First description of endemic HTLV-II infection among Venezuelan Amerindians. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (1988) 6:1368–72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sanchez D, Casseb J, Ishak R. Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2021) 54:e2020605. doi: 10.1590/0037-8682-605-2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 is also a sexually transmitted infection. *Front Public Health.* (2022) 10:840295. doi: 10.3389/fpubh.2022.840295 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Rosadas C, Taylor GP. Health inequities and HTLV-1. *Lancet Microbe.* (2022) 3:e164. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00330-X [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Alves JFS, Martins MAC, Borges FT, Silveira C, Muraro AP. Utilização de serviços de saúde por imigrantes haitianos na grande Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cien Saude Colet.* (2019) 24:4677–86. doi: 10.1590/1413-812320182412.32242017, PMID: [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. de Almeida SD, Arcêncio RA, Fronteira I. Inequities between migrants and non-migrants with TB: surveillance evidence from the Brazilian border state of Roraima. *One Health.* (2022) 16:100473. doi: 10.1016/j.onehlt.2022.100473 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Rosadas C, Puccioni-Sohler M, Oliveira ACP, Casseb J, Sousa M, Taylor GP. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: a rare disease or rarely diagnosed? *Br J Haematol.* (2020) 88:e46–9. doi: 10.1111/bjh.16318 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

TABLE 1 | Sociodemographic characteristics of the study participants.

Variable	<i>N</i> = 537	%
Sex		
Male	292	54.4
Female	245	45.6
Age (years)		
< 18	90	16.8
18–30	212	39.5
31–50	207	38.5
≥ 51	28	5.2
Color		
Black	296	55.1
Brown	145	27.0
White	72	13.4
Indigenous	24	4.5
Marital status		
Single	282	52.5
Married/living with partner	229	42.6
Separated/Widowed	15	2.8
Not reported	11	2.1
Education (years)		
<10	200	37.2
10-12	181	33.7
>12	142	26.5
Not reported	14	2.6
Immigration status in Brazil		
Immigrant	269	50.1
Refugee	263	49.0
Brazilian	5	0.9
Professional situation in Brazil		
Permanent contract	205	38.2
Temporary contract	37	6.9
Self-Employed	30	5.6
Occasional Work	10	1.9
Unemployed	193	35.9
Student	51	9.5
Child, not school aged	11	2.0
Country of birth		
Brazil (1st Generation Children)	5	0.9
Venezuela	257	47.8
Haiti	213	39.7
Guinea-Bissau	24	4.5
Dominican Republic	18	3.3
Ecuador	7	1.3
Cuba	5	0.9
Equatorial Guinea	3	0.6
Colombia	2	0.4
Peru	1	0.2
French Guiana	1	0.2
Bahamas	1	0.2

TABLE 2 | Characteristics of HTLV-1/2-positive international migrants in Central Brazil.

Characteristics	Individual				
	M-77	M-69	M-208	M-352	M-440
Sex	M	F	M	F	M
Age (years)	18	23	36	53	57
Color	Indigenous	Indigenous	Brown	Brown	Brown
Marital status	Single	Single	Married	Single	Single
Education (years)	9	4	9	16	12
Income (n. of minimum wages)	0	1	1	<1	0
Country of origin	Venezuela	Venezuela	Venezuela	Venezuela	Venezuela
Migratory status	Refugee	Refugee	Refugee	Refugee	Refugee
Breastfed (> 6 months)	Y	Y	Y	Y	Y
Blood transfusion	N	N	N	N	N
Injecting drug use	N	N	N	N	N
Sexually active	Y	Y	Y	Y	Y
Sex for Money	N	N	N	N	N
Use of condoms*	Y	N	N	N	N
Number of sexual partners*	1	1	1	2	2
History of STI	N	N	N	N	N
Type of HTLV	HTLV-1	HTLV-2	HTLV-2	HTLV-2	HTLV-2

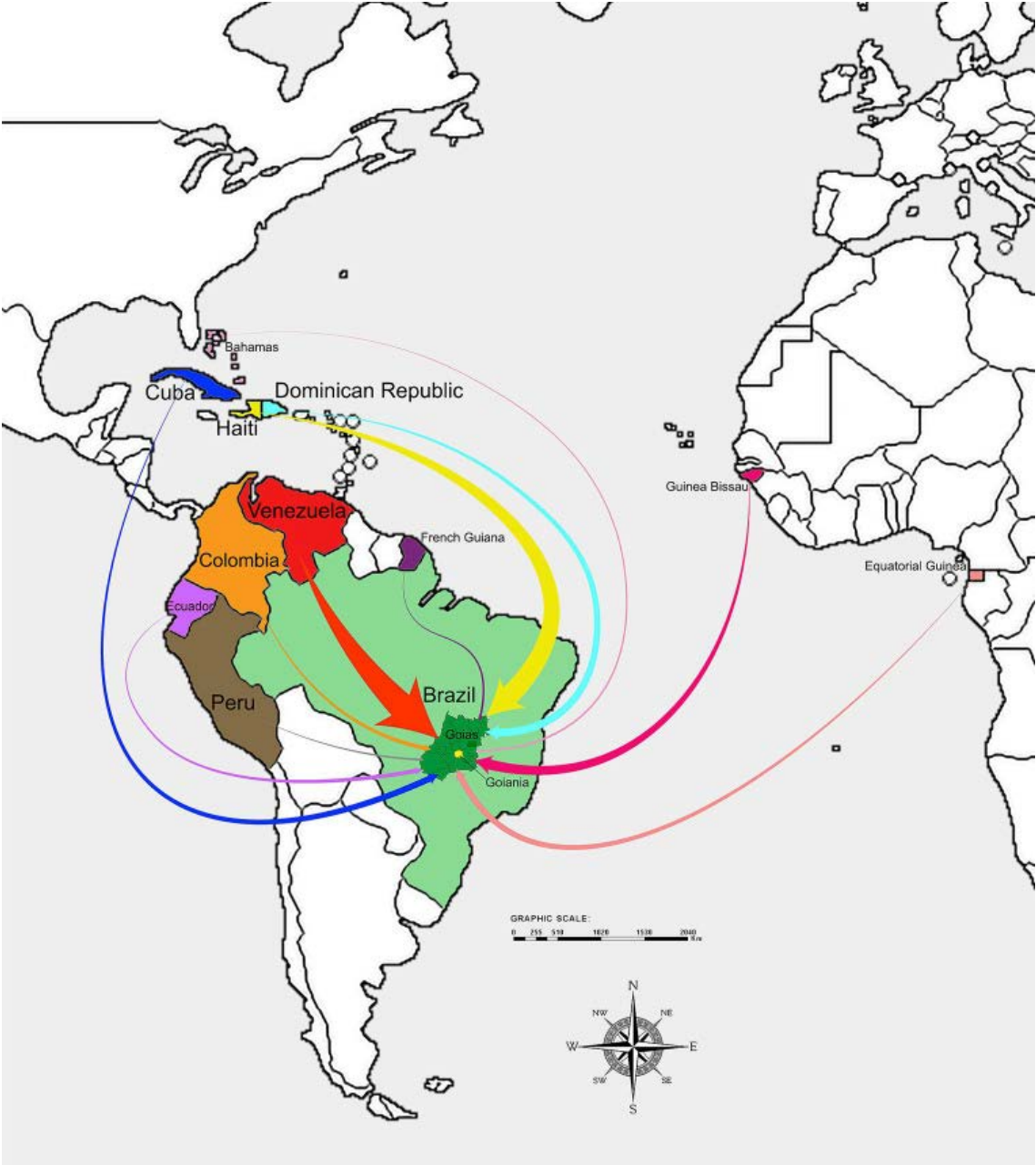
*F, female; M, male; N, no; Y, yes; STI, sexually transmitted infections; *in the last 12 months.*

TABLE 3 | Demographic and behavioral characteristics associated with HTLV-1/2 infection among Venezuelan migrants in Central Brazil.

Variable*	Total n (%)	Positive n (%)	Negative n (%)	p
Sex				
Male	122	3 (2.5)	119 (97.5)	0.67
Female	132	2 (1.5)	130 (98.5)	
Age (years)				
≤30	159	3 (1.9)	156 (98.1)	1.00
≥ 31	95	2 (2.1)	93 (97.9)	
Color				
White	64	0 (0)	64 (100.0)	0.34
Non White	190	5 (2.6)	185 (97.4)	
Marital status*				
Single/Divorced/Widowed	143	4 (2.8)	139 (97.2)	0.40
Married/Living Together	103	1 (1.0)	102 (99.0)	
Education (years)*				
<10	102	2 (2.0)	100 (98.0)	1.00
≥10	133	3 (2.3)	130 (97.7)	
Status in Brazil				
Immigrant	33	0 (0)	33 (100.0)	1.00
Refugee	221	5 (2.3)	216 (97.7)	
Blood transfusion				
No or do not know	245	5 (2.0)	240 (98.0)	1.00
Yes	9	0 (0)	9 (100.0)	
Illicit drug use*				
No	161	5 (3.1)	156 (96.9)	1.00
Yes	8	0 (0.0)	8 (100.0)	
Sexually active*				
No	7	0 (0)	7 (100.0)	1.00
Yes	198	5 (2.5)	193 (97.5)	
Sex for money*				
No	187	5 (2.7)	182 (97.3)	1.00
Yes	1	0 (0)	1 (100.0)	
Use of condoms in the last 12 months*				
No	12	4 (33.3)	8 (66.7)	<0.001
Yes	193	1 (0.5)	192 (99.5)	
Number of sexual partners in the last 12 months*				
1	190	3 (1.6)	187 (98.4)	0.044
≥2	15	2 (13.3)	13 (86.7)	
History of STI*				
No	175	5 (2.9)	170 (97.1)	1.00
Yes	8	0 (0)	8 (100.0)	

*Considered only valid data; STI, sexually transmitted infections.

FIGURE 1 | This map represents the migratory flow of people from their countries of origin to the State of Goiás (Central Brazil). The width of the arrows indicates the volume of migration from each of the 11 countries included in this study, with wider arrows representing a larger flow of migrants.



ARTIGO 2.

Review

Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees - Systematic Review and Meta-analysis

Thaís Augusto Marinho¹, Michele Tiemi Okita¹, Rafael Alves Guimarães^{1,2}, Ana Laura de Sene Amâncio Zara³, Karlla Antonieta Amorim Caetano², Sheila Araújo Teles², Márcia Alves Dias de Matos¹, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro¹, Regina Maria Bringel Martins^{1*}

¹ Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

² Faculty of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

³ Health Technology Assessment Center, Federal University of São Paulo, Diadema, São Paulo, Brazil

* Correspondence: rbringel@ufg.br (R.M.B.M)

Abstract: This is the first systematic review and meta-analysis to estimate the prevalence of human T-lymphotropic virus 1 and 2 (HTLV-1 and 2) infections among immigrants and refugees worldwide. PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science and Virtual Health Library (VHL) databases were searched for studies published from their inception to January 6, 2023. A meta-analysis using a generalized linear mixed model with a random effect was performed for HTLV-1 and HTLV-2. Subgroup analyses were performed based on decade of study, sample size, confirmatory methods, region of study, risk group, and region of origin. Of the 381 studies initially identified, 21 were included. The pooled prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 was 1.28% (95% CI: 0.58, 2.81) and 0.11% (95% CI: 0.04, 0.33), respectively. HTLV-1 prevalence differed significantly by region of origin, with the highest prevalence among those from the Western Pacific Region (7.27%; 95% CI: 2.94, 16.83). Subgroup analysis also showed significant differences between the estimates of HTLV-1 considering the decade of study, sample size, and region of study. For HTLV-2, significant differences were shown in relation to sample size, confirmatory methods, and risk group. The higher HTLV-1 prevalence found deserves public health attention in immigrant and refugees-receiving non-endemic countries.

Keywords: HTLV-1; HTLV-2; immigrant; refugee; prevalence; systematic review; meta-analysis

1. Introduction

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus that causes adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), and other inflammatory diseases [1,2,3]. Additionally, a World Health Organization (WHO) report stresses that HTLV-1 infection is associated with a 57% increase in all-cause mortality [4]. Although some neurological disorders are associated with HTLV-2 [5,6,7], its pathological role is still unclear. HTLV-1 and

HTLV-2 are transmitted through unprotected sexual intercourse, transfusion/transplantation of contaminated blood/organs, or injection of drugs and from mother to child, mainly through breastfeeding [3,8,9].

The geographical distribution of HTLV-1 infection indicates that it is endemic in specific regions, including Southern Japan, Northeastern Iran, Romania, sub-Saharan Africa, South America, almost all Caribbean islands, Southeastern regions of the USA, Melanesia, and also in Indigenous Australians [10,11,12,13,14,15,16,17,18,19]. HTLV-2 infection is endemic in American Indigenous populations and people who inject drugs (PWID), as well as in some Indigenous people in the African region [20,21,22,23].

According to the International Organization for Migration (IOM), “migrant” is defined as a broad term that includes various legal categories, including international migrants [24,25]. “Immigrant” is a more specific term that refers to people who may have moved in search of work or an educational opportunity and who intend to settle permanently in their new location [24], whereas refugees are forcibly displaced from their home country and undergo a resettlement process in their new country, receiving protection and permanent residency in the host country [26].

Migratory flows are significant pathways for the spread, emergence, and re-emergence of infectious agents in different geographic areas [27,28,29]. In addition to factors such as the high prevalence of infectious diseases in the country of origin, during transit, and/or at the destination, health systems with limited resources, low vaccination coverage, socioeconomic inequality, high levels of poverty, and ethnic, political, and religious conflicts are related to the vulnerability of international migrants [30,31].

Migratory flows play a significant role in the spread of HTLV-1 and HTLV-2 and have contributed to the origin and spread of these viruses from Africa to Europe, Asia, and the Americas [32,33]. To date, no systematic review has assessed the prevalence of HTLV-1/2 among international migrants. Therefore, this study aimed to estimate the prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections among immigrants and refugees worldwide.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Search Strategy

This systematic review with meta-analysis was conducted according to the “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) guidelines (Table S1) [34]. The systematic review protocol was registered in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO), with registration number CRD42021293373 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=293373).

We searched PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science, and Virtual Health Library (VHL) databases for articles published up to 6 January 2023. The search strategy is detailed in the Supplementary Materials (Table S2). Bibliographic references of included studies were examined to identify additional publications.

The Boolean search strategy used in this study combined PEO-style keywords [Population (P), Exposure (E), and Outcome (O)] [35,36]. The descriptors selected for (P)

included the Medical Subject Headings (MeSH) terms and subcategories related to “immigrants” and “refugees”, for (E), the terms “HTLV-1 and HTLV-2 infections” and variations thereof were used, and for (O), the terms “prevalence”, “epidemiology”, and “cross-sectional studies” were used.

2.2. Study Selection

Original observational studies were considered for inclusion in the systematic search, which included the prevalence of HTLV-1 and/or HTLV-2 among immigrants and refugees, using screening and confirmatory tests for HTLV-1/2 (immunofluorescence assay/IFA, Western blot/WB or line immunoassay/LIA, and/or polymerase chain reaction/PCR). There were no restrictions on language, year of publication, or geographic region of the studies. Publications were excluded when they were classified as editorials, letters to the editor, systematic and non-systematic literature reviews, meta-analyses, case reports, case series, and clinical trials. Studies published in non-English language journals were translated prior to evaluation. All publications identified in the databases were exported to the Mendeley® reference manager (Mendeley®, Elsevier®, version 1.19.5/2019) to remove duplicates.

After removing duplicates, all publications were exported to Rayyan® software (Rayyan QCRI, Qatar Computing Research Institute—Data Analytics) [37] for the selection process (Step I) based on titles and abstracts, and the confirmation of eligibility (Step II) through a full-text review. The selection of publications was conducted by two reviewers.

2.3. Data Extraction

All studies that met the eligibility criteria were included in this review and critically evaluated. Study data were collected and managed using Research Electronic Data Capture (REDCap) platform tools hosted at the Federal University of Goiás, Brazil [38,39]. The instrument was designed to extract relevant data from the articles and included (i) study identification: first author, journal, and year of publication; (ii) study characteristics: study design, sample size, decade of study, migration category, gender, age, region, country and setting of collection and region of origin; and (iii) laboratory assays and epidemiological data: HTLV-1/2 screening and confirmatory methods and prevalence of HTLV-1 and/or HTLV-2. Data were extracted independently by two reviewers, with any disagreements resolved by consensus after discussion with a third reviewer.

2.4. Risk of Bias Assessment

The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Review Checklist for Studies Reporting Prevalence Data was used to assess the risk of bias in the included studies [35]. The risk of biased judgments were independently verified by two reviewers, and disagreements were discussed until consensus was reached with a third reviewer.

2.5. Data Synthesis and Analysis

Meta-analysis was conducted using R language, version 4.0.2 [40], using the “meta” [41] and “metafor” [42] packages. Random effects models were used to estimate the prevalence of HTLV-1 and HTLV-2, using a Generalized Linear Mixed Model

(GLMM) as a method to group the studies and logit transformation as a summary measurement method [43]. The logistic model with random effects showed good performance for meta-analyses of binomial data for rare events. The 95% confidence interval (95% CI) for the individual studies was calculated using a simple approximation interval with continuity correction. The pooled prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 was determined using a random effects model due to the presence of high (HTLV-1) and moderate (HTLV-2) heterogeneity. Heterogeneity between studies was assessed using I² statistics, where I² values of 60–100%, 40–59%, and 0–39% indicate high, moderate, and low heterogeneity, respectively [44]. Heterogeneity was also assessed using chi-square (χ^2) statistics, with p-values < 0.05 indicating significant heterogeneity.

In addition, we performed subgroup analyses by decade of study, sample size, confirmatory methods, region of study, and risk group for prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections separately. Subgroups referring to the decade of study were categorized as before 1992, 1992–2001, 2002–2011, and 2012–2021. For sample size, subgroups <640 and \geq 640 were defined based on the median number of samples from all studies included in this review. Confirmatory methods included four subgroups (WB/LIA and PCR, WB, PCR or qPCR, and IFA) based on the methods used in their respective studies. To classify the region of study, the world geographic regions established by the WHO were adopted: the African Region, the Region of the Americas, the Eastern Mediterranean Region, the European Region, the South-East Asia Region, and the Western Pacific Region [45]. Analysis was also conducted by risk group according to the study population. For the high- and low-risk subgroups, studies on immigrant and refugee populations at high risk of HTLV-1/2, such as sex workers [46,47], prisoners [48], HIV-positive individuals [49], and Indigenous people [50], were included in the first subgroup, while the other studies were included in the second subgroup. Subgroup analyses for sex and age could not be performed due to the high proportion of missing data for these variables in the studies. For the age of immigrants and refugees, five studies reported only the median age of their participants, and the average age was then estimated [51].

Another independent subgroup analysis was conducted for HTLV-1 and HTLV-2 estimates by region of origin. This was necessary due to the different origins of international migrants in the same study, resulting in different numerators and denominators for this variable. To classify the regions of origin, the world geographic regions established by the WHO were also adopted [45].

3. Results

3.1. Study Selection and Characteristics

The search strategy resulted in 381 records. After removing duplicates, 193 unique records were screened by title and abstract. A total of 188 full-text articles were evaluated for eligibility, of which 119 were excluded. This resulted in 69 research-eligible articles. Of these, 14 reports were not retrievable. Among 55 records assessed for eligibility, 33 studies were excluded for not addressing the target population. Additionally, two studies were excluded for not performing a recommended confirmatory test and two others were excluded for not presenting the prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 separately. Three studies were included through a manual search. In the end, 21 articles were included (Figure 1); thirteen articles present data for HTLV-1 and HTLV-2 and eight present data for HTLV-1 only.

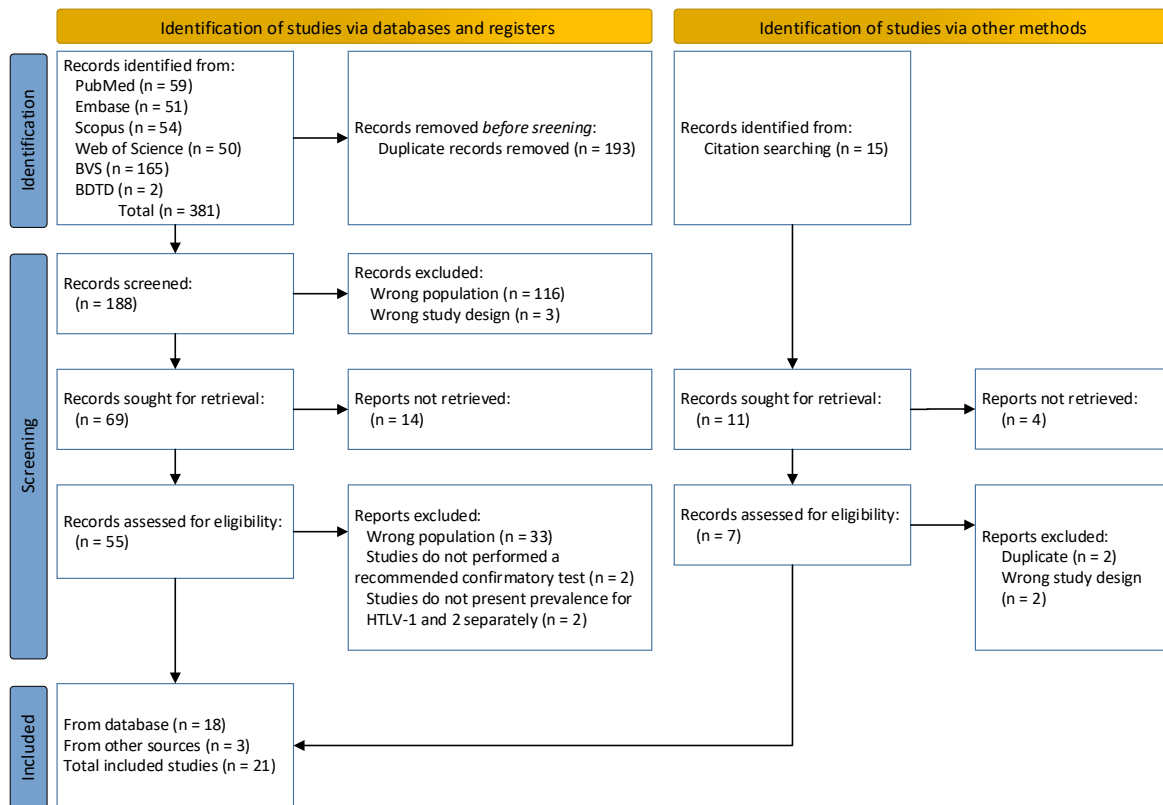


Figure 1. PRISMA flow diagram.

The characteristics of the included studies are presented in Table 1. Regarding the geographic areas where the studies were carried out, nine studies were conducted in the European Region: three in Italy [48,49,52], five in Spain [46,53,54,55,56], and one in England [57]. Only one study was conducted in the Eastern Mediterranean Region, specifically in Israel [58]. In the Region of the Americas, 11 studies were conducted. In North America, four studies were conducted: three in the USA [59,60,61], with one of these in Hawaii [61], and one in Canada [62]. In South America, seven investigations were conducted: four in Brazil [50,63,64,65], one in Argentina [47], one in Peru [66] and one in Bolivia [67].

Table 1. Summary of data from selected articles on HTLV-1 and HTLV-2 prevalence among international migrants.

First author, year of publication	Study design	Region of study (country)	Region of origin (WHO)	Status migratory	Setting	Year of study	Screening Method	Confirmatory Method	Sample size (N)	F (%)	M (%)	Mean age (years)	HTLV 1 (%)	HTLV 2 (%)
European Region														
Alessio et al., 2018 (ALESSIO <i>et al.</i> , 2018)	Cross-sectional	Italy	African Region, Eastern Mediterranean Region, South-East Asia Region	Immigrants and Refugees	City	2012-2017	CLIA	WB, PCR	1,498	10.9	89.0	26	0.07	0
Ramos et al., 2015 (RAMOS <i>et al.</i> , 2015)	Cross-sectional	Spain	Region of the Americas	Immigrants	Hospital	2012-2014	CLIA	WB	180 157*	68.3	31.7	38	0	0
Ramos et al., 2011 (RAMOS <i>et al.</i> , 2011)	Cross-sectional	Spain	European Region, Region of the Americas, African Region and others not reported/unclear	Immigrant pregnant women	Hospital	2006-2009	ELISA	WB	1,439	100	0	30.7	0.07	0.14
Treviño et al., 2011 (TREVINO <i>et al.</i> , 2011)	Cross-sectional	Spain	South-East Asia Region, European Region, African Region, Region of the Americas and others not reported/unclear	Immigrant pregnant women	Clinics	2009-2010	ELISA	WB; PCR to indeterminate WB	3,337	100	0	29	0.17	0.02
Toro et al., 2006 (TORO <i>et al.</i> , 2006)	Cross-sectional	Spain	European Region, African Region, Region of the Americas and others not reported/unclear	Immigrants	Hospitals and Clinic	2002-2003	ELISA	WB	1,303	62	38	29.5	0.7	0.1
Gutierrez et al., 2004 (GUTIERREZ <i>et al.</i> , 2004)	Cross-sectional	Spain	European Region, Region of the Americas, African Region	Immigrant Sex Workers	Working location	1998-2003	ELISA	WB	762	91.7	8.3	27	0.2	0

Zehender et al., 2004 (ZEHENDER <i>et al.</i> , 2004)	Case-control	Italy	African Region, Region of the Americas and others not reported/unclear	HIV-1 positive immigrants	Clinic	1996-2003	ELISA	WB, PCR	167	34.7	65.3	34.3	3.6	1.2
		Italy	African Region, Region of the Americas and others not reported/unclear	HIV-1 negative immigrant women	Clinic	1996-2003	ELISA	WB, PCR	226	100	0	28.3	0.9	0
Ansaldi et al., 2003 (ANSALDI <i>et al.</i> , 2003)	Cross-sectional	Italy	Region of the Americas, European Region, African Region and others not reported/unclear	Open-population immigrants	City	1996-2000	ELISA	LIA, WB, PCR	3,017	56.6	43.4	NA	0.3	0.1
		Italy	Region of the Americas, European Region, African Region and others not reported/unclear	Immigrant inmates	Prison	1996-2000	ELISA	LIA, WB, PCR	371	30.7	69.3	NA	1.4	0.8
Mowbray et al., 1989 (MOWBRAY <i>et al.</i> , 1989)	Cross-sectional	England	Region of the Americas, South-East Asia Region and others not reported/unclear	Immigrants	Clinics	NA	PA, ELISA	IFA	275	28.7	71.3	40	2.5	NA
Eastern Mediterranean Region														
Meytes et al., 1990 (MEYTES <i>et al.</i> , 1990)	Cross-sectional	Israel	Eastern Mediterranean Region	Immigrants	Blood Bank	1988-1989	ELISA	WB, PCR	208	NA	NA	NA	11.5	NA
Region of the Americas (North America)														
Murphy et al., 1993 (MURPHY <i>et al.</i> , 1993)	Cross-sectional	USA	Western Pacific Region	Immigrants	Clinic and Laboratory	1990	ELISA	WB	230	67.4	32.6	NA	1.3	NA
Buchwald et al., 1992 (BUCHWALD; HOOTON; ASHLEY, 1992)	Cross-sectional	USA	South-East Asia Region	Refugees	Refugee Clinic	NA	ELISA	WB	193 178*	52	48	42	0.6	NA

Ho et al., 1991 (HO <i>et al.</i> , 1991)	Cross-sectional	USA	Western Pacific Region	Immigrants	Hospital	1967-1975	ELISA, RIA	WB	747	0	100	72.5	11.4	NA
Frappier-Davignon et al., 1990 (FRAPPIER-DAVIGNON <i>et al.</i> , 1990)	Cross-sectional	Canada	Region of the Americas	Immigrants	Home visits/ telephone calls	1982	ELISA	IFA	189	57.1	42.9	34.8 (F) 37.6 (M)	1.0	0.5
Region of the Americas (South America)														
Abreu et al. 2022 (ABREU <i>et al.</i> , 2022)	Cross-sectional	Brazil	Region of the Americas	Indigenous Refugees	City	2020-2021	ELISA	qPCR	101	57.4	42.6	36	1.0	2.0
Bandeira et al., 2021 (BANDEIRA <i>et al.</i> , 2021)	Cross-sectional	Brazil	Western Pacific Region	Immigrants	Japanese communities	2017	ELISA	PCR, WB	320	NA	NA	NA	10.9	0
Bandeira et al., 2015 (BANDEIRA <i>et al.</i> , 2015)	Cross-sectional	Brazil	Western Pacific Region	Immigrants	Japanese community	2012-2013	ELISA	WB, PCR	24	NA	NA	NA	8.3	0
Bautista et al. 2009 (BAUTISTA <i>et al.</i> , 2009)	Cross-sectional	Argentina	Region of the Americas	Immigrants female sex workers	Working locations	2000-2002	ELISA, PA	WB	169	100	0	NA	1.8	0
Vallinoto et al., 2004 (VALLINOTO <i>et al.</i> , 2004)	Cross-sectional	Brazil	Western Pacific Region	Immigrants	City	1999	ELISA	PCR	168	61.9	38.1	NA	1.8	NA
Gotuzzo et al., 1996 (GOTUZZO <i>et al.</i> , 1996)	Cross-sectional	Peru	Western Pacific Region	Immigrants	Clinic	1993-1994	ELISA	WB	82	NA	NA	NA	15.8	NA
Tsugane et al., 1988 (TSUGANE <i>et al.</i> , 1988)	Cross-sectional	Bolivia	Western Pacific Region	Immigrants	Japanese communities	1986	PA	WB	282	50.4	49.6	54.7	17.0	NA

F, female; M, male; NA, not available; CLIA, chemiluminescent immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IFA, immunofluorescence assay; LIA, line immunoassay; PA, particle agglutination; PCR, polymerase chain reaction; RIA, radioimmunoassay; qPCR, real-time PCR; WB, western blot. *Number of samples tested

Of the total, only three studies included refugees: two in the Region of the Americas, one in the USA involving refugees from the South-East Asian Region [59], another in Brazil involving Indigenous Venezuelan refugees [50], and a third in the European Region, involving immigrants and refugees in Italy from African, Eastern Mediterranean, and South-East Asia Regions [52].

Study settings varied and included cities (n = 4, one of which also included a prison), clinics (n = 6, one of which was specifically for health support for refugees), hospitals (n = 4), one of which included both hospitals and a clinic, blood bank (n = 1), home visits and telephone calls (n = 1), sex work locations (n = 2), and Japanese communities (n = 3).

The average age ranged from 26 years among immigrants and refugees in Italy from African, Eastern Mediterranean, and South-East Asia regions [52] to 72.5 years among immigrants in Hawaii from Japan [61]. Fourteen investigated more than 50% of women [46,47,48,49,50,53,54,55,56,59,60,62,65,67]. Three studies included only women: one with female sex workers and two with pregnant women [47,55,56].

Of the 21 articles investigated, chemiluminescent immunoassay (CLIA) was used in the laboratory screening of anti-HTLV-1/2 in two [52,53], particle agglutination (PA) was used in one [67], and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used in 18 [45,46,47,48,49,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65], two of which used a combination of ELISA and PA [47,57] and one used ELISA and radioimmunoassay (RIA) combined [60]. Regarding confirmatory methods, WB was used in 10 studies [46,47,53,54,55,59,60,61,66,67], IFA was used in two [57,62], a combination of WB or LIA with PCR was used in seven [48,49,52,56,58,63,64], and PCR or real-time PCR/qPCR was used in two [50,65]. The authors used these tests to detect HTLV-1 infection in all studies, whereas HTLV-2 was detected in 13 studies [46,47,48,49,50,52,53,54,55,56,62,63,64].

3.2. Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2

A total of 21 studies were included in the meta-analysis for HTLV-1. Two studies included two migrant groups; thus, prevalences were calculated separately for each group: a case-control study [49] presenting estimates stratified by HIV-1-positive and HIV-1-negative immigrants and a cross-sectional study [48] where estimates were stratified by open-population immigrants and immigrant inmates. The overall pooled prevalence of HTLV-1 was 1.28% (95% CI: 0.58, 2.81; 15,250 observations; and 267 events). High heterogeneity was observed among the included studies ($I^2 = 95\%$), with a χ^2 value of 444.90 ($p < 0.01$). Estimates ranged widely from 0% [53] to 17.02% [67] (Figure 2).

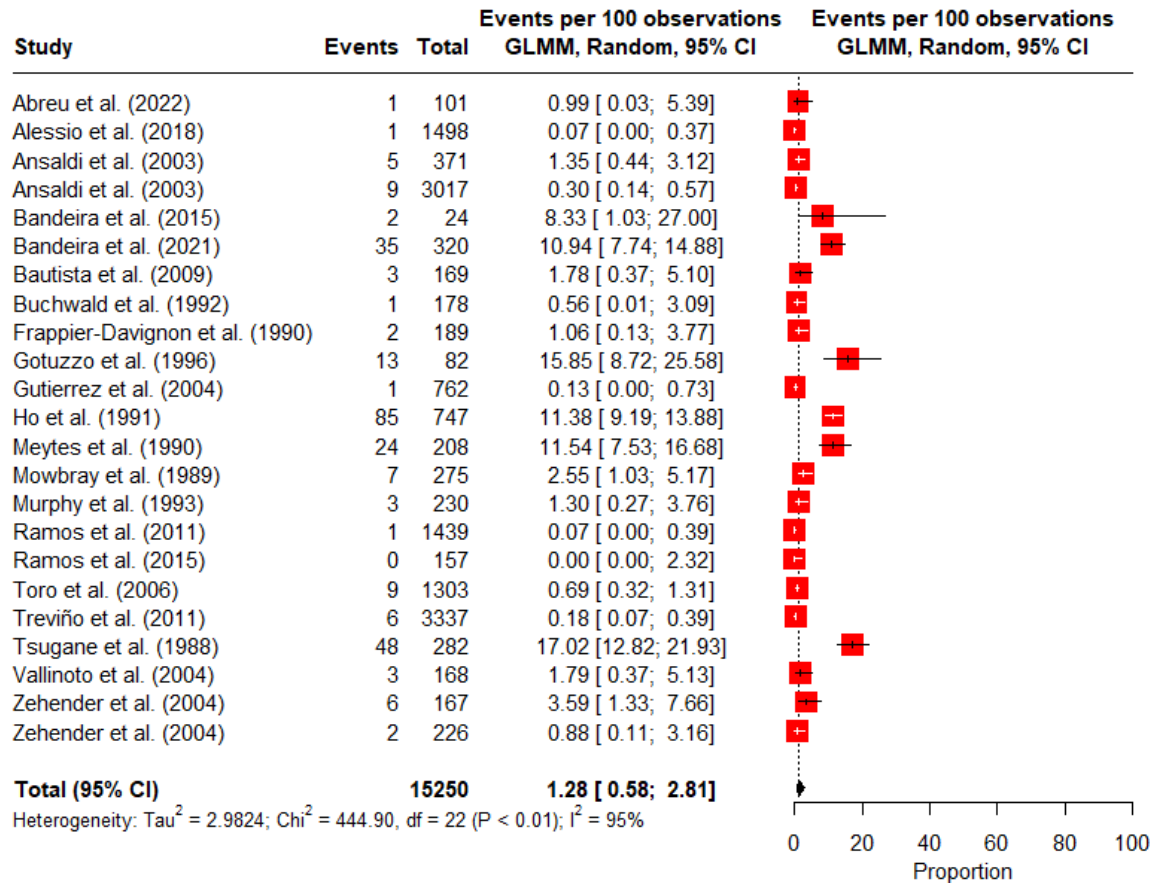


Figure 2. Forest plot of the prevalence of HTLV-1 infection among immigrants and refugees.

Regarding HTLV-2, 13 studies were included in the meta-analysis. Similar to HTLV-1, in two studies [48,49], prevalences were obtained separately for each migrant group. The overall pooled prevalence of HTLV-2 was 0.11% (95% CI: 0.04, 0.33; 13,080 observations; and 15 events). Moderate heterogeneity was observed among the included studies ($I^2 = 46\%$), with a χ^2 of 26.11 ($p = 0.03$). Estimates ranged from 0% in seven studies [46,47,49,52,53,63,64] to 1.98% in Indigenous refugees from Venezuela in Brazil [50] (Figure 3).

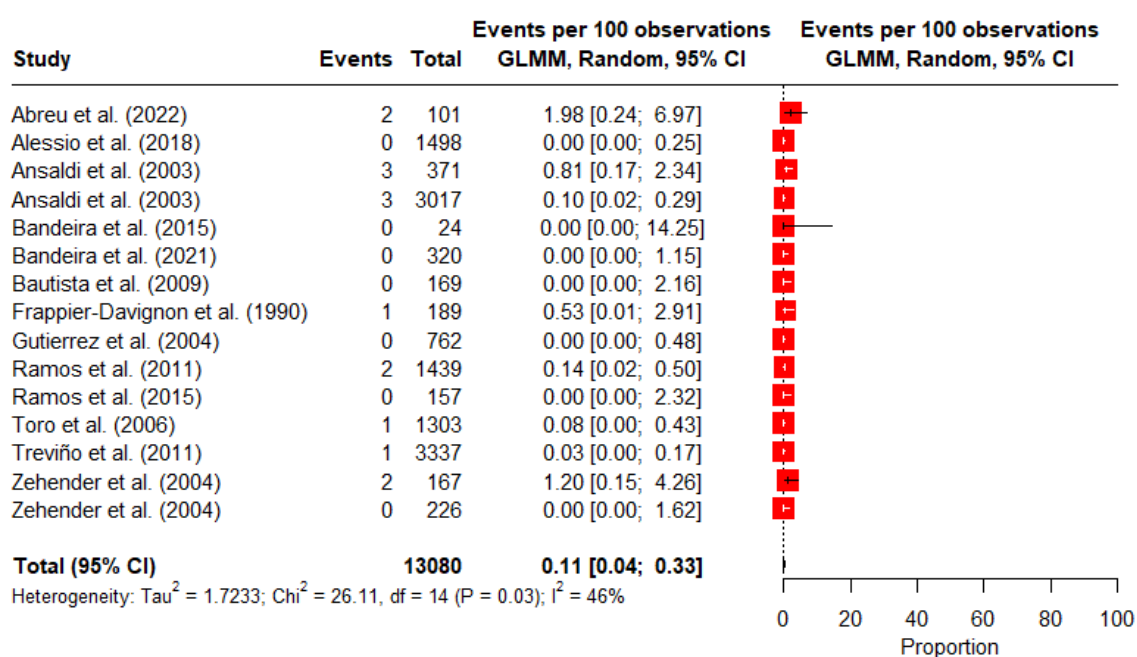


Figure 3. Forest plot of the prevalence of HTLV-2 infection among immigrants and refugees.

3.3. Subgroup Analyses

To explain the heterogeneity between studies, subgroup analyses were performed. For HTLV-1, estimates are presented by decade of study (Figure S1), sample size (Figure S2), confirmatory methods (Figure S3), region of study (Figure S4), and risk group (Figure S5). For HTLV-2, estimates are also shown by these subgroups (Figures S6–S10, respectively). As presented in Table 2, significant differences were noted in the estimated prevalence of HTLV-1 among immigrants and refugees considering the decade of study, sample size, and region of study ($p < 0.01$). The subgroup analysis of HTLV-2 prevalence (Table 3) showed a significant difference regarding sample size ($p < 0.01$), confirmatory methods ($p < 0.01$), and risk group ($p = 0.03$).

Table 2. Subgroup analysis assessing the pooled prevalence of HTLV-1 and sources of heterogeneity.

Subgroups	Categories	N°. of Sampl		Prevalence		I^2 (%)	X^2 (<i>p</i> -value between subgroups)
		studies	e size	%	95% CI		
Decade of study	Before 1992	6	1931	4.88	1.44, 15.30	91	18.48 (<0.01)
	1992-2001	9	5140	1.17	0.38, 3.49	92	
	2002-2011	3	6079	0.23	0.02, 2.23	79	
	2012-2021	5	2100	0.81	0.03, 16.37	87	
Sample size	<640	16	3147	2.62	1.27, 5.31	88	7.40 (<0.01)
	≥640	7	12103	0.31	0.05, 1.76	98	
Confirmatory methods	WB	10	5349	1.15	0.24, 5.39	95	0.69 (0.88)
	WB/LIA & PCR	9	9168	1.32	0.32, 5.25	96	
	PCR or qPCR	2	269	1.49	0.00, 90.09	0	
	IFA	2	464	1.94	0.03, 58.76	18	
Region of study	Eastern Mediterranean Region	1	208	11.54	7.53, 16.68	*	48.35 (<0.01)
	European Region	13	12806	0.52	0.21, 1.27	84	
	Region of Americas	9	2236	3.83	1.32, 10.60	87	
Risk group	High	5	1570	1.05	0.27, 3.99	62	0.16 (0.69)
	Low	18	13680	1.37	0.51, 3.59	96	

Bold-value, $p < 0.05$; CI, confidence interval; I^2 , heterogeneity; X^2 , chi-square; WB, western blot; LIA, line immunoassay; PCR, polymerase chain reaction; qPCR, real-time PCR; IFA, immunofluorescence assay. *Heterogeneity not generated due to the presence of only one study.

Table 3. Subgroup analysis assessing the pooled prevalence of HTLV-2 and sources of heterogeneity.

Subgroups	Categories	N°. of studies	Sample size	Prevalence		I^2 (%)	X^2 (p -value between subgroups)
				%	95% CI		
Decade of study	Before 1992	1	189	0.53	0.01, 2.91	*	4.20 (0.24)
	1992-2001	6	4712	0.16	0.03, 1.04	49	
	2002-2011	3	6079	0.07	0.01, 0.56	0	
	2012-2021	5	2100	0.01	0.00, 62.93	0	
Sample size	<640	9	1724	0.40	0.11, 1.39	0	7.99
	≥640	6	11356	0.06	0.02, 0.16	0	(<0.01)
Confirmatory methods	WB	5	3830	0.08	0.02, 0.39	0	14.90
	WB/LIA & PCR	8	8960	0.09	0.01, 0.57	56	(<0.01)
	PCR or qPCR	1	101	1.98	0.24, 6.97	*	
	IFA	1	189	0.53	0.01, 2.91	*	
Region of study	European Region	11	12301	0.09	0.03, 0.30	45	1.17
	Region of Americas	4	779	0.29	0.01, 6.39	0	(0.28)
Risk group	High	5	1570	0.40	0.05, 2.89	0	4.74
	Low	10	11510	0.07	0.03, 0.15	0	(0.03)

Bold-value, $p < 0.05$; CI, confidence interval; I^2 , heterogeneity; X^2 , chi-square; WB, western blot; LIA, line immunoassay; PCR, polymerase chain reaction; qPCR, real-time; IFA, immunofluorescence assay. *Heterogeneity not generated due to the presence of only one study.

An independent subgroup analysis of the estimates of HTLV-1 and HTLV-2 was conducted by region of origin of immigrants and refugees (Table 4). The analysis showed that heterogeneity by region of origin was only statistically significant for HTLV-1 ($p < 0.01$), with the highest prevalence among those from the Western Pacific Region.

Table 4. Subgroup analysis assessing the pooled prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 by region of origin of immigrants and refugees as a source of heterogeneity.

Region of origin	No. of studies	Sample size	Prevalence		I ² (%)	X ² (<i>p</i> -value between subgroups)
			%	95% CI		
HTLV-1						
African Region	9	5246	0.25	0.07, 0.89	67	39.39 (<0.01)
Eastern Mediterranean Region	2	351	0.94	0.00, 100.00	0	
European Region	6	1632	0.07	0.01, 5.15	0	
Region of Americas	13	5021	0.76	0.33, 1.70	75	
South-East Asia Region	4	568	0.18	0.01, 4.09	0	
Western Pacific Region	7	1853	7.27	2.94, 16.83	84	
Not reported/Unclear	6	579	0.00	0.00, 100.00	0	
HTLV-2						
African Region	9	5246	0.08	0.02, 0.24	0	0.34 (1.00)
Eastern Mediterranean Region	1	143	0.00	0.00, 100.00	*	
European Region	6	1632	0.12	0.01, 2.14	0	
Region of Americas	12	4832	0.12	0.02, 0.69	0	
South-East Asia Region	2	319	0.00	0.00, 100.00	0	
Western Pacific Region	2	344	0.0	0.00, 100.00	0	
Not reported/Unclear	5	564	0.00	0.00, 100.00	0	

Bold-value, $p < 0.05$; CI, confidence interval; I², heterogeneity; X², chi-square.

*Heterogeneity not generated due to the presence of only one study.

3.4. Assessment of risk of bias

There was a high risk of bias among the included studies, with twenty cross-sectional studies and one case-control study. These studies received a score of 5 out of 8 using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies and a score of 5 out of 10 using the JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies (Tables S3 and S4, respectively).

4. Discussion

This systematic review with meta-analysis is the first to show the pooled prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections in immigrants and refugees worldwide. These data are important for public health, considering that these retrovirus-associated diseases remain neglected infections in many countries [68,69,70,71]. Additionally, immigrants and refugees constitute diverse, mobile, and vulnerable populations that confront barriers to accessing healthcare systems [27,29,30]. Moreover, most people living with HTLV-1/2 are asymptomatic and unaware of their infection and, thus, these carriers are potential viral disseminators, particularly migrants from high-prevalence countries [72].

It was observed that the overall pooled prevalence of HTLV-1 infection among immigrants and refugees (1.28%; 95% CI: 0.58, 2.81) was higher than that estimated for HTLV-2 (0.11%; 95% CI: 0.04, 0.33). Although it is challenging to conduct a meta-analysis to estimate the global prevalence of these infections among international migrants from various regions and countries worldwide, these pooled estimates should be interpreted with caution considering the heterogeneity observed.

It is notable in the subgroup analysis that estimates of HTLV-1 by decade of study were lower in studies conducted in more recent decades (2012–2021: 0.81%; 2002–2011: 0.23%) in relation to the older ones (before 1992: 4.88%; 1992–2001: 1.17%; $p < 0.01$). This decrease is likely due to improvements in laboratory technology [73], as well as improvements in research designs [74], and the implementation in some countries of policies addressing HTLV-1 infection and its prevention. In this regard, various policies have been implemented in Japan over the years [75,76,77]. Additionally, the prevalence of HTLV-1 was lower in studies with larger sample sizes compared to those with smaller samples (≥ 640 : 0.31% vs. < 640 : 2.62%; $p < 0.01$). These data are consistent with those reported in a previous meta-analysis, in which studies with large sample sizes tended to report a lower prevalence of HTLV-1 infection than those with small sample sizes [78]. Sample size significantly affects reliability in observational studies. As the sample size increases, the confidence intervals of estimates decrease, and there is a possibility of detecting differences between subgroups [74].

A significant difference in pooled HTLV-1 estimates was also observed among regions of origin, ranging from 0.07% among immigrants and refugees from the European Region to 7.27% in those from the Western Pacific Region. Although six studies did not report the origins of some immigrants, they observed no HTLV-1/2 positive results. Notably, most immigrants from the Western Pacific Region came from HTLV-1-endemic areas in Japan to North and South America in the 20th century [60,61,63,64,65,66,67,79], a detail that aligns with serological and molecular evidence that suggests that migratory flows from Japan have played a role in the introduction of HTLV-1 in some regions of Brazil [32,63,64,65].

According to the study region, HTLV-1 prevalence ranged from 0.52% in the European Region to 11.54% in the Eastern Mediterranean Region, though only one study was conducted there, and in the European Region, studies were limited to Italy [48,49,52], Spain [46,53,54,55,56], and England [57]. In addition, it is important to consider the currently intense waves of migration to Europe [27,29]. In Spain, a non-endemic country experiencing a high migrant flow from Latin America and Sub-Saharan Africa [46,53,54,55,56], HAM/TSP is the most frequent clinical manifestation of HTLV-

1 infection (incidence of 2–3 new cases per year), with middle-aged female migrants from Latin America being the most affected [80]. Similarly, the current average incidence of ATL in Spain (2 cases per year) is mostly associated with migrants from Latin America (57%), followed by those from Africa (26%) [81]. Thus, expanding HTLV-1/2 testing to target populations is necessary, including international immigrants and refugees coming from endemic countries, as well as natives who had lived in, have mothers from, or have sexual partners from such countries [80,81].

In this line, integrating HTLV-1 control with other prevention strategies should be considered due to its clinical relevance. In addition, there is no protective vaccine or effective antiviral therapy for this lifelong infection. In 2022, HTLV-1 was included in the WHO's strategic planning for sexually transmitted infection (STI) control for 2030 [82]. To achieve this goal, it is essential to facilitate early diagnosis of most asymptomatic carriers so that they can be clinically monitored and counseled about transmission-preventive measures [83].

HTLV-2 prevalence studies in this review showed moderate heterogeneity. In addition to sample size, a significant difference in subgroup analysis was noted for confirmatory methods ($p < 0.01$). This was consistent with that reported elsewhere [84], which revealed that the heterogeneity was lower in studies that used only WB for HTLV-2, whereas it was lower in studies using only PCR for HTLV-1, suggesting that the type of confirmatory test used appears to influence results differently for each type of HTLV. Our study validates this assumption. A significant difference in subgroup analysis by risk group was also observed for HTLV-2 (low- and high-risk subgroups: 0.07% vs. 0.40%; $p = 0.03$). In this high-risk subgroup, five studies included sex workers, prisoners, HIV-positive individuals, and Indigenous people. Notably, the highest HTLV-2 prevalence was in Venezuelans of the Warao ethnic group living as refugees in Belém, a major city in the Brazilian Amazon [50]. Of note, this intense migratory flow from Venezuela to other Latin American countries has been motivated by political, social, and economic crises in recent years [85], and it may contribute to the dispersion of HTLV-1/2 [50].

Despite global efforts to assess HTLV-1 and HTLV-2 prevalence among international migrants, significant gaps remain. Notably, only 3 of the 21 studies (14.3%) analyzed reported HTLV-1/2 prevalence in refugees [50,52,59]. Additionally, gaps in representative immigrant samples hinder updates on HTLV-1/2 prevalence in the Eastern Mediterranean Region [58], as well as other WHO regions (African Region, Southeast Asia Region, and Western Pacific Region) given the data scarcity.

This systematic review with meta-analysis presents other limitations regarding the search strategy, as it is plausible that some authors provided HTLV-1 and/or HTLV-2 prevalence data for migrants without using the term immigrants but who could still be categorized as such for the purposes of this review. Therefore, the absence of these studies may have resulted in an incomplete data set. Comparability of estimates could also be noted, as different laboratory tests were used and the specificity and sensitivity of anti-HTLV 1/2 assays have improved over time. Additionally, estimates varied across specific vulnerable migrant groups, such as sex workers, HIV-positive individuals, prisoners, and Indigenous people, contributing to the heterogeneity observed.

Despite these limitations, this review provides relevant epidemiological data on HTLV-1 and HTLV-2 infections in immigrants and refugees worldwide. Nevertheless,

further epidemiological studies on HTLV-1/2 are necessary to understand the burden of these infections among international migrants in all WHO regions and to guide the development of public policies on educational and prophylactic measures to increase awareness of HTLV-1 and HTLV-2 infections and reduce viral transmission and infection-related diseases.

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis show that, despite the heterogeneity observed, the pooled HTLV-1 prevalence among immigrants and refugees is higher than HTLV-2. The high prevalence of HTLV-1 found, particularly among those from the Western Pacific Region, suggests that targeted screening of international migrants from HTLV-1 endemic regions could be a significant public health intervention for HTLV-1 infection control in immigrant and refugee-receiving non-endemic countries.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxx/s1, Table S1: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) 2020 checklist; Table S2: Search strategies from the PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science and VHL databases; Table S3: Assessment of quality of HTLV-1/2 prevalence studies in international migrants included in this systematic review according to the JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional; Table S4: Assessment of quality of studies of HTLV-1/2 prevalence in immigrants included in the systematic review according to the JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies. Figure S1: Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by decade of study. Figure S2: Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by sample size. Figure S3: Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by confirmatory methods used. Figure S4: Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by region of study. Figure S5: Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by low and high-risk groups. Figure S6: Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by decade of study. Figure S7: Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by sample size. Figure S8: Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by confirmatory methods used. Figure S9: Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by region of study. Figure S10: Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by low and high-risk groups.

Author Contributions: Conceptualization, T.A.M., A.L.S.A.Z. and R.M.B.M.; methodology, T.A.M., M.T.O., A.L.S.A.Z., R.A.G.; formal analysis, R.A.G.; writing—original draft preparation, T.A.M. and R.M.B.M.; writing—review and editing, T.A.M., M.T.O., R.A.G.; A.L.S.A.Z., L.A.C., S.A.T., M.A.D.M., M.A.S.C., R.M.B.M.; supervision, R.M.B.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: No funding was received for conducting this study.

Acknowledgements: None.

Conflict of Interest: The authors declare to have no conflicts of interest.

References

1. Nosaka K., Matsuoka M. Adult T-cell leukemia-lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects. *Cancer Sci.* 2021;112:1688–1694. doi: 10.1111/cas.14869. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Oliveira P.D., Ribeiro G.S., Anjos R.O., Dias M.A., Farre L., Araújo I., Bittencourt A.L. The importance of the clinical classification of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in the prognosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022;16:e0010807. doi: 10.1371/journal.pntd.0010807. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. World Health Organization . Human T-Lymphotropic Virus Type 1. WHO; Geneva, Switzerland: 2023. [(accessed on 23 July 2024)]. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1>. [Google Scholar]
4. WHO . Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020. [(accessed on 1 July 2024)]. pp. 1–67. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339773>. [Google Scholar]
5. Blanco S., Barile M.E., Frutos M.C., Vicente A.C.P., Gallego S.V. Neurodegenerative disease in association with sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 2 subtype b in Argentina. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2022;6:622–627. doi: 10.1093/trstmh/trab173. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. Rosadas C., Vicente A.C.P., Zanella L., Cabral-Castro M.J., Peralta J.M., Puccioni-Sohler M. Human T-lymphotropic virus type 2 subtype b in a patient with chronic neurological disorder. *J. Neurovirol.* 2014;20:636–639. doi: 10.1007/s13365-014-0280-4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Silva E.A., Otsuki K., Leite A.C.B., Alamy A.H., S-Carvalho D., Vicente A.C.P. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: Clinical and molecular analysis. *J. Med. Virol.* 2002;66:253–257. doi: 10.1002/jmv.2138. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Stufano A., Jahantigh H.R., Cagnazzo F., Centrone F., Loconsole D., Chironna M., Lovreglio P. Work-Related Human T-lymphotropic Virus 1 and 2 (HTLV-1/2) Infection:

A Systematic Review. *Viruses*. 2021;13:1753. doi: 10.3390/v13091753. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9.Rosadas C., Taylor G.P. Mother-to-child HTLV-1 transmission: Unmet research needs. *Front. Microbiol.* 2019;10:999. doi: 10.3389/fmicb.2019.00999. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

10.Gessain A., Ramassamy J.L., Afonso P.V., Cassar O. Geographic distribution, clinical epidemiology and genetic diversity of the human oncogenic retrovirus HTLV-1 in Africa, the world's largest endemic area. *Front. Immunol.* 2023;14:1043600. doi: 10.3389/fimmu.2023.1043600. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

11.Ngoma A.M., Omokoko M.D., Mutombo P.B., Mvika E.S., Muwonga J.M., Nollet K.E., Ohto H. Population-based prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health.* 2019;24:1277–1290. doi: 10.1111/tmi.13305. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

12.Tashiro Y., Matsuura E., Sagara Y., Nozuma S., Kodama D., Tanaka M., Koriyama C., Kubota R., Takashima H. High prevalence of HTLV-1 carriers among the elderly population in Kagoshima, a highly endemic area in Japan. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2022;38:363–369. doi: 10.1089/aid.2021.0164. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

13.Hedayati-Moghaddam M.R., Jafarzadeh Esfehiani R., El Hajj H., Bazarbachi A. Updates on the epidemiology of the human T-cell leukemia virus type 1 infection in the countries of the Eastern Mediterranean Regional Office of the World Health Organization with special emphasis on the situation in Iran. *Viruses*. 2022;14:664. doi: 10.3390/v14040664. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

14.Chabay P., Lens D., Hassan R., Rodríguez Pinilla S.M., Valvert Gamboa F., Rivera I., Huamán Garaicoa F., Ranuncolo S.M., Barrionuevo C., Morales Sánchez A., et al. Lymphotropic viruses EBV, KSHV and HTLV in Latin America: Epidemiology and associated malignancies. A literature-based study by the RIAL-CYTED. *Cancers*. 2020;12:2166. doi: 10.3390/cancers12082166. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15.Eusebio-Ponce E., Candel F.J., Paulino-Ramirez R., Serrano-García I., Anguita E. Seroprevalence and trends of HTLV-1/2 among blood donors of Santo Domingo,

Dominican Republic, 2012–2017. *Rev. Esp. Quimioter.* 2021;34:44–50. doi: 10.37201/req/117.2020. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

16.Malpica L., Pimentel A., Reis I.M., Gotuzzo E., Lekakis L., Komanduri K., Harrington T., Barber G.N., Ramos J.C. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood Adv.* 2018;2:607–620. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011106. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17.Einsiedel L., Pham H., Talukder M.R., Taylor K., Wilson K., Kaldor J., Gessain A., Woodman R. Very high prevalence of infection with the human T cell leukaemia virus type 1c in remote Australian Aboriginal communities: Results of a large cross-sectional community survey. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021;15:e0009915. doi: 10.1371/journal.pntd.0009915. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18.Cassar O., Charavay F., Touzain F., Jeannin P., Grangeon J.P., Laumond S., Chungue E., Martin P.M.V., Gessain A. A Novel Human T-lymphotropic Virus Type 1c Molecular Variant in an Indigenous Individual from New Caledonia, Melanesia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017;11:e0005278. doi: 10.1371/journal.pntd.0005278. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

19.Bumbea H., Marçais A., Coriu D., Tanase A.D., Colita A., Bardas A., Lupu A.R., Vladareanu A.-M., Onisai M.C., Popov V.M., et al. Results from Treatment of a Large Cohort of ATL Patients from a Country with High HTLV1 Prevalence. *Blood.* 2019;134:5288. doi: 10.1182/blood-2019-126434. [DOI] [Google Scholar]

20.Abreu I.N., Lima C.N.C., Sacuena E.R.P., Lopes F.T., da Silva Torres M.K., Dos Santos B.C., de Oliveira Freitas V., de Figueiredo L.G.C.P., Pereira K.A.S., de Lima A.C.R., et al. HTLV-1/2 in indigenous peoples of the Brazilian Amazon: Seroprevalence, molecular characterization and sociobehavioral factors related to risk of infection. *Viruses.* 2022;15:22. doi: 10.3390/v15010022. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21.Braço I.L.J., de Sá K.S.G., Waqasi M., Queiroz M.A.F., da Silva A.N.R., Cayres-Vallinoto I.M.V., Lima S.S., de Oliveira Guimarães Ishak M., Ishak R., Guerreiro J.F., et al. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of

the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. *BMC Infect. Dis.* 2019;19:459. doi: 10.1186/s12879-019-4041-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

22.Oliveira-Filho A.B., Araújo A.P.S., Souza A.P.C., Gomes C.M., Silva-Oliveira G.C., Martins L.C., Fischer B., Machado L.F.A., Vallinoto A.C.R., Ishak R., et al. Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. *Sci. Rep.* 2019;9:14750. doi: 10.1038/s41598-019-51383-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

23.Fox J.M., Mutalima N., Molyneux E., Carpenter L.M., Taylor G.P., Bland M., Newton R., Martin F. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *Trop. Med. Int. Health.* 2016;21:312–324. doi: 10.1111/tmi.12659. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

24.Bolter J. *Explainer: Who Is an Immigrant?* Migration Policy Institute; Washington, DC, USA: 2019. [(accessed on 1 July 2024)]. Available online: <https://www.migrationpolicy.org/content/explainer-who-immigrant>. [Google Scholar]

25.IOM . *IOM Definition of “Migrant”*. International Organization for Migration; New York, NY, USA: 2022. [(accessed on 3 June 2024)]. About Migration. Available online: <https://www.iom.int/about-migration>. [Google Scholar]

26.UNHCR . *What Is a Refugee?* USA for the UN Refugee Agency; Washington, DC, USA: 2023. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: <https://www.unrefugees.org/refugee-facts/what-is-a-refugee/> [Google Scholar]

27.Baggaley R.F., Zenner D., Bird P., Hargreaves S., Griffiths C., Noori T., Friedland J.S., Nellums L.B., Pareek M. Prevention and treatment of infectious diseases in migrants in Europe in the era of universal health coverage. *Lancet Public Health.* 2022;7:e876–e884. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00174-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

28.Sequeira-Aymar E., Cruz A., Serra-Burriel M., di Lollo X., Gonçalves A.Q., Camps-Vilà L., Monclus-Gonzalez M.M., Revuelta-Muñoz E.M., Busquet-Solé N., Sarriegui-Domínguez S., et al. Improving the detection of infectious diseases in at-risk migrants with an innovative integrated multi-infection screening digital decision support tool (IS-MiHealth) in primary care: A pilot cluster-randomized-controlled trial. *J. Travel Med.*

2022;29:taab100. doi: 10.1093/jtm/taab100. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29.Baggaley R.F., Nazareth J., Divall P., Pan D., Martin C.A., Volik M., Seguy N.S., Yedilbayev A., Reinap M., Vovc E., et al. National policies for delivering tuberculosis, HIV and hepatitis B and C virus infection services for refugees and migrants among Member States of the WHO European Region. *J. Travel Med.* 2023;30:taac136. doi: 10.1093/jtm/taac136. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

30.UNHCR . Global Trends Displacement Forced in 2021. United Nations High Commissioner for Refugees; Geneva, Switzerland: 2022. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: https://www.unhcr.org/unhcr-global-trends-2021-media-page.html#_ga=2.137514487.658980920.1675013689-319886997.1675013689. [Google Scholar]

31.United Nations Department of Economic and Social Affairs—Population Division . International Migration 2020 High-Lights. United Nations; New York, NY, USA: 2020. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: <https://www.un.org/en/desa/international-migration-2020-highlights>. [Google Scholar]

32.Ishak R., Machado L.F.A., Cayres-Vallinoto I., Guimarães Ishak M.D.O., Vallinoto A.C.R. Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon Region of Brazil. *Front. Microbiol.* 2017;8:1663. doi: 10.3389/fmicb.2017.01663. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33.Ishak R., Ishak M.D.O.G., Azevedo V.N., Machado L.F.A., Vallinoto I.M.C., Queiroz M.A.F., Costa G.D.L.C., Guerreiro J.F., Vallinoto A.C.R. HTLV in South America: Origins of a silent ancient human infection. *Virus Evol.* 2020;6:veaa053. doi: 10.1093/ve/veaa053. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

34.Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

35.Moola S., Munn Z., Sears K., Sfetcu R., Currie M., Lisy K., Tufanaru C., Qureshi R., Mattis P., Mu P. Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna

Briggs Institute's approach. *Int. J. Evid. Based. Healthc.* 2015;13:163–169. doi: 10.1097/XEB.0000000000000064. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

36.Munn Z., Stern C., Aromataris E., Lockwood C., Jordan Z. What kind of systematic review should i conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med. Res. Methodol.* 2018;18:5. doi: 10.1186/s12874-017-0468-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

37.Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan—A Web and Mobile App for Systematic Reviews. *Syst. Rev.* 2016;5:1–10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38.Harris P.A., Taylor R., Minor B.L., Elliott V., Fernandez M., Neal L.O., Mcleod L., Delacqua G., Delacqua F., Duda S.N., et al. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J. Biomed. Inform.* 2019;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39.Harris P.A., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde J.G. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 2009;42:377–381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

40.R Core Team . A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria: 2020. [(accessed on 1 July 2024)]. Available online: <https://www.r-project.org/> [Google Scholar]

41.Schwarzer G. Meta: General Package for Meta-Analysis. 2021. [(accessed on 1 July 2024)]. Available online: <https://cran.r-project.org/package=meta>.

42.Viechtbauer W. Metafor: Meta-Analysis Package for R. 2021. [(accessed on 1 July 2024)]. Available online: <https://cran.r-project.org/package=metafor>.

43.Stijnen T., Hamza T.H., Ozdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data.

Stat. Med. 2010;29:3046–3067. doi: 10.1002/sim.4040. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

44.Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

45.WHO World Health Organization—Processed by Our World in Data. “WHO Region” [Dataset] World Health Organization [Original Data]. 2017. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/who-regions>.

46.Gutierrez M., Tajada P., Alvarez A., Julian R.D., Baquero M., Soriano V., Holgum A. Prevalence of HIV-1 non-B subtypes, syphilis, HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrant sex workers in Madrid, Spain. *J. Med. Virol.* 2004;74:521–527. doi: 10.1002/jmv.20208. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

47.Bautista C.T., Pando M.A., Reynaga E., Marone R., Sateren W.B., Montan S.M., Sanchez J.L., Avila M.M. 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.* 2009;11:99–104. doi: 10.1007/s10903-007-9114-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

48.Ansaldi F., Comar M., D’Agaro P., Grainfenberghi S., Caimi L., Gargiulo F., Bruzzone B., Gasparini R., Icardi G., Perandin F., et al. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II infection among immigrants in northern Italy. *Eur. J. Epidemiol.* 2003;18:583–588. doi: 10.1023/A:1024655228893. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

49.Zehender G., Colasante C., Maddalena C.D., Bernini F., Savasi V., Persico T., Merli S., Ridolfo A., Santambrogio S., Moroni M., et al. 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.* 2004;215:207–215. doi: 10.1002/jmv.20165. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

50.Abreu I.N., Lopes F.T., Lima C.N.C., Barbosa A.D.N., de Oliveira L.R., Fujishima M.A., Freitas F.B., dos Santos M.B., de Lima V.N., Cayres-Vallinoto I.M.V., et al. HTLV-1 and HTLV-2 infection among Warao indigenous refugees in the Brazilian Amazon: Challenges for public health in times of increasing migration. *Front. Public*

Health. 2022;10:833169. doi: 10.3389/fpubh.2022.833169. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51.Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* 2005;5:1–10. doi: 10.1186/1471-2288-5-13. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

52.Alessio L., Minichini C., Starace M., Occhiello L., Caroprese M., Di Caprio G., Sagnelli C., Gualdieri L., Pisaturo M., Onorato L., et al. Low prevalence of HTLV1/2 infection in a population of immigrants living in southern Italy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12:e0006601. doi: 10.1371/journal.pntd.0006601. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53.Ramos J.M., León R., Andreu M., de las Parras E.R., Rodríguez-Díaz J.C., Esteban Á., Saugar J.M., Torrús D. Serological study of *Trypanosoma cruzi*, *Strongyloides stercoralis*, HIV, human T cell lymphotropic virus (HTLV) and syphilis infections in asymptomatic Latin-American immigrants in Spain. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015;109:447–453. doi: 10.1093/trstmh/trv043. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

54.Toro C., Jimenez V., Rodríguez C., Romero J.D., Rodes B., Holguin A., Alvarez P., Garcia-Campello M., Gomez-Hernando C., Guelar A., et al. Molecular and epidemiological characteristics of blood-borne virus infections among recent immigrants in Spain. *J. Med. Virol.* 2006;78:1599–1608. doi: 10.1002/jmv.20744. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

55.Ramos J.M., Millac A., Trevino A., Sánchez V., Robledano C., Soriano V., Gutiérrez F. Seroprevalence of HTLV infection among immigrant pregnant women in the Mediterranean coast of Spain. *J. Clin. Virol.* 2011;51:192–194. doi: 10.1016/j.jcv.2011.04.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

56.Trevino A., Benito R., Caballero E., Ramos J.M., Parra P., Roc L., Eiros J.M., Aguilera A., García J., Cifuentes C., et al. HTLV infection among foreign pregnant women living in Spain. *J. Clin. Virol.* 2011;52:119–122. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.010. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

57.Mowbray J., Mawson S., Chawira A., Skidmore S., Boxall E., Desselberger U., Nightingale S. Epidemiology of human T-Cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-

1) infections in a subpopulation of Afro-Caribbean origin in England. *J. Med. Virol.* 1989;29:289–295. doi: 10.1002/jmv.1890290413. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

58.Meytes D., Schochat B., LeeNadel H., Sidi Y., Cerney M., Swanson P., Shaklai M., Kilim Y., Elgat M. Serological and molecular survey for HTLV-I infection in a high-risk Middle Eastern group. *Lancet.* 1990;336:1533–1535. doi: 10.1016/0140-6736(90)93308-C. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

59.Buchwald D., Hooton T.M., Ashley R.L. Prevalence of herpesvirus, human T-lymphotropic virus type 1, and treponemal infections in Southeast Asian refugees. *J. Med. Virol.* 1992;38:195–199. doi: 10.1002/jmv.1890380308. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

60.Murphy E.L., Varney K.F., Miyasaki N.T., Moore R.J., Umekubo J., Watanabe A.N., Khayam-Bashi H. Human T-lymphotropic virus type I seroprevalence among Japanese Americans. *West. J. Med.* 1993;158:480–483. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61.Ho G.Y.F., Nomura A.M.Y., Nelson K., Lee H., Polk B.F., Blattner W.A. Declining seroprevalence and transmission of HTLV-I in Japanese families who immigrated to Hawaii. *Am. J. Epidemiol.* 1991;134:981–987. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116183. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

62.Frappier-Davignon L., Walker M.C., Adrien T., Badraoui L.A.E., Desrosiers M., O’Shaughnessy M.V., Affoyon F., Dupuy J.-M. Anti-HIV antibodies and other serological and immunological parameters among normal Haitians in Montreal. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1990;3:166–172. [PubMed] [Google Scholar]

63.Bandeira L.M., Puga M.A.M., Weis-Torres S.M.S., Rezende G.R., Domingos J.A., Tanaka T.S.O., Cesar G.A., Nukuiid Y., Vicente A.C.P., Casseb J., et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in southeast Brazil: A call for preventive and control responses. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021;15:e0009066. doi: 10.1371/journal.pntd.0009066. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

64.Bandeira L.M., Uehara S.N.O., Asato M.A., Aguenta G.S., Maedo C.M., Benites N.H., Puga M.A.M., Rezende G.R., Finotti C.M., Cesar G.A., et al. High prevalence of HTLV-

1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015;9:e0003691. doi: 10.1371/journal.pntd.0003691. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65.Vallinoto A.C.R., Muto N.A., Pontes G.S., Machado L.F.A., Azevedo V.N., dos Santos S.E.B., Ribeiro-dos-Santos Â.K.C., Ishak M.O.G., Ishak R. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon Region of Brazil. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004;57:156–159. [PubMed] [Google Scholar]

66.Gotuzzo E., Yamamoto V., Kanna M., Chauca G., Watts D.M. Human T-cell lymphotropic virus type I infection among Japanese immigrants in Peru. *Int. J. Infect. Dis.* 1996;1:75–77. doi: 10.1016/S1201-9712(96)90056-9. [DOI] [Google Scholar]

67.Tsugane S., Watanabe S., Sugimura H., Otsu T., Tobinai K., Shimoyama M., Nanri S., Ishii H. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am. J. Epidemiol.* 1988;128:1153–1161. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115058. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

68.Rosadas C., Assone T., Yamashita M., Adonis A., Puccioni-Sohler M., Santos M., Paiva A., Casseb J., Oliveira A.C.P., Taylor G.P. Health state utility values in people living with HTLV-1 and in patients with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14:e0008761. doi: 10.1371/journal.pntd.0008761. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

69.Futsch N., Mahieux R., Dutartre H. HTLV-1, the other pathogenic yet neglected human retrovirus: From transmission to therapeutic treatment. *Viruses.* 2018;10:1. doi: 10.3390/v10010001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

70.Campos K.R., Alves F.A., Lemos M.F., Moreira R.C., Marcusso R.M.N., Caterino-De-araujo A. The reasons to include the serology of human t-lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in the clinical follow-up of patients with viral hepatitis B and C in Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14:e0008245. doi: 10.1371/journal.pntd.0008245. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

71. Treviño A., Caballero E., de Mendoza C., Aguilera A., Pirón M., Soriano V. The burden of neglected HIV-2 and HTLV-1 infections in Spain. *AIDS Rev.* 2015;17:212–219. [PubMed] [Google Scholar]
72. Sánchez-Núñez J.P., De-Miguel-Balsa E., Soriano V., Lorenzo-Garrido E., Giménez-Richarte A., Otero-Rodríguez S., Celis-Salinas J.C., De-Mendoza C., Casapia-Morales M., Ramos-Rincón J.M. Prevalence of HTLV-1/2 infection in pregnant women in Central and South America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2024;143:107018. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107018. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
73. Cassar O., Gessain A. Serological and molecular methods to study epidemiological aspects of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Methods Mol. Biol.* 2017;1582:3–24. doi: 10.1007/978-1-4939-6872-5_1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74. Miot H.A. Sample size in clinical and experimental. *J. Vasc. Bras.* 2011;10:275–278. doi: 10.1590/S1677-54492011000400001. [DOI] [Google Scholar]
75. Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan: An update. *Front. Microbiol.* 2020;11:1124. doi: 10.3389/fmicb.2020.01124. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
76. Satake M., Sagara Y., Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J. Med. Virol.* 2023;95:e28606. doi: 10.1002/jmv.28606. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
77. Nishijima T., Shimada S., Noda H., Miyake K. Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan. *Lancet. Infect. Dis.* 2019;19:15–16. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30735-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
78. Li X., Chen Y., Wu Z., Zhang N. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 infection among blood donors in mainland China: A meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;25:94–99. doi: 10.1016/j.ijid.2014.02.021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
79. Blattner W.A., Nomura A., Clark J.W., Ho G.Y., Nakao Y., Gallo R., Robert-Guroff M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA. 1986;83:4895–4898. doi: 10.1073/pnas.83.13.4895. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

80.de Mendoza C., Pérez L., Rando A., Reina G., Aguilera A., Benito R., Eirós J.M., Rodríguez-Avial I., Ortega D., Pozuelo M.J., et al. HTLV-1-associated myelopathy in Spain. *J. Clin. Virol.* 2023;169:105619. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105619. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

81.de Mendoza C., Rando A., Miró E., Pena M.J., Rodríguez-Avial I., Ortega D., González-Praetorius A., Reina G., Pintos I., Pozuelo M.J., et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 non-endemic regions. *J. Clin. Virol.* 2023;167:105578. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105578. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

82.World Health Organization . Global Health Sector Strategies on, Respectively, HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections for the Period 2022–2030. WHO; Geneva, Switzerland: 2022. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: <http://www.ifpri.org/themes/gssp/gssp.htm%0Ahttp://files/171/Cardon - 2008 - Coaching d'équipe.pdf%0Ahttp://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203%0Ahttp://mpoc.org.my/malaysian-palm-oil-industry/%0Ahttps://doi.org/10.1080/23322039.2017>. [Google Scholar]

83.Soriano V., de Mendoza C. Screening for HTLV-1 infection should be expanded in Europe. *Int. J. Infect. Dis.* 2024;140:99–101. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

84.Vieira B.A., Bidinotto A.B., Dartora W.J., Pedrotti L.G., de Oliveira V.M., Wendland E.M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11:15367. doi: 10.1038/s41598-021-94934-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

85.United Nations High Commissioner for Human Rights Venezuela (Bolivarian Republic of) 2024. [(accessed on 3 June 2024)]. Available online: <https://www.ohchr.org/en/countries/venezuela>.

Table S1: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) 2020 checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes – 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Yes – 1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Yes – 1,2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes – 2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Yes – 3
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Yes – 2-4
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Yes – 2-4
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Yes – 2-4
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Yes – 2-4
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Yes – 2-4
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Yes – 2-4
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Yes – 2-4
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Yes – 2-4
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Yes – 2-4
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Yes – 2-4
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Yes – 2-4
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Yes – 2-4
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Yes – 2-4

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Yes – 2-4
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Yes – 2-4
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Yes – 2-4
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Yes – 4-15
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Yes – 4-15
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Yes – 4-15
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Yes – 4-15
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Yes – 4-15
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Yes – 4-15
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Yes – 4-15
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Yes – 4-15
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Yes – 4-15
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Yes – 4-15
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Yes – 4-15
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Yes – 15-18
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Yes – 15-18
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Yes – 15-18
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Yes – 15-18
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Yes – 2
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Yes – 2
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Yes – 2
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Yes – 18

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Yes – 18
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Yes – 2-4 and 18

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Table S2: Search strategies from the PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science and VHL databases

MEDLINE (via PUBMED)
((((((((Emigrants and Immigrants[MeSH Terms]) OR (Foreigners[Title/Abstract])) OR (Alien[Title/Abstract])) OR (Immigrant*[Title/Abstract])) OR (Refugees[Title/Abstract])) OR (Asylum Seekers[Title/Abstract])) OR (Seeker Asylum[Title/Abstract])) OR (Person, Displaced[Title/Abstract])) OR (Refugee*[Title/Abstract])) AND (((Human T-lymphotropic virus 1[MeSH Terms]) OR (HTLV-*[Title/Abstract])) OR (Human T-lymphotropic virus 2[MeSH Terms])) OR (Leukemia Lymphoma Virus 1 Adult T Cell[Title/Abstract])) AND (((((((Prevalence[MeSH Terms]) OR (Prevalence[Title/Abstract])) OR (Epidemiology[MeSH Terms])) OR (Epidemiology[Title/Abstract])) OR (Epidemiologies Social[Title/Abstract])) OR (Cross-Sectional Studies[MeSH Terms])) OR (Cross-Sectional*[Title/Abstract]))
Scopus
(TITLE-ABS (human-t-lymphotropic-virus-2) OR TITLE-ABS (htlv-*) OR TITLE-ABS (leukemia-lymphoma-virus-1,adult-t-cell) OR TITLE-ABS (human-t-lymphotropic-virus-1)) AND (TITLE-ABS (cross-sectional*) OR TITLE-ABS (cross-sectional-study) OR TITLE-ABS (epidemiologies-social) OR TITLE-ABS (epidemiology) OR TITLE-ABS (prevalence)) AND (TITLE-ABS (refugee*) OR TITLE-ABS (person AND displaced) OR TITLE-ABS (seeker AND asylum) OR (asylum AND seekers) OR TITLE-ABS (immigrant*) OR TITLE-ABS (alien) OR TITLE-ABS (foreigners) OR TITLE-ABS (refugees) OR TITLE-ABS (immigrants) OR TITLE-ABS (emigrants))
EMBASE
immigrants:ti,ab,kw OR foreigner:ti,ab,kw OR refugee:ti,ab,kw OR 'asylum seeker':ti,ab,kw OR 'seeker, asylum':ti,ab,kw OR 'person, displaced':ti,ab,kw AND 'human t-lymphotropic virus 1':ti,ab,kw OR 'leukemia lymphoma virus 1, adult t cell':ti,ab,kw OR htlv:ti,ab,kw OR 'human t-lymphotropic virus 2':ti,ab,kw AND prevalence:ti,ab,kw OR epidemiology:ti,ab,kw OR 'epidemiologies, social':ti,ab,kw OR 'cross-sectional study':ti,ab,kw OR 'cross sectional':ti,ab,kw
Web of Science
TS=(prevalence) OR TS=(epidemiology) OR TI=(epidemiologies social) OR TS=(cross-sectional studies) OR TI=(cross-sectional*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TS=(human t-lymphotropic virus 1) OR TI=(leukemia lymphoma virus 1, adult t cell) OR TI=(htlv-*) OR TS=(human t-lymphotropic virus 2) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TS=(immigrant*) OR TS=(refugees) OR TI=(foreigners) OR TI=(alien) OR TI=(asylum seekers) OR TI=(seeker, asylum) OR TI=(person, displaced) OR TI=(refugee*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
Virtual Health Library (VHL)/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

((Emigrantes e Imigrantes) OR (Alienígenas) OR (Estrangeiros) OR (Imigrantes) OR ((mh:(Refugiados)) OR (Refugiados) OR (Pessoas Deslocadas) OR (Requerentes de Asilo)) AND (((mh:(Vírus Linfotrópico T Tipo 1 Humano)) OR (Vírus Linfotrópico T Tipo 1 Humano) OR (Vírus Linfotrópico T Tipo 1 Humano) OR (Vírus I da Leucemia-Linfoma das Células T do Adulto) OR (HTLV-*) OR (mh:(Vírus Linfotrópico T Tipo 2 Humano)) OR (Vírus Linfotrópico T Tipo 2 Humano)) AND ((mh:(Prevalência)) OR (Prevalência) OR (mh:(Epidemiologia)) OR (Epidemiologia) OR (Epidemiologia Social) OR (mh:(Estudos Transversais)) OR (Estudos Transversais) OR (Estudo Transversal)))

TABLE S3. Assessment of quality of HTLV-1/2 prevalence studies in international migrants included in this systematic review according to the JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies.

Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total
European Region									
Alessio et al., 2018	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Ramos et al., 2015	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Ramos et al., 2011	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Treviño et al., 2011	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Toro et al., 2006	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Gutierrez et al., 2004	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Ansaldi et al., 2003	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Mowbray et al., 1989	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Eastern Mediterranean Region									
Meytes et al., 1990	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Region of the Americas (North America)									
Murphy et al., 1993	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Buchwald et al., 1992	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Ho et al., 1991	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Frappier-Davignon et al., 1990	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y
Region of the Americas (South America)									
Abreu et al. 2022	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Bandeira et al., 2021	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Bandeira et al., 2015	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Bautista et al. 2009	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Vallinoto et al., 2004	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Gotuzzo et al., 1996	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5
Tsugane et al., 1988	Y	Y	Y	Y	N/A	N/A	Y	N/A	5

N, no; N/A, not applicable; U, unclear; Y, yes.

Q1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?

Q2: Were the study subjects and the setting described in detail?

Q3: Was the exposure measured in a valid and reliable way?

Q4: Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?

Q5: Were confounding factors identified?

Q6: Were strategies to deal with confounding factors stated?

Q7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way?

Q8: Was appropriate statistical analysis used?

TABLE S4. Assessment of quality of studies of HTLV-1/2 prevalence in immigrants included in the systematic review according to the JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies.

Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Total
European Region											
Zehender et al., 2004	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N/A	5

N, no; N/A, not applicable; U, unclear; Y, yes.

Q1: Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?

Q2: Were cases and controls matched appropriately?

Q3: Were the same criteria used for identification of cases and controls?

Q4: Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?

Q5: Was exposure measured in the same way for cases and controls?

Q6: Were confounding factors identified?

Q7: Were strategies to deal with confounding factors stated?

Q8: Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?

Q9: Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?

Q10: Was appropriate statistical analysis used?

FIGURE S1. Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by decade of study.

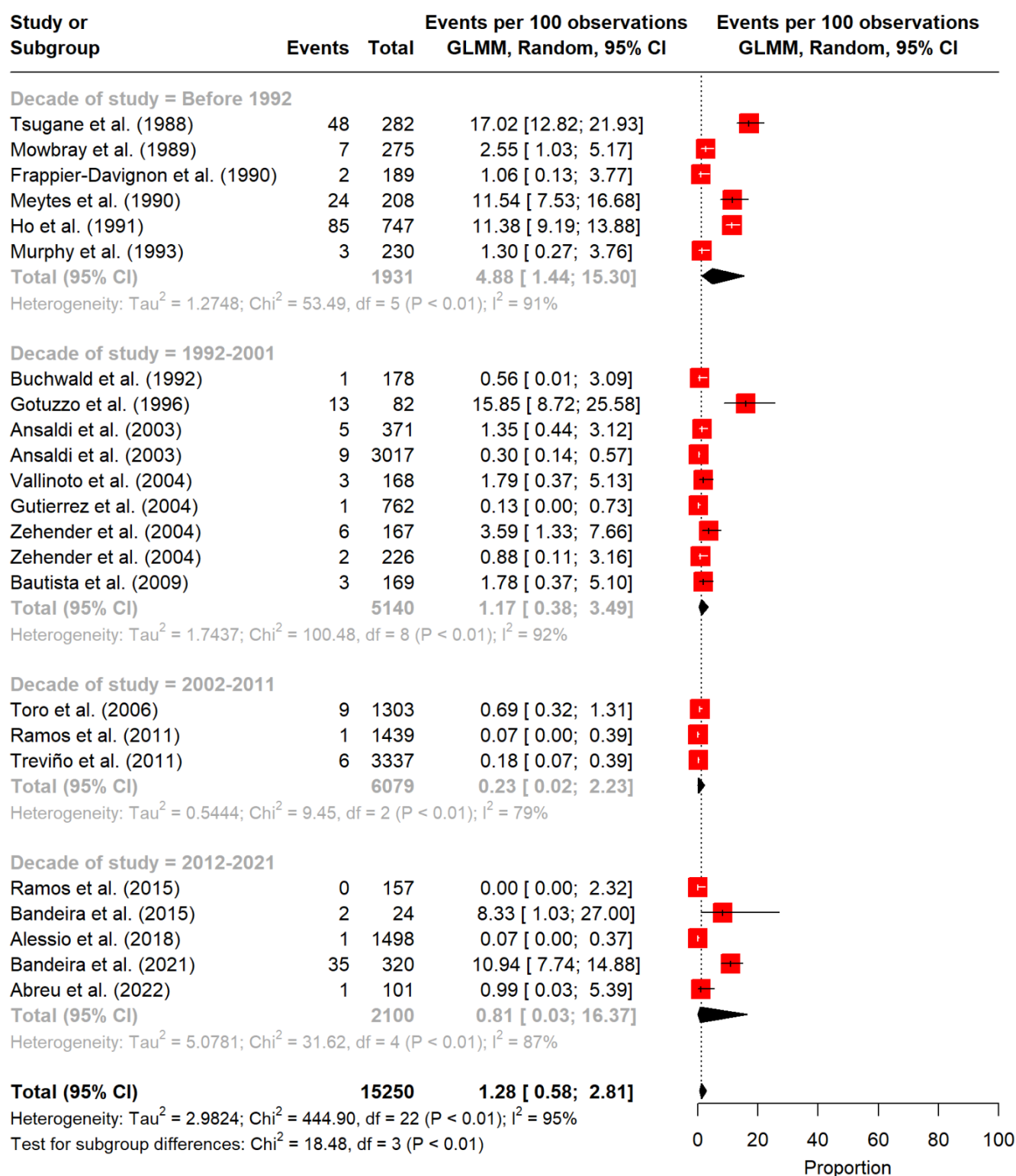


FIGURE S2. Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by sample size.

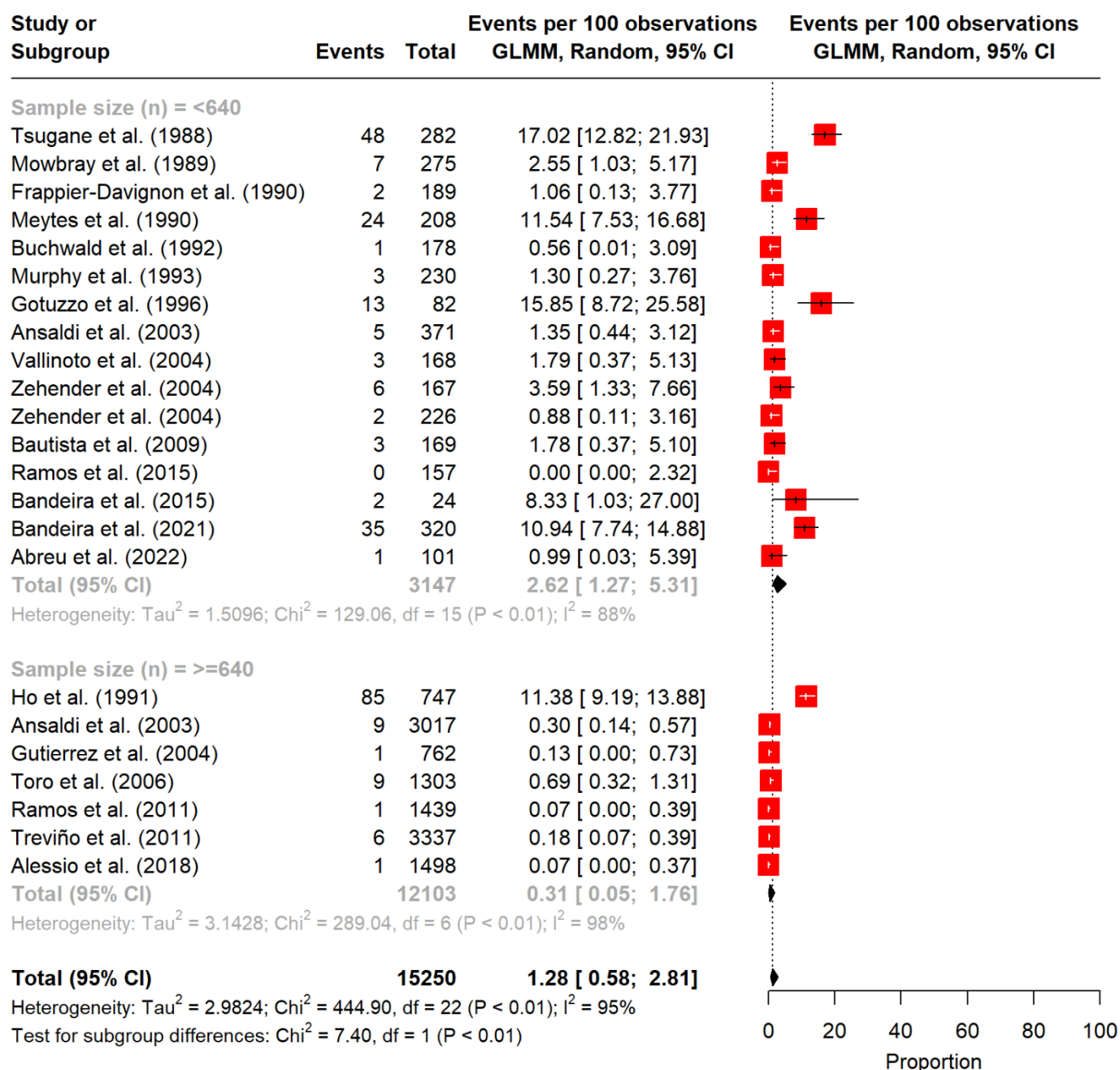


FIGURE S3. Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by confirmatory methods used.

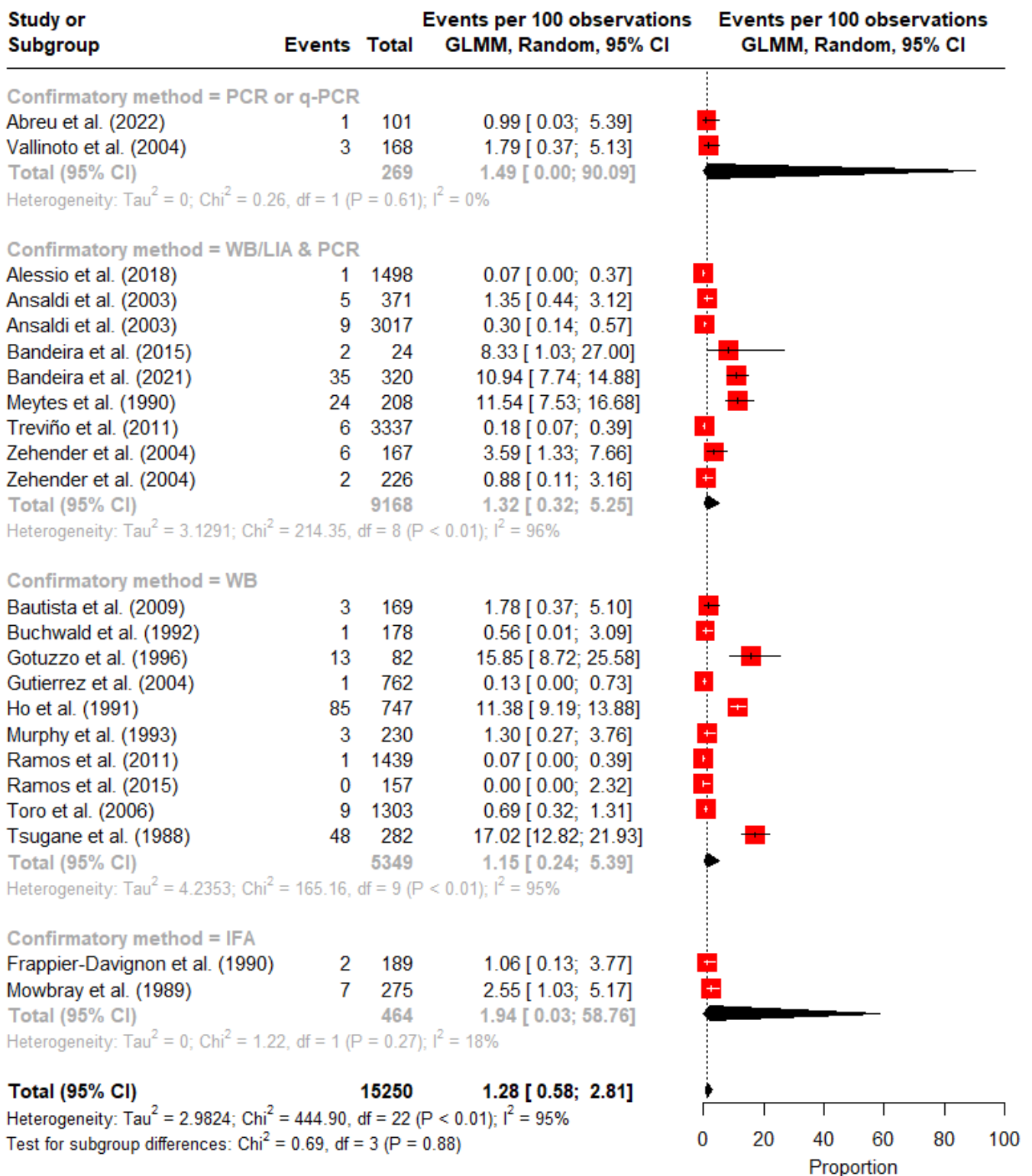


FIGURE S4. Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by region of study.

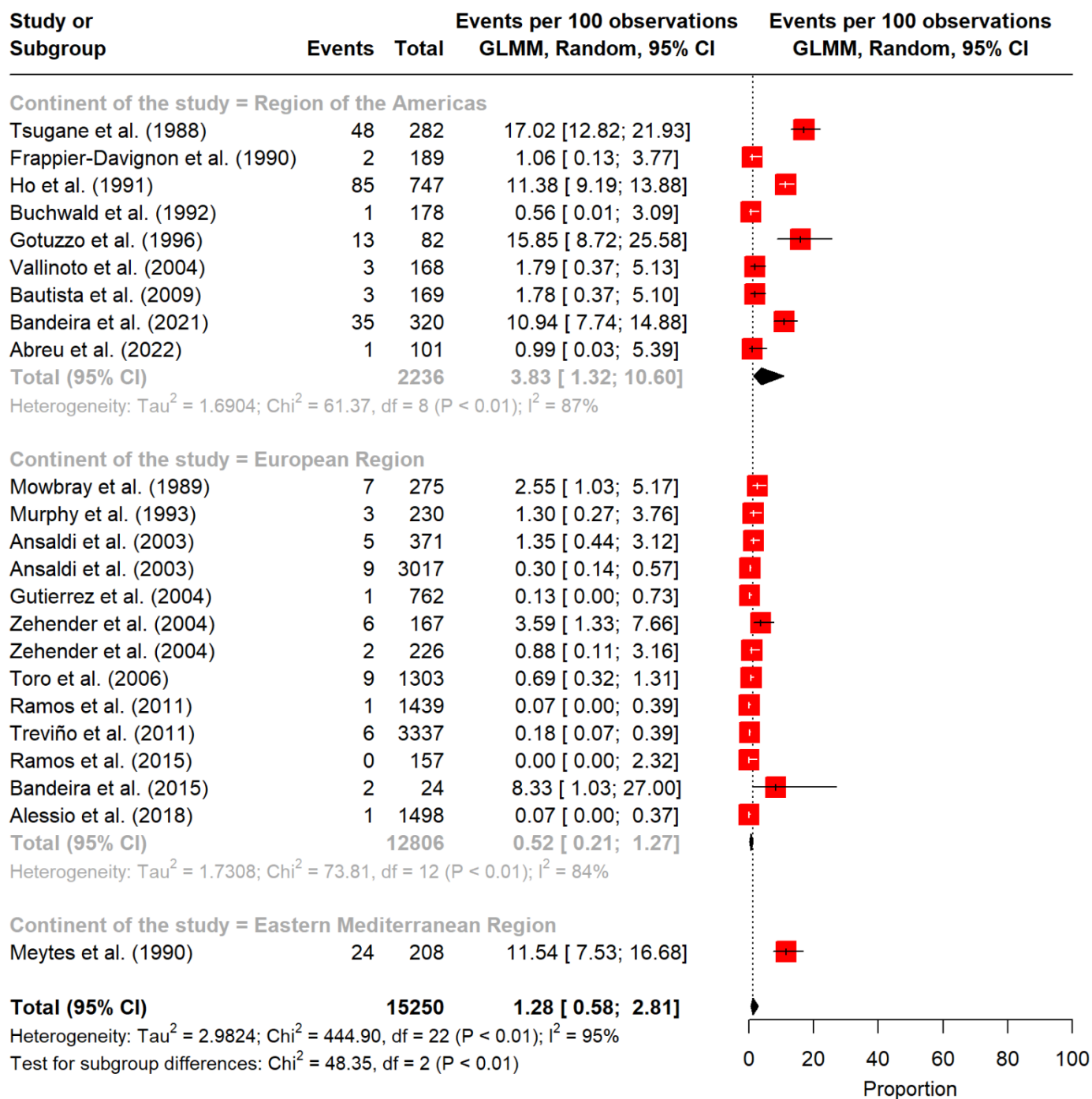


FIGURE S5. Forest plot of HTLV-1 prevalence in immigrants and refugees by low and high-risk groups.

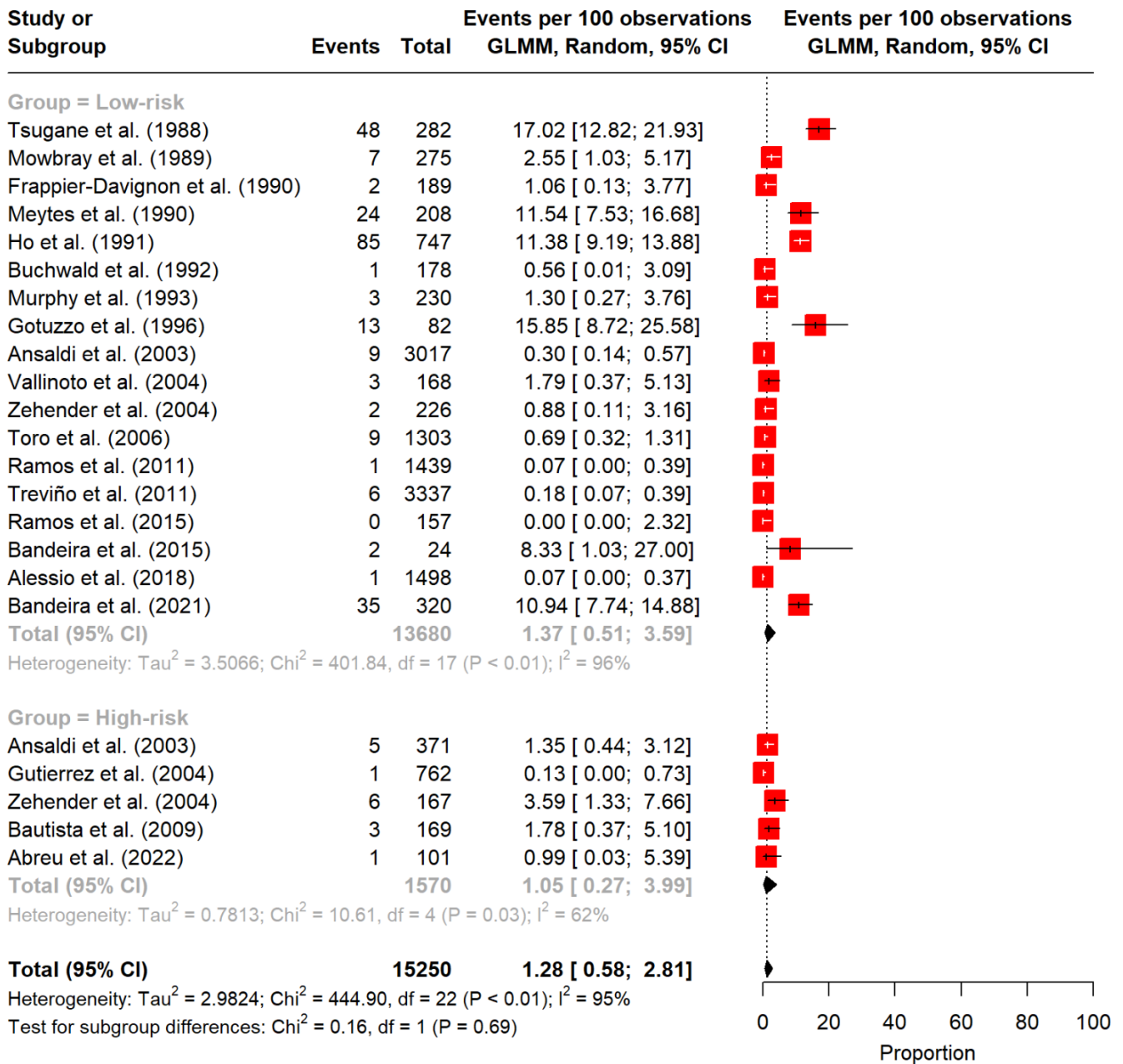


FIGURE S6. Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by decade of study.

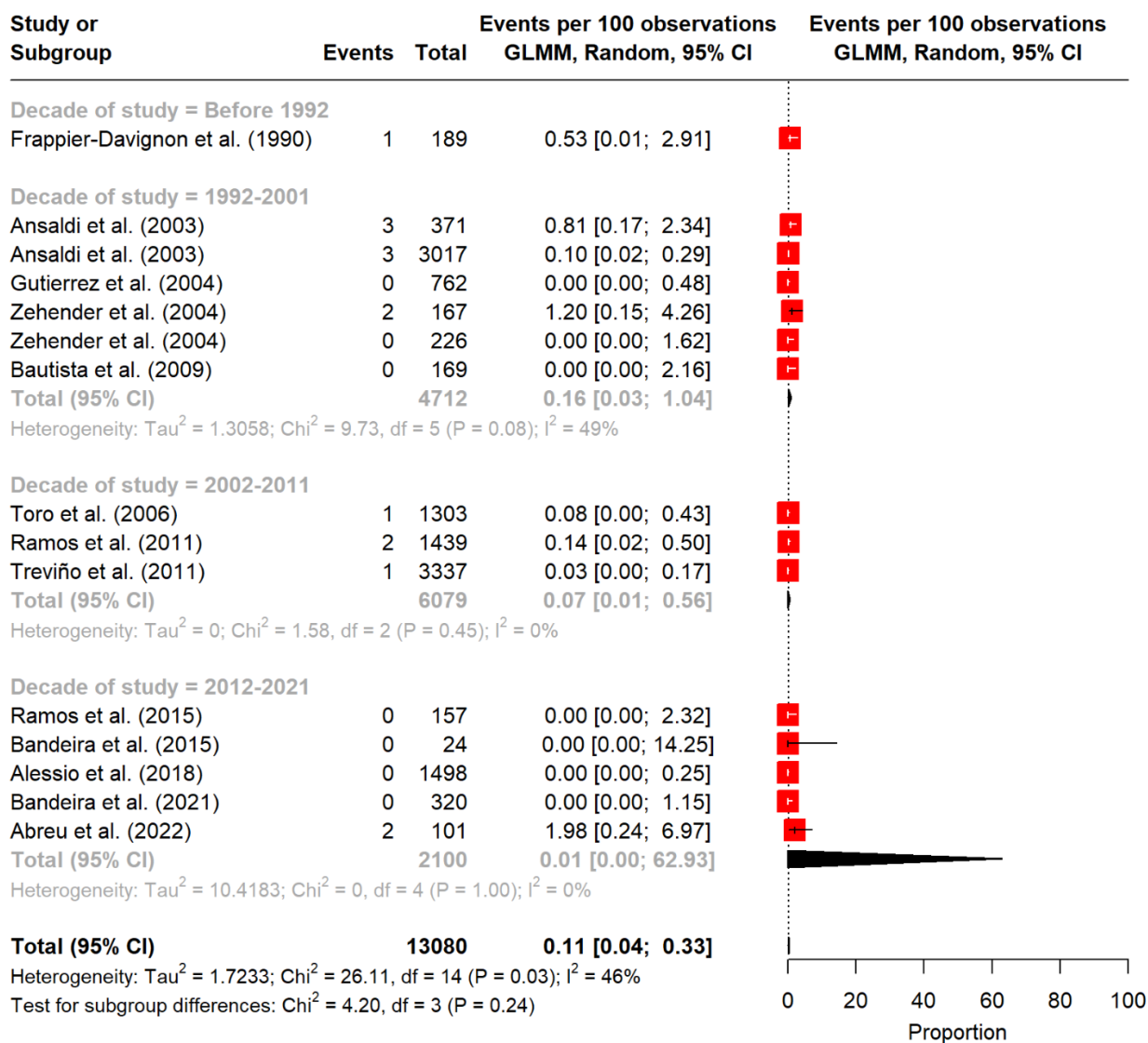


FIGURE S7. Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by sample size.

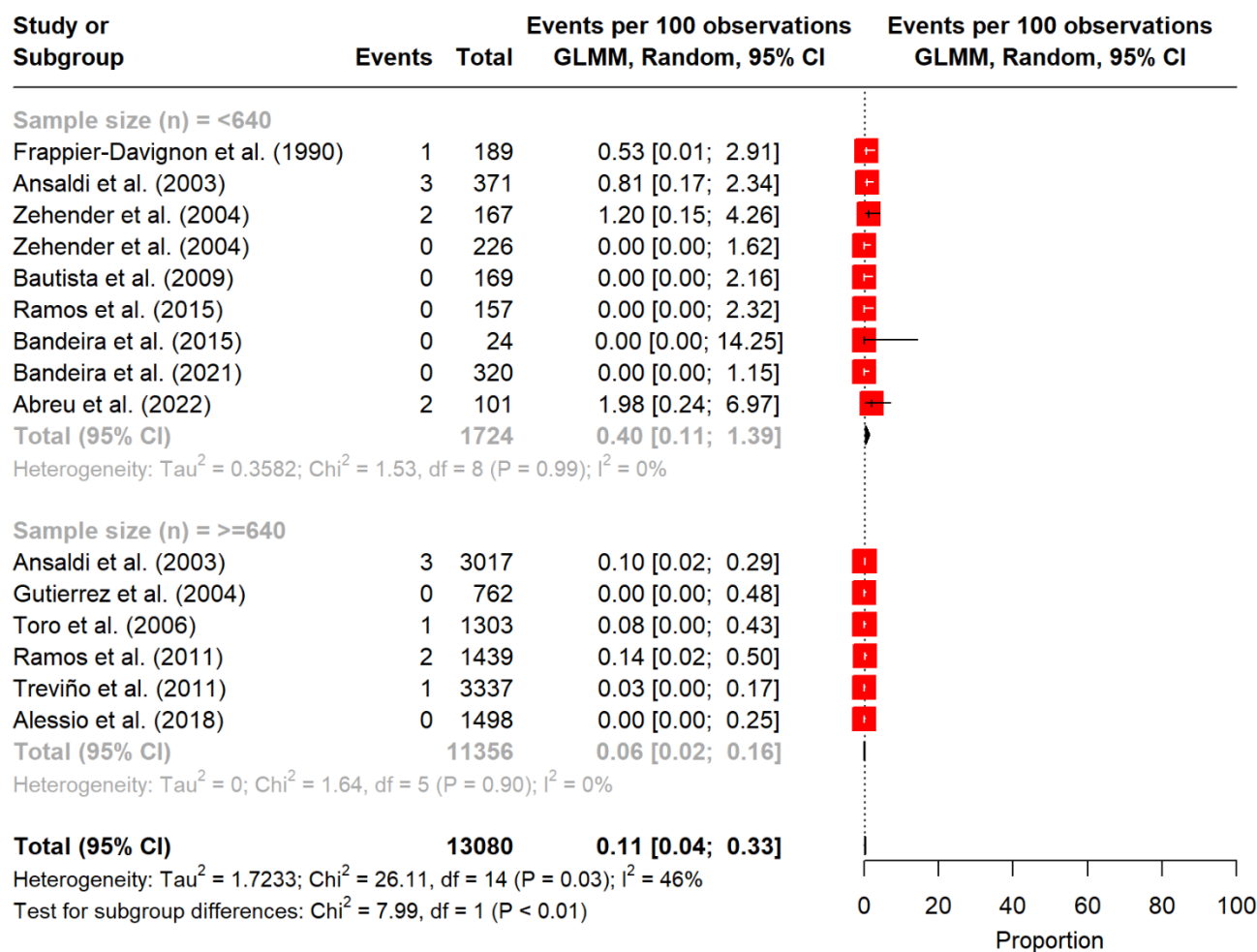


FIGURE S8. Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by confirmatory methods used.

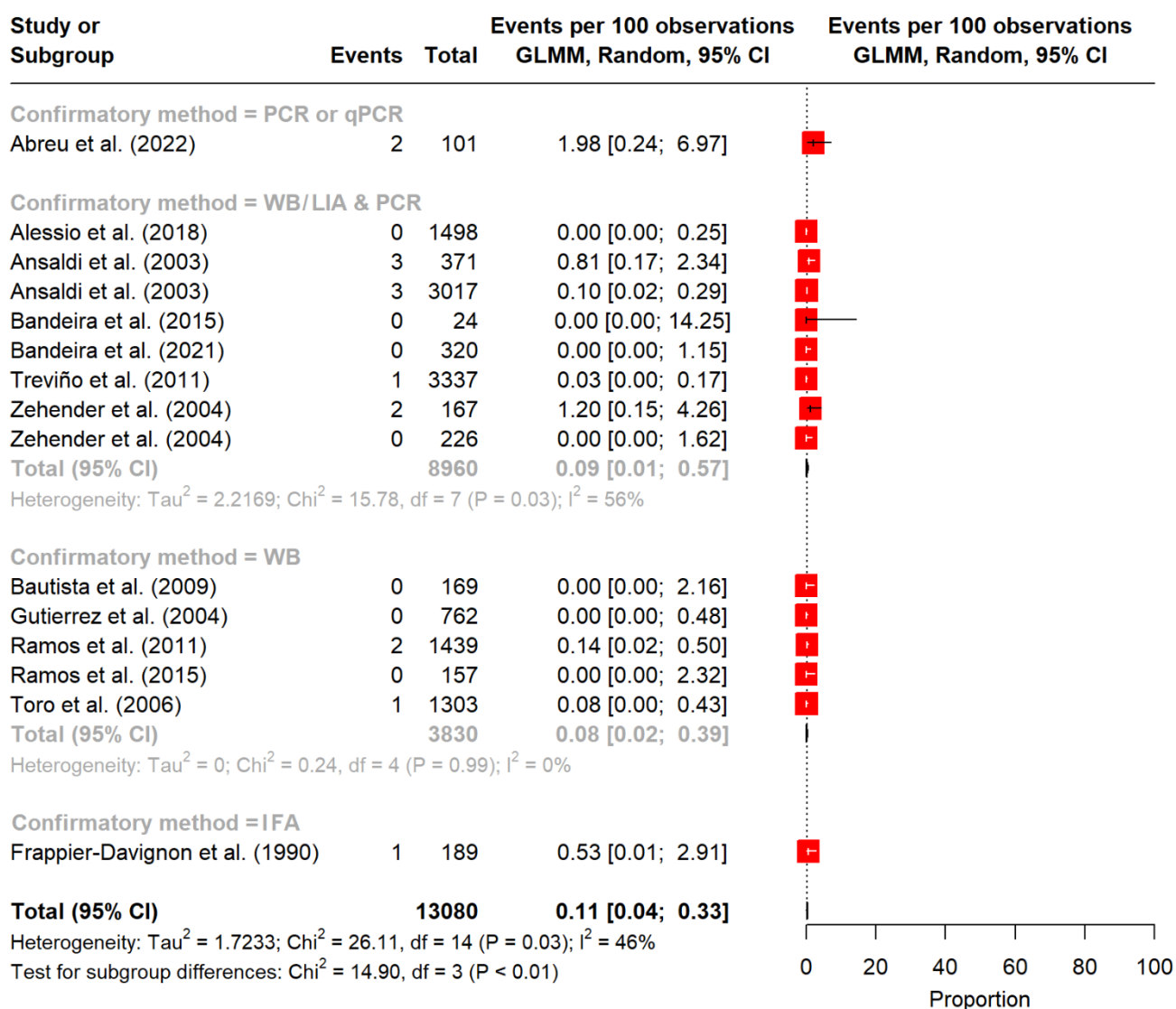


FIGURE S9. Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by region of study.

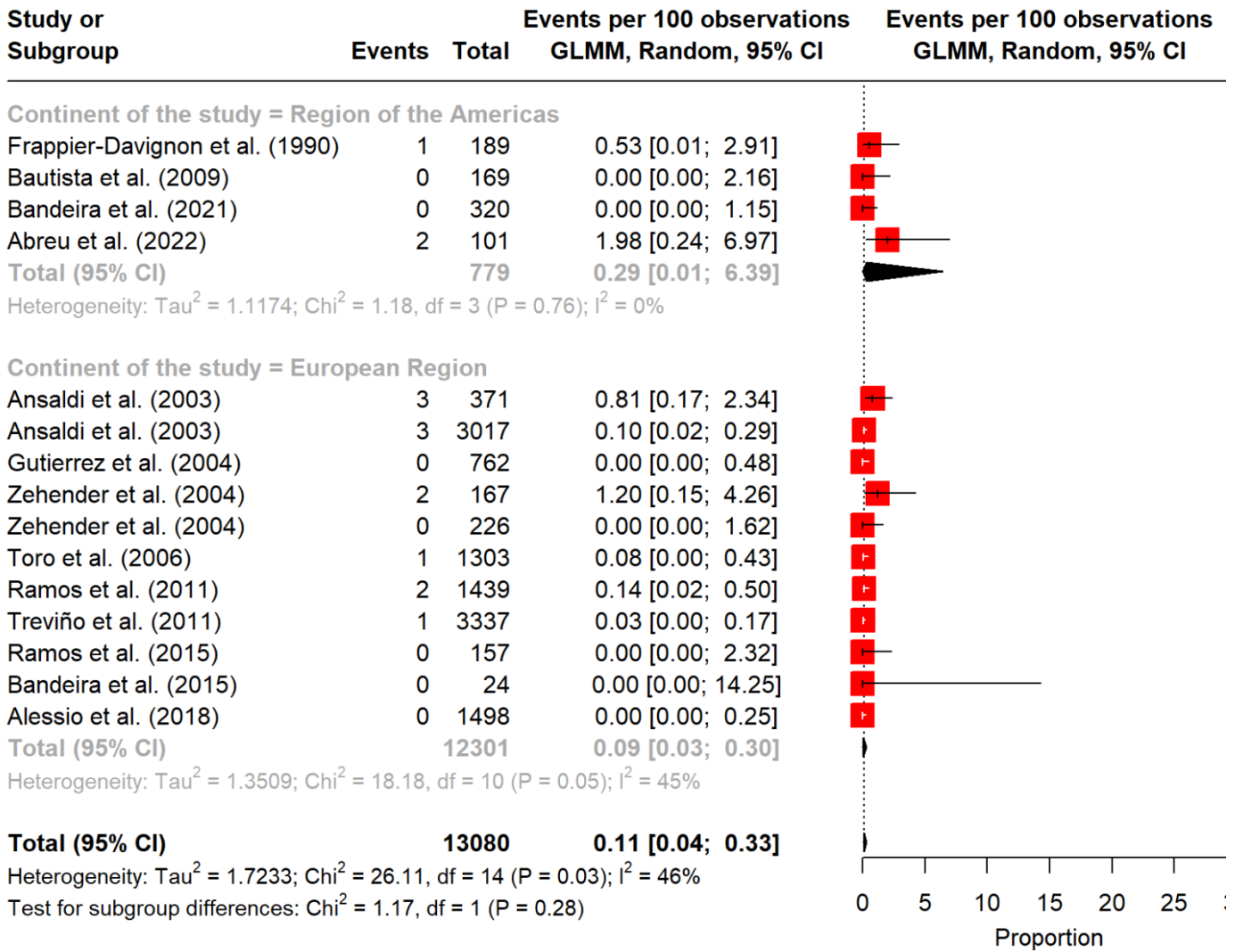
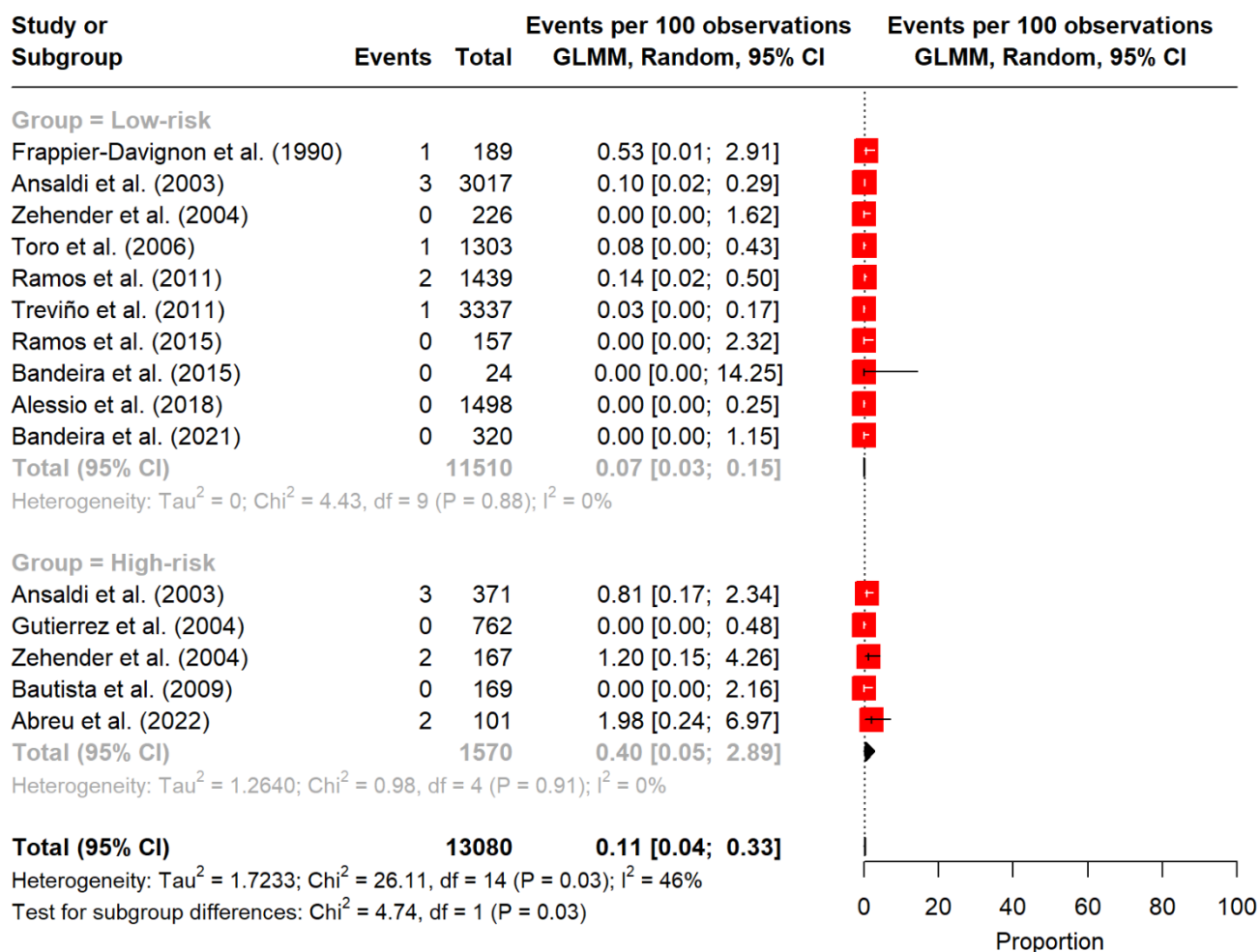


FIGURE S10. Forest plot of HTLV-2 prevalence in immigrants and refugees by low and high-risk groups.



6.0. DISCUSSÃO

Esta tese apresenta a primeira investigação soropidemiológica do HTLV-1/2 em imigrantes e refugiados no estado de Goiás. Portanto, os dados aqui mostrados contribuem para o conhecimento sobre a epidemiologia desta infecção em migrantes internacionais no Brasil, ao estimar a soroprevalência do HTLV-1/2, os fatores associados e as características dos indivíduos HTLV-1 e HTLV-2 soropositivos.

Para fornecer dados para a política de saúde global relativa aos migrantes internacionais, foi gerada a primeira revisão sistemática e meta-análise sobre as infecções por HTLV-1 e HTLV-2 em imigrantes e refugiados, na qual foi estimada a prevalência global dessas infecções. Adicionalmente, foram identificadas as variáveis como fonte de heterogeneidade entre os estudos analisados.

No primeiro artigo intitulado “Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population”, investigando as características sociodemográficas dos participantes, verificou-se que a maioria deles era do sexo masculino (54,4%), concordantemente aos percentuais de homens venezuelanos em Roraima (63%) (SIMÕES *et al.*, 2017) e no Mato Grosso (82,5%) (LEÃO *et al.*, 2017), assim como ao total de homens migrantes internacionais registrados no Brasil pelo Sistema de Registro Nacional Migratório (SisMigra) em 2022 (53,9%) (CAVALCANTI; OLIVEIRA; LEMOS, 2023). Semelhantemente, em outros países foi observada maior frequência masculina em migrantes internacionais, como na Espanha (53,3%) (BELHASSEN-GARCÍA *et al.*, 2015), na Inglaterra (71,3%) (MOWBRAY *et al.*, 1989), na Holanda (73,5%) (ROBERT-GUROFF *et al.*, 1984) e na Itália (89,0%) (ALESSIO *et al.*, 2018). Apesar da crescente presença das mulheres nos fluxos migratórios, nota-se que, geralmente, o primeiro membro da família a migrar internacionalmente é o homem, em busca de emprego, seguido da mulher e dos filhos (UNHCR, 2022).

A média de idade dos indivíduos deste estudo foi de 29,1 anos, estando de acordo com a faixa etária predominante entre solicitantes de refúgio no Brasil: de 25 a 39 anos, sendo essa uma faixa de idade produtiva, o que pode favorecer a inserção no mercado de trabalho (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022). Outrossim, a maior parte da população do presente estudo autodeclarou-se da cor ou raça preta (55,1%), seguida da parda (27,0%). Consonantemente, houve um aumento de imigrantes dessas cores/raças no

mercado formal de trabalho no País, em decorrência da expansão da imigração haitiana e venezuelana (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022).

Assim, os imigrantes e refugiados deste estudo configuram um perfil de adultos jovens, na maior parte de homens e solteiros (52,5%), com relato de pelo menos 12 anos de estudo (70,9%; média de tempo de estudo de 10,3 anos). Em relação à situação profissional, constatou-se que 38,2% relataram trabalhar com contrato formal e 14,4% com contrato temporário, autônomo ou atividade ocasional. Na mesma linha, os dados consolidados da imigração no Brasil em 2023 pelo OBMigra indicam que houve um aumento de imigrantes com nível médio (de 27,1% para 47,5%) entre 2011 e 2021. O perfil dos trabalhadores imigrantes no mercado formal em 2022 foi de homens, entre 20 e 39 anos, com ensino médio completo, procedentes, principalmente, da Venezuela e do Haiti; inseridos, sobretudo, em atividades laborais, tais como: alimentadores de linha de produção, faxineiros, trabalhadores em frigoríficos e construção civil (CAVALCANTI; OLIVEIRA; LEMOS, 2023).

Corroborando também os dados do relatório apresentado em 2022 pelo OBMigra (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022), a maior parte dos migrantes internacionais da presente investigação era de nacionalidade venezuelana (47,9%) e haitiana (39,7%). Quanto ao status migratório, 50,1% eram imigrantes, 49% refugiados e cinco deles eram descendentes de haitianos nascidos no Brasil (0,9%). Ainda segundo o relatório do OBMigra, os venezuelanos e os haitianos foram os principais grupos de solicitantes de refúgio no País entre 2010 e 2021, correspondendo, respectivamente, a 59,0% e 13,3% do total de pessoas solicitantes (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022). Salienta-se as crises sociais e políticas no Haiti e na Venezuela têm ocasionado intenso fluxo migratório para o Brasil a partir de 2010 (CAVALCANTI *et al.*, 2017; CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022; SHAMSUDDIN *et al.*, 2021).

Destaca-se que as barreiras culturais e linguísticas (a maioria relatou dificuldades no aprendizado do português, língua oficial do Brasil; dados não apresentados) podem ter contribuído para o alto percentual de desempregados (35,9%) e, conseqüentemente, aumento da pobreza e vulnerabilidade social entre os migrantes internacionais. Nesse contexto, os pesquisadores do OBMigra, ao analisarem os dados de cadastros de imigrantes internacionais no Cadastro Único para Programa Sociais (CadÚnico) entre 2012 e 2021, evidenciaram um crescimento contínuo desses registros, com destaque para os venezuelanos, seguidos pelos haitianos (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2022).

Ademais, as dificuldades de adaptação cultural e linguística podem exacerbar a discriminação social e a marginalização dos imigrantes e refugiados (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2021). Conseqüentemente, o acesso aos serviços públicos de saúde por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) pode ser dificultado (ABREU *et al.*, 2022). Nota-se, assim, a importância de políticas públicas inclusivas nos serviços de saúde o sentido de estabelecer uma comunicação eficaz com os migrantes internacionais, além dos programas desenvolvidos pelas agências da ONU, entidades sociais e órgãos públicos aos imigrantes e refugiados (CAVALCANTI; OLIVEIRA; SILVA, 2021; JUNGER DA SILVA *et al.*, 2023).

Nesta investigação, a prevalência de anti-HTLV-1/2 encontrada (0,95%; IC 95%: 0,31-2,28) entre imigrantes e refugiados foi superior à estimada em doadores de sangue no Banco Municipal de Sangue de Caracas, capital federal da Venezuela (0,11%; IC 95%: 0,07-0,16) (LEÓN *et al.*, 2003), país de nacionalidade dos indivíduos soropositivos deste estudo. Assim, a taxa para anti-HTLV-1/2 foi de 2,26% (IC 95%: 0,63-4,48) entre os refugiados venezuelanos. Estes resultados corroboram os dados publicados sobre HTLV-1/2 em indígenas Warao da Venezuela em Belém-PA, cuja prevalência foi de 3,0% (IC 95%: 0,62-8,43) (ABREU *et al.*, 2022).

São limitadas as informações sobre a infecção por HTLV-1/2 na Venezuela, principalmente, quando se trata de investigações recentes utilizando testes de triagem e confirmatórios com maior especificidade e sensibilidade. Uma prevalência de 0,58% (IC 95%: 0,12-1,70) foi estimada entre os pacientes atendidos na Unidade Programática Regional de Imunologia Clínica do Estado de Aragua (MÁRQUEZ *et al.*, 2016). Estudos anteriores demonstraram que a infecção pelo HTLV-2 é endêmica em populações indígenas venezuelanas (ECHEVERRIA DE PEREZ *et al.*, 1993; LEON-PONTE *et al.*, 1996, 1998; RODRIQUEZ *et al.*, 1985). Outrossim, foi encontrada uma maior taxa de positividade para HTLV-2 (2,0%) em relação ao HTLV-1 (1,0%) em indígenas Warao refugiados em Belém-PA (ABREU *et al.*, 2022). De forma similar, foi verificada uma maior soropositividade para HTLV-2 (1,81%) entre os refugiados venezuelanos em Goiás quando comparada ao HTLV-1 (0,45%). Ressalta-se que dois indivíduos soropositivos neste estudo também eram indígenas Warao venezuelanos, sendo que um deles testou positivo para HTLV-1 (M-77) e o outro para HTLV-2 (M-69).

Como as infecções por HTLV-1 e HTLV-2 cursam como assintomáticas na maioria das PVHTLV, esses vírus são transmitidos silenciosamente por transmissão vertical (da mãe para filho, principalmente pela amamentação) e horizontal (BLANCO *et*

al., 2022; MURPHY; CASSAR; GESSAIN, 2015; OMS, 2023; STUFANO *et al.*, 2021). No presente estudo, o fato de todos os indivíduos soropositivos terem sido amamentados por mais de seis meses durante a infância pode ter contribuído para detecção do marcador anti-HTLV-1/2. Ademais, estes indivíduos relataram ser sexualmente ativos, e todos, exceto um, informaram não usar preservativo durante as relações sexuais, o que pode ter contribuído também para a soropositividade na população estudada. Sabe-se que relação sexual desprotegida é um fator associado significativamente à transmissão horizontal por HTLV-1/2 (MARTEL; GOTUZZO, 2022; ROSADAS *et al.*, 2021a). De fato, sexo sem proteção e ter dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses foram fatores associados à soropositividade para HTLV-1/2 entre os venezuelanos estudados.

Neste estudo, os migrantes internacionais HTLV-1/2 soropositivos relataram ser assintomáticos. No entanto, deve-se notar que o HTLV-1 está associado ao desenvolvimento de doenças graves ao longo da vida das PVHTLV, incluindo ATL e TSP/HAM, bem como outras doenças inflamatórias (OMS, 2023). Já o HTLV-2 tem sido associado a casos raros de mielopatia (BLANCO *et al.*, 2022). Portanto, a infecção pelo HTLV-1/2 é um problema de saúde pública, especialmente em populações vulneráveis, como migrantes internacionais. Compreender as iniquidades em saúde dessa população é essencial para a implementação de medidas eficazes para reduzir o risco de doenças infectocontagiosas nesse grupo populacional (ROSADAS; TAYLOR, 2022b).

Este estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, a amostragem por conveniência pode comprometer a generalização dos dados com precisão estatística. Todavia, as características sociodemográficas e as relacionadas a migração da população investigada são consistentes com as relatadas em outras investigações (ALVES *et al.*, 2019; DE ALMEIDA SOARES; ARCÊNCIO; FRONTEIRA, 2023). No mais, ressalta-se as dificuldades para recrutar a população estudada, além das restrições de saúde impostas pela pandemia de COVID-19 durante esta investigação. Alguns achados estão sujeitos a vieses de resposta como uma limitação das entrevistas face a face; porém, estratégias foram implementadas para minimizar possíveis vieses, incluindo o uso de entrevistadores previamente treinados e locais privados para entrevistas. Como as amostras de sangue total não estavam disponíveis para detectar o DNA proviral do HTLV, anti-HTLV foi o único marcador usado para indicar a infecção. Não obstante, todas as amostras ELISA reativas foram confirmadas como positivas pelo LIA e tipadas como HTLV-1 ou HTLV-2. Apesar das limitações, este

estudo fornece as primeiras informações epidemiológicas sobre a infecção pelo HTLV-1/2 em imigrantes e refugiados em Goiás.

No segundo produto desta tese, intitulado “Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees - Systematic Review and Meta-analysis”, a prevalência global estimada para a infecção por HTLV-1 em imigrantes e refugiados (1,28%; IC 95%: 0,58-2,81) foi semelhante à observada globalmente na população em geral (1,65%; IC 95%: 1,08-2,34), mas superior às encontradas em gestantes (0,34%; IC 95%: 0,17-0,57) e doadores de sangue (0,04%; IC 95%: 0,01-0,08), também em uma revisão sistemática com meta-análise (SAMPALIO *et al.*, 2023). Em relação à infecção pelo HTLV-2, a prevalência global estimada em imigrantes e refugiados (0,11%; IC 95%: 0,04-0,33) foi maior que às relatadas em uma meta-análise em gestantes brasileiras (0,04%; IC 95%: 0,02-0,08) (VIEIRA *et al.*, 2021) e doadores de sangue na Espanha (0,0018%; IC 95%: 0,0013-0,0025) (PIRON *et al.*, 2022).

Portanto, a prevalência global da infecção por HTLV-1 entre imigrantes e refugiados neste estudo foi superior à estimada para HTLV-2. No mais, considerando-se a heterogeneidade observada, é necessária cautela na interpretação das estimativas encontradas. Por outro lado, ressalta-se o desafio em elaborar uma meta-análise para estimar a prevalência global dessas infecções entre migrantes internacionais de várias regiões e países do mundo.

Os dados obtidos na análise de subgrupos permitem notar que as estimativas da infecção por HTLV-1 por década de estudo foram menores nos estudos realizados nas décadas mais recentes (2012-2021: 0,81%; 2002-2011: 0,23%) em relação aos anteriores (antes de 1992: 4,88%; 1992-2001: 1,17%; $p < 0,01$). Esta diminuição pode estar relacionada às melhorias das tecnologias laboratoriais (CASSAR; GESSAIN, 2017), bem como no avanço dos projetos de pesquisa (MIOT, 2011) e à implementação em alguns países de políticas públicas que abordam a infecção por HTLV-1 e sua prevenção. (IWANAGA, 2020; NISHIJIMA *et al.*, 2019; SATAKE; SAGARA; HAMAGUCHI, 2023). Assim, futuras investigações são necessárias para confirmar o efeito da década de estudo na prevalência do HTLV-1 em imigrantes e refugiados.

Nesta revisão, observou-se que a prevalência do HTLV-1 foi menor em estudos com amostras maiores em comparação àqueles com amostras menores (≥ 640 : 0,31% vs. <640 : 2,62%; $p < 0,01$). Estes dados são consistentes com os mostrados em uma meta-análise anterior sobre HTLV-1, na qual estudos com grande tamanho amostral tendem a resultar em uma prevalência menor da infecção do que aqueles com amostras pequenas

(LI *et al.*, 2014). O número da amostra é um importante fator de confiabilidade em estudos observacionais; pois, à medida que a amostra aumenta, os intervalos de confiança das estimativas diminuem, possibilitando a detecção de diferenças estatísticas entre subgrupos (MIOT, 2011).

Além disso, foi verificada uma diferença significativa nas estimativas agrupadas de HTLV-1 entre regiões de origem, variando de 0,07% em imigrantes e refugiados provenientes da Região Europeia a 7,27% naqueles da Região do Pacífico Ocidental. Apesar de seis estudos não terem relatado as origens dos imigrantes, nenhum resultado positivo para HTLV-1/2 foi detectado. É digno de nota que a maioria dos imigrantes da Região do Pacífico Ocidental era procedente de regiões endêmicas no Japão para o HTLV-1, que migrou para as Américas do Norte e do Sul no século 20 (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; BLATTNER *et al.*, 1986; GOTUZZO *et al.*, 1996; HO *et al.*, 1991; MURPHY *et al.*, 1993; VALLINOTO *et al.*, 2004). Fato este que está alinhado com as evidências sorológicas e moleculares que sugerem a participação dos fluxos migratórios do Japão na introdução do HTLV-1 em algumas regiões do Brasil (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; ISHAK *et al.*, 2017; VALLINOTO *et al.*, 2004).

Quanto à região de estudo, a prevalência do HTLV-1 em imigrantes e refugiados variou entre 0,52% na Região Europeia a 11,54% naqueles da Região do Mediterrâneo Oriental. Contudo, apenas um estudo foi realizado nessa última região (MEYTES *et al.*, 1990). Portanto, são necessários mais estudos sobre a infecção pelo HTLV-1 em migrantes internacionais no Mediterrâneo Oriental, bem como na Região Europeia, uma vez que os poucos estudos encontrados estão limitados à Itália (ALESSIO *et al.*, 2018; ANSALDI *et al.*, 2003; ZEHENDER *et al.*, 2004), Espanha (GUTIERREZ *et al.*, 2004; RAMOS *et al.*, 2011, 2015; TORO *et al.*, 2006; TREVINO *et al.*, 2011) e Inglaterra (MOWBRAY *et al.*, 1989). Além disso, é importante considerar as intensas ondas de migração para a Europa (ALESSIO *et al.*, 2018; ANSALDI *et al.*, 2016; BAGGALEY *et al.*, 2022, 2023; GUTIERREZ *et al.*, 2004; MOWBRAY *et al.*, 1989; RAMOS *et al.*, 2011, 2015; TORO *et al.*, 2006; TREVINO *et al.*, 2011; ZEHENDER *et al.*, 2004).

Na Espanha, um país não endêmico para HTLV-1/2, com um fluxo migratório relativamente elevado da América Latina e da África Subsariana (GUTIERREZ *et al.*, 2004; RAMOS *et al.*, 2011, 2015; TORO *et al.*, 2006; TREVINO *et al.*, 2011), a HAM/TSP é a manifestação clínica mais frequente da infecção pelo HTLV-1 (incidência de 2-3 novos casos por ano), e as mulheres migrantes de meia-idade da América Latina são as mais afetadas (DE MENDOZA *et al.*, 2023b). Em vista disso, evidencia-se a

necessidade da expansão da triagem do HTLV-1/2 para populações-alvo, incluindo imigrantes e refugiados internacionais (DE MENDOZA *et al.*, 2023a; NORMAN *et al.*, 2022).

O controle do HTLV-1 integrado às outras estratégias de prevenção deve ser considerado devido à sua relevância clínica. Ademais, não há vacina protetora ou terapia antiviral eficaz para essa infecção persistente. A partir de 2022, o HTLV-1 foi incluído no planejamento estratégico da OMS para o controle de infecções sexualmente transmissíveis (IST) até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Para o alcance desse objetivo, se faz necessário facilitar o diagnóstico precoce da maioria dos portadores assintomáticos para que possam ser monitorados clinicamente e aconselhados sobre medidas preventivas de transmissão (SORIANO; DE MENDOZA, 2024).

Os estudos de prevalência do HTLV-2 incluídos nesta revisão sistemática mostraram heterogeneidade moderada. A análise de subgrupos para o HTLV-2 mostrou diferença significativa de acordo com o tamanho da amostra e métodos confirmatórios ($p < 0,01$), além de subgrupos de baixo e alto risco (0,07% vs. 0,40%; $p = 0,03$). Neste último subgrupo, foram avaliados cinco estudos, nos quais foram incluídos profissionais do sexo, indivíduos privados de liberdade, pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e indígenas. Vale ressaltar que a maior prevalência da infecção pelo HTLV-2 foi encontrada entre refugiados venezuelanos da etnia Warao que vivem em Belém do Pará (ABREU *et al.*, 2022).

Apesar dos esforços para estimar a prevalência do HTLV-1 e do HTLV-2 entre imigrantes e refugiados em todo o mundo, neste estudo foram evidenciadas algumas lacunas. Dentre elas, nota-se que apenas 3 dos 21 estudos (14,3%) analisados nesta revisão, contemplaram os refugiados (ABREU *et al.*, 2022; ALESSIO *et al.*, 2018; BUCHWALD; HOOTON; ASHLEY, 1992). É importante destacar que se trata de uma população vulnerável emergente em diversas regiões do mundo em busca de segurança, devido as crises políticas/sociais crescentes que tendem a durar longos períodos. Uma situação considerada no mínimo preocupante, pois as ações de emergência e os programas humanitários, geralmente, são de curta duração e logo após a imigração. Portanto, é de fundamental importância que as políticas governamentais devam ser orientadas para a inclusão dos migrantes internacionais nos serviços nacionais, incluindo a saúde pública (WORLD BANK, 2023).

Ainda para atualizar a prevalência global do HTLV-1/2 imigrantes e refugiados, ressaltamos a necessidade de amostras representativas desses grupos populacionais nas

Regiões do Mediterrâneo Oriental (MEYTES *et al.*, 1990), europeia (ALESSIO *et al.*, 2018; ANSALDI *et al.*, 2016; GUTIERREZ *et al.*, 2004; MOWBRAY *et al.*, 1989; RAMOS *et al.*, 2011, 2015; TORO *et al.*, 2006; TREVINO *et al.*, 2011; ZEHENDER *et al.*, 2004) e das Américas: do Norte (BLATTNER *et al.*, 1986; BUCHWALD; HOOTON; ASHLEY, 1992; FRAPPIER-DAVIGNON *et al.*, 1990; HO *et al.*, 1991; MURPHY *et al.*, 1993) e do Sul (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2021; BAUTISTA *et al.*, 2009; TSUGANE *et al.*, 1988; VALLINOTO *et al.*, 2004), bem como nas outras regiões geográficas da OMS (Região Africana, Região do Sudeste Asiático e Região do Pacífico Ocidental), considerando a falta de dados nessas regiões.

Por fim, esta revisão sistemática com meta-análise apresenta outras limitações quanto à estratégia de busca, pois é plausível que alguns autores tenham fornecido dados de prevalência de HTLV-1 e/ou HTLV-2 para migrantes sem usar o termo imigrantes, os quais poderiam ser categorizados como tal para os propósitos desta revisão. Portanto, a ausência desses estudos pode ter resultado em um conjunto incompleto de dados. Esta revisão apresentou limitações também quanto à comparabilidade das estimativas encontradas, uma vez que foram considerados estudos que utilizaram diferentes testes laboratoriais, sendo que a especificidade e sensibilidade dos ensaios anti-HTLV-1/2 evoluíram ao longo do tempo. Ainda, foram incluídos diferentes grupos etários, proporções de homens e mulheres, além de grupos de migrantes com vulnerabilidades adicionais, tais como: trabalhadores do sexo, PVHIV, indivíduos privados de liberdade e povos indígenas, os quais contribuíram na heterogeneidade observada, além de outros fatores intrínsecos aos estudos.

Apesar das limitações, esta revisão sistemática com meta-análise fornece, pela primeira vez na literatura científica, a prevalência agrupada para a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 em imigrantes e refugiados em todo o mundo. Entretanto, são necessários mais estudos epidemiológicos sobre HTLV-1/2 para uma melhor compreensão dessas infecções nos migrantes internacionais em todas as regiões da OMS e, assim, orientar a elaboração de políticas públicas envolvendo medidas educacionais e profiláticas sobre infecções por HTLV-1 e HTLV-2 no sentido de reduzir a transmissão viral, bem como doenças relacionadas à infecção.

7.0. CONCLUSÕES

Artigo 1:

- A soroprevalência da infecção pelo HTLV-1/2 estimada na população estudada (0,95%; IC 95%: 0,31-2,28) é baixa;

- As taxas de soropositividade para HTLV-1 e HTLV-2 foram de 0,19% (IC 95%: 0,005-1,051) e 0,76% (IC 95%: 0,21-1,93) na população estudada; e de 0,45% (IC 95%: 0,01-2,48) e 1,81% (IC 95%: 0,49-4,55) no grupo de refugiados venezuelanos, respectivamente;

- Dentre as características de risco analisadas, relação sexual desprotegida e mais de um parceiro sexual (≥ 2) nos últimos 12 meses foram relacionadas à soropositividade para HTLV-1/2 entre os indivíduos venezuelanos estudados, evidenciando a importância da transmissão sexual na disseminação do HTLV-1/2;

- Relato de ter sido amamentado por um período > 6 meses foi característica de risco relatada pelos indivíduos HTLV-1 e HTLV-2 soropositivos; ademais, sexo desprotegido com um ou dois parceiros foi comportamento de risco observado nos HTLV-2 soropositivos.

Artigo 2:

- A prevalência global da infecção para o HTLV-1 (1,28% [IC 95%: 0,58-2,81]) é maior que a do HTLV-2 (0,11% [IC 95%: 0,04-0,33]) em imigrantes e refugiados;

- Na análise de subgrupos, foram observadas diferenças significativas entre as estimativas de infecção pelo HTLV-1 considerando década do estudo, tamanho da amostra, região de estudo e região de origem. Para o HTLV-2, notou-se diferenças significativas em relação ao tamanho da amostra, métodos confirmatórios e populações em vulnerabilidade.

8.0. RECOMENDAÇÕES

Considerando os resultados do primeiro artigo desta tese, recomenda-se a implementação de políticas sociais e de saúde específicas para imigrantes e refugiados em Goiás, iniciando com acolhimento e mitigação de barreiras linguísticas e culturais. Ademais, as evidências da circulação do HTLV-1 e HTLV-2 na população refugiada venezuelana apontam que ações de diagnóstico, seguido de aconselhamento e acompanhamento clínico das PVHTLV se fazem necessárias, além de intervenções com foco na prevenção das infecções por HTLV-1 e HTLV-2.

Globalmente, as prevalências para a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 em migrantes internacionais encontradas na revisão sistemática e meta-análise desta tese, superiores às verificadas em outras revisões em gestantes e doadores de sangue, particularmente a estimativa para o HTLV-1 em migrantes provenientes da região do Pacífico Ocidental, chamam atenção. Assim sendo e diante da complexa crise humanitária que envolve os imigrantes e refugiados na atualidade, é urgente que as políticas governamentais sejam orientadas no sentido de incluir os migrantes internacionais, para que possam ser contemplados pelos serviços públicos, particularmente pelos de atenção à saúde.

Ademais, são necessários mais estudos sobre a prevalência do HTLV-1/2 entre imigrantes e refugiados, especialmente em regiões onde os dados são escassos ou inexistentes, com destaque para aquelas que recebem elevados fluxos migratórios provenientes de regiões endêmicas do HTLV-1/2. Além disso, são necessários estudos mais robustos e de qualidade, incluindo amostras representativas de populações migrantes internacionais, com métodos de triagem e confirmatórios validados, para preencher lacunas e atualizar a prevalência das infecções por HTLV-1 e HTLV-2 entre imigrantes e refugiados em todo o mundo.

Por fim, os achados deste estudo alertam os profissionais de saúde, os gestores e as lideranças políticas acerca das vulnerabilidades dos imigrantes e refugiados, que somadas ao negligenciamento das infecções por HTLV/doenças associadas e as dificuldades de acesso aos sistemas de saúde por migrantes internacionais, ressalta-se a importância de considerá-los como população-alvo na vigilância epidemiológica das infecções por HTLV-1 e 2.

REFERÊNCIAS

ABAD, M.; DRONDA, F.; DOMINGUEZ, E.; MORENO, S.; VALLEJO, A. HTLV-2b among HIV type 1-coinfected injecting drug users in Spain. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 27, n. 5, p. 579–583, 2011.

ABOLBASHARI, S.; GHAYOUR-MOBARHAN, M.; EBRAHIMI, M.; MESHKAT, Z. The role of human T-lymphotropic virus (HTLV) in cardiovascular diseases: A review of literature. **ARYA Atherosclerosis**, v. 14, n. 4, p. 183–187, 2018.

ABREU, I. N.; LOPES, F. T.; LIMA, C. N. C.; BARBOSA, A. do N.; OLIVEIRA, L. R. de; FUJISHIMA, M. A.; FREITAS, F. B.; SANTOS, M. B. dos; LIMA, V. N. de; CAYRES-VALLINOTO, I. M. V.; CASTELO-BRANCO, S.; SILVA, H. P. d.; VALLINOTO, A. C. R. HTLV-1 and HTLV-2 infection among Warao indigenous refugees in the Brazilian Amazon: Challenges for public health in times of increasing migration. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 833169, 2022. Disponível em: <pmid: 35223744>.

ACNUR. **PROTEGENDO REFUGIADOS NO BRASIL E NO MUNDO**. Brasília - DF: Agência da ONU para Refugiados (ACNUR), 2019. . Disponível em: <<https://www.acnur.org/portugues/wp-content/uploads/2019/02/CARTILHA-ACNUR2019.pdf>>.

ACNUR. **GLOBAL REPORT 2021. Stories behind the numbers**. Alto Comissariado das Nações Unidas para Refugiados. Brasília - DF: Agência da ONU para Refugiados (ACNUR), 2021. . Disponível em: <<https://reporting.unhcr.org/globalreport2021>>.

ACNUR. **Brazil Arrival Trends: SNAPSHOT**. Brasília - DF: Agência da ONU para Refugiados (ACNUR), 2022. . Disponível em: <https://www.acnur.org/portugues/wp-content/uploads/2022/10/Brazil-Arrival-Trends-Snapshot-Jun-2021-Sep-2022_final.pdf>.

ADKINS, B. D.; RAMOS, J. C.; BLISS-MOREAU, M.; GRU, A. A. Updates in lymph node and skin pathology of adult T-cell leukemia/lymphoma, biomarkers, and beyond. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 37, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.12.006>>.

AFONSO, P. V.; CASSAR, O.; GESSAIN, A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–15, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>>.

AHMADI GHEZELDASHT, S.; SHAMSIAN, S. A. A.; GHOLIZADEH NAVASHENAQ, J.; MIRI, R.; ASHRAFI, F.; MOSAVAT, A.; REZAEI, S. A. HTLV-1 oncovirus-host interactions: From entry to the manifestation of associated diseases. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 6, p. 1–15, 2021.

ALAGGIO, R.; AMADOR, C.; ANAGNOSTOPOULOS, I.; ATTYGALLE, A. D.; ARAUJO, I. B. de O.; BERTI, E.; BHAGAT, G.; BORGES, A. M.; BOYER, D.; CALAMINICI, M.; CHADBURN, A.; CHAN, J. K. C.; CHEUK, W.; CHNG, W. J.; CHOI, J. K.; CHUANG, S. S.; COUPLAND, S. E.; CZADER, M.; DAVE, S. S.; DE JONG, D.; DU, M. Q.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S.; FERRY, J.; GEYER, J.; GRATZINGER, D.; GUITART, J.; GUJRAL, S.; HARRIS, M.; HARRISON, C. J.; HARTMANN, S.; HOCHHAUS, A.; JANSEN, P. M.; KARUBE, K.; KEMPF, W.; KHOURY, J.; KIMURA, H.; KLAPPER, W.; KOVACH, A. E.; KUMAR, S.; LAZAR, A. J.; LAZZI, S.; LEONCINI, L.; LEUNG, N.; LEVENTAKI, V.; LI, X. Q.; LIM, M. S.; LIU, W. P.; LOUISSAINT, A.; MARCOGLIESE, A.; MEDEIROS, L. J.; MICHAL, M.; MIRANDA, R. N.; MITTELDORF, C.; MONTES-MORENO, S.; MORICE, W.; NARDI, V.; NARESH, K. N.; NATKUNAM, Y.; NG, S. B.; OSCHLIES, I.; OTT, G.; PARRENS, M.; PULITZER, M.; RAJKUMAR, S. V.; RAWSTRON, A. C.; RECH, K.; ROSENWALD, A.; SAID, J.; SARKOZY, C.; SAYED, S.; SAYGIN, C.; SCHUH, A.; SEWELL, W.; SIEBERT, R.; SOHANI, A. R.; TOOZE, R.; TRAVERSE-GLEHEN, A.; VEGA, F.; VERGIER, B.; WECHALEKAR, A. D.; WOOD, B.; XERRI, L.; XIAO, W.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid

Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 2022.

ALASIRI, A.; ABBOUD GUERR, J.; HALL, W. W.; SHEEHY, N. Novel Interactions between the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Antisense Protein HBZ and the SWI/SNF Chromatin Remodeling Family: Implications for Viral Life Cycle. **Journal of Virology**, v. 93, n. 16, p. 1–20, 2019.

ALEFANTIS, T.; BARMAK, K.; HARHAJ, E. W.; GRANT, C.; WIGDAHL, B. Characterization of a nuclear export signal within the human T cell leukemia virus type I transactivator protein Tax. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 24, p. 21814–21822, 2003.

ALENCAR, S. P.; SOUZA, M. de C.; FONSECA, R. R. de S.; MENEZES, C. R.; AZEVEDO, V. N.; RIBEIRO, A. L. R.; LIMA, S. S.; LAURENTINO, R. V.; BARBOSA, M. dos A. de A. P.; FREITAS, F. B.; OLIVEIRA-FILHO, A. B.; MACHADO, L. F. A. Prevalence and Molecular Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) Infection in People Living With HIV/AIDS in the Pará State, Amazon Region of Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1–9, 2020.

ALESSIO, L.; MINICHINI, C.; STARACE, M.; OCCHIELLO, L.; CAROPRESE, M.; DI CAPRIO, G.; SAGNELLI, C.; GUALDIERI, L.; PISATURO, M.; ONORATO, L.; SCOTTO, G.; MACERA, M.; DE PASCALIS, S.; SAGNELLI, E.; COPPOLA, N. Low prevalence of HTLV1/2 infection in a population of immigrants living in southern Italy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006601, 2018.

ALLAIN, J. P.; HODGES, W.; EINSTEIN, M. H.; GEISLER, J.; NEILLY, C.; DELANEY, S.; HODGES, B.; LEE, H. Antibody to HIV-1, HTLV-I, and HCV in Three Populations of Rural Haitians. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 5, n. 12, p. 1230–1236, dez. 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333530>>.

ALVA, I. E.; ORELLANA, E. R.; BLAS, M. M.; BERNABE-ORTIZ, A.; COTRINA, A.; CHIAPPE, M.; KOCHER, T. J.; CARCAMO, C. P.; GARCÍA, P. J.; ZUNT, J. R.; BUFFARDI, A. L.; MONTANO, S. M. HTLV-1 and -2 Infections among 10 Indigenous Groups in the Peruvian Amazon. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 87, n. 5, p. 954–956, 2012.

ALVES, J. F. de S.; MARTINS, M. A. C.; BORGES, F. T.; SILVEIRA, C.; MURARO, A. P. Use of health services by Haitian immigrants in Cuiabá-Mato Grosso, Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, n. 12, p. 4677–4686, 2019.

AMIANI, C.; BANDEIRA, L. M.; CESAR, G. A.; WEIS-TORRES, S.; TANAKA, T. S. O.; MACHADO, I. R.; GONÇALVES, C. C. M.; SIMIONATTO, S.; SCHNAUFER, E. C. D. S.; FREITAS, F. B.; VALLINOTO, A. C. R.; CRODA, J.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. HTLV infection in Brazil's second-largest indigenous reserve. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 16701, 2022a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-21086-7>>.

AMIANI, C.; BANDEIRA, L. M.; CESAR, G. A.; WEIS-TORRES, S.; TANAKA, T. S. O.; MACHADO, I. R.; GONÇALVES, C. C. M.; SIMIONATTO, S.; SCHNAUFER, E. C. D. S.; FREITAS, F. B.; VALLINOTO, A. C. R.; CRODA, J.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. HTLV infection in Brazil's second-largest indigenous reserve. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 16701, 2022b.

AMIANI, C.; BANDEIRA, L. M.; ROMEIRO, J. S.; NAKAO, B. R. O.; VAVAS, M. T. M.; DOMINGOS, J. A.; DE OLIVEIRA UEHARA, S. N.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. HTLV infection in blood donors from Mato Grosso do Sul state: a closer look at HTLV screening in Brazilian blood banks. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-023-41875-y>>.

ANDRADE DE SOUSA, B.; DOS SANTOS, L. V.; OLIVEIRA, T. R.; DIAS, A. L.; ARAÚJO DA COSTA, C.; MEDEIROS SOUSA, R. C.; DE SOUSA, M. S.; XAVIER,

M. B. Dermatological Manifestations in Patients with Human T-Cell Lymphotropic Virus at a Reference Service in Amazon. **International journal of dermatology**, v. 58, n. 8, p. 953–960, 2019.

ANSALDI, A. F.; COMAR, M.; AGARO, P. D.; GRAINFENBERGHI, S.; CAIMI, L.; GARGIULO, F.; GASPARINI, R.; ICARDI, G.; PERANDIN, F.; CAMPELLO, C.; MANCA, N.; EUROPEAN, S.; ANSALDI, F.; COMAR, M.; AGARO, P. D.; GRAINFENBERGHI, S.; CAIMI, L.; GARGIULO, F. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II infection among immigrants in Northern Italy. **European Journal of Epidemiology**, v. 18, n. 6, p. 583–588, 2016.

ANSALDI, F.; COMAR, M.; D'AGARO, P.; GRAINFENBERGHI, S.; CAIMI, L.; GARGIULO, F.; BRUZZONE, B.; GASPARINI, R.; ICARDI, G.; PERANDIN, F.; CAMPELLO, C.; MANCA, N. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II infection among immigrants in northern Italy. **European Journal of Epidemiology**, v. 18, n. 6, p. 583–588, 2003.

ANYANWU, N. C. J.; EKAH, E.; OHWOFASA, A.; AMINU, M.; TSP, H. A. M. Review article Re-emergence of human T-lymphotropic viruses in West Africa. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 2, n. 3, p. 224–234, 2018.

ARAUJO, A.; BANGHAM, C. R. M.; CASSEB, J.; GOTUZZO, E.; JACOBSON, S.; MARTIN, F.; PENALVA DE OLIVEIRA, A.; PUCCIONI-SOHLER, M.; TAYLOR, G. P.; YAMANO, Y. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-Based Recommendations 2019. **Neurology. Clinical practice**, v. 11, n. 1, p. 49–56, 2021.

ARAUJO, A.; HALL, W. W. Human T-Lymphotropic Virus Type II and Neurological Disease. **Annals of neurology**, v. 56, n. 1, p. 10–19, 2004.

ARAUJO, A. Q. C.; WEDEMANN, D. HTLV-1 associated neurological complex. What is hidden below the water? **AIDS Reviews**, v. 21, n. 4, p. 211–217, 2019.

ARAÚJO, T. H. A.; BARRETO, F. K.; MENEZES, A. D. L.; LIMA, C. P. S. de; OLIVEIRA, R. S. de; LEMOS, P. da S.; GALVÃO-CASTRO, B.; KASHIMA, S.; FARRE, L.; BITTENCOURT, A. L.; CARVALHO, E. M. de; SANTOS, L. A.; REGO, F. F. de A.; MOTA-MIRANDA, A. C. A.; NUNES, M. R. T.; ALCÂNTARA, L. C. J. Complete genome sequence of human T-cell lymphotropic type 1 from patients with different clinical profiles, including infective dermatitis. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 79, p. 104166, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104166>>.

AYATOLLAHI, H.; SADEGHIAN, M.; KOOSHYAR, M.; SHIRDEL, A.; RAHIMI, H.; JAFARIAN, A.; GHAZAEI, S.; SOLTANI, N.; SHAMS, F.; RAD, N. M.; SHAKERI, S. Absence of FLT3 mutations in Iranian adult T-cell leukemia/lymphoma patients. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 32, n. 1, p. 268–272, 2018.

AZRAN, I.; SCHAVINSKY-KHRAPUNSKY, Y.; ABOUD, M. Role of tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. **Retrovirology**, v. 1, p. 1–24, 2004.

BAGGALEY, R. F.; NAZARETH, J.; DIVALL, P.; PAN, D.; MARTIN, C. A.; VOLIK, M.; SEGUY, N. S.; YEDILBAYEV, A.; REINAP, M.; VOVC, E.; MOZALEVSKIS, A.; DADU, A.; WAAGENSEN, E.; KRUIJA, K.; SY, T. R.; NELLUMS, L.; PAREEK, M. National Policies for Delivering Tuberculosis, HIV and Hepatitis B and C Virus Infection Services for Refugees and Migrants among Member States of the WHO European Region. **Journal of travel medicine**, v. 30, n. 1, p. taac136, 2023.

BAGGALEY, R. F.; ZENNER, D.; BIRD, P.; HARGREAVES, S.; GRIFFITHS, C.; NOORI, T.; FRIEDLAND, J. S.; NELLUMS, L. B.; PAREEK, M. Prevention and treatment of infectious diseases in migrants in Europe in the era of universal health coverage. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 10, p. e876–e884, 2022. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00174-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00174-8)>.

BAI, X. T.; SINHA-DATTA, U.; KO, N. L.; BELLON, M.; NICOT, C. Nuclear Export

and Expression of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 tax / rex mRNA Are RxRE/Rex Dependent . **Journal of Virology**, v. 86, n. 8, p. 4559–4565, 2012.

BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; DE PAULA, V. S.; DEMARCHI, L. H. F.; LICHES, G. G. C.; DOMINGOS, J. A.; DA CUNHA, R. V.; UEHARA, S. N. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Use of synthetic oligonucleotides for determination of HTLV-1 proviral load by real-time PCR: a helpful alternative approach in the clinical management. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 3, p. 768–774, 2020.

BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. **Infecção pelo HTLV [recurso eletrônico]: uma visão geral**. . Campo Gande: Editora UFMS, 2021. 71 p.

BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; WEIS-TORRES, S. M. S.; REZENDE, G. R.; DOMINGOS, J. A.; TANAKA, T. S. O.; CESAR, G. A.; NUKUIID, Y.; VICENTE, A. C. P.; CASSEB, J.; YAMASHIRO, J.; SEGURADO, A. C.; SAITOID, M. O.; PINHO, J. R. R.; CUNHA, R. V.; OKUMOTO, O.; UEHARA, S. N. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in southeast Brazil: A call for preventive and control responses. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 2, p. e0009066, 2021.

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

BANDEIRA, L. M.; UEHARA, S. N. O.; PUGA, M. A. M.; REZENDE, G. R.; VICENTE, A. C. P.; DOMINGOS, J. A.; DO LAGO, B. V.; NIEL, C.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. HTLV-1 intrafamilial transmission among Japanese immigrants in

Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 90, n. 2, p. 351–357, 2018.

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

BARMPAS, D. B. S.; MONTEIRO, D. L. M.; TAQUETTE, S. R.; TRAJANO, A. J. B.; RAUPP, R. M.; MIRANDA, F. R. D.; RODRIGUES, N. C. P. Infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes brasileiras. **Revista HUPE**, v. 13, n. 3, p. 80–87, 2014. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/12132>>.

BARR, R. S.; DRYSDALE, S. B.; BOULLIER, M.; LYALL, H.; COOK, L.; COLLINS, G. P.; KELLY, D. F.; PHELAN, L.; TAYLOR, G. P. A Review of the Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) With a Proposed Management Algorithm. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 1–7, 2022.

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

BAUTISTA, C. T.; PANDO, M. A.; REYNAGA, E.; MARONE, R.; SATEREN, W. B.; MONTAN, S. M.; SANCHEZ, J. L.; AVILA, M. M. 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. **Journal of Immigrant and Minority Health**, v. 11, p. 99–104, 2009.

BAZARBACHI, A.; PLUMELLE, Y.; CARLOS RAMOS, J.; TORTEVOYE, P.; OTROCK, Z.; TAYLOR, G.; GESSAIN, A.; HARRINGTON, W.; PANELATTI, G.; HERMINE, O. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. **Journal of clinical oncology**, v. 28, n. 27, p. 4177–4183, 2010.

BELHASSEN-GARCÍA, M.; VILLAR, L. P. del; PARDO-LLEDIAS, J.; ZUFIAURRE, M. N. G.; VELASCO-TIRADO, V.; CORDERO-SÁNCHEZ, M.; CRIADO, S. M.; BELLIDO, J. L. M.; MURO, A. Imported transmissible diseases in minors coming to Spain from low-income areas. **Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 370.e5–370.e8, 2015.

BERINI, C. A.; DELFINO, C.; TORRES, O.; GARCÍA, G.; ESPEJO, R.; PIANCIOLA, L.; JUAREZ, M.; ARRIBERE, G.; NADAL, M.; EIRIN, M. E.; BIGLIONE, M. M. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. **Sexually Transmitted Infections**, v. 89, n. 4, p. 333–335, 2013.

BIGGAR, R. J.; NG, J.; KIM, N.; HISADA, M.; LI, H. C.; CRANSTON, B.; HANCHARD, B.; MALONEY, E. M. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. **Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 2, p. 277–282, 2006.

BIGGAR, R. J.; TAYLOR, M. E.; NEEL, J. V.; HJELLE, B.; LEVINE, P. H.; BLACK, F. L.; SHAW, G. M.; SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Genetic variants of human T-lymphotropic virus type II in American Indian groups. **Virology**, v. 216, n. 1, p. 165–173, 1996.

BISWAS, H. H.; ENGSTROM, J. W.; KAIDAROVA, Z.; GARRATTY, G.; GIBBLE, J. W.; NEWMAN, B. H.; SMITH, J. W.; ZIMAN, A.; FRIDEY, J. L.; SACHER, R. A.; MURPHY, E. L. Neurologic abnormalities in htlv-i- and htlv-ii-infected individuals without overt myelopathysymbol. **Neurology**, v. 73, n. 10, p. 781–789, 2009.

BLANCO, S.; BARILE, M. E.; FRUTOS, M. C.; VICENTE, A. C. P.; GALLEGOS, S. V. Neurodegenerative disease in association with sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 2 subtype b in Argentina. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 6, n. 116, p. 622–627, 2022.

BLATTNER, W. A.; NOMURA, A.; CLARK, J. W.; HO, G. Y.; NAKAO, Y.; GALLO,

R.; ROBERT-GUROFF, M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, p. 4895–4898, 1986.

BLATYTA, P. F.; KELLY, S.; SABINO, E.; PREISS, L.; MENDES, F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; WERNECK RODRIGUES, D. de O.; MOTA, R.; LOUREIRO, P.; MAXIMO, C.; PARK, M.; MENDRONE-JR, A.; GONÇALEZ, T. T.; DE ALMEIDA NETO, C.; CUSTER, B. Prevalence of Serologic Markers of Transfusion and Sexually Transmitted Infections and Their Correlation with Clinical Features in a Large Cohort of Brazilian Patients with Sickle Cell Disease. **Transfusion**, v. 60, n. 2, p. 343–350, 2020.

BOLTER, J. **Explainer: Who is an immigrant?** Migration Policy Institute, 2019. Disponível em: <<https://www.migrationpolicy.org/content/explainer-who-immigrant>>.

BORDA, M. A.; SVIBEL, G. R.; BIGLIONE, M. M.; BERINI, C. A. Detection of Human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Cosmopolitan subtype Transcontinental subgroup (Aa) and HTLV-2 subtype b in blood donors of Corrientes. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 51, n. 4, p. 307–315, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.10.004>>.

BRAÇO, I. L. J.; DE SÁ, K. S. G.; WAQASI, M.; QUEIROZ, M. A. F.; DA SILVA, A. N. R.; CAYRES-VALLINOTO, I. M. V.; LIMA, S. S.; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK, M.; ISHAK, R.; GUERREIRO, J. F.; VALLINOTO, A. C. R. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2019.

BRADY-WEST, D. C.; BUCHNER, L. M. Retrospective Audit of Blood Donation at a Hospital-Based Blood Centre. Implications for Blood Product Supply and Safety. **The West Indian medical journal**, v. 49, n. 3, p. 226–228, 2000.

BRASIL. PORTARIA Nº 1.376, DE 19 DE NOVEMBRO DE 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências1993. Disponível em:

<http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf>.

BRASIL. Portaria Nº. 485, de 11 de Novembro de 2005. Aprova a Norma Regulamentadora n.º 32 (Segurança e Saúde no Trabalho e Estabelecimentos de Saúde)DOU de 16/11/05 – Seção 12005. Disponível em:

<<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/portaria-n-485-de-11-de-novembro-de-2005>>.

BRASIL. PORTARIA No 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.Brasília - DF. 2009.

Disponível em:

<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>.

BRASIL. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV- Brasília - DF. 2021a.

Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/guia_htlv_internet_24-11-21-2_3.pdf/view)

[conteudo/publicacoes/2022/guia_htlv_internet_24-11-21-2_3.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/guia_htlv_internet_24-11-21-2_3.pdf/view)>.

BRASIL. Boletim Epidemiológico. Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde.2021b. Disponível em:

<[https://www.gov.br/saude/pt-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/11/boletim_epidemiologico_svs_48.pdf)

[br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/11/boletim_epidemiologico_svs_48.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/11/boletim_epidemiologico_svs_48.pdf)>.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.2022a. Disponível em:

<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf>

.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.2022b.**

BRASIL. **Relatório de Recomendação. Detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrófico humano (HTLV) 1/2 em gestantes. 2023.** Brasília-DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS Esplanada, 2023. . Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio_cp_htlv_gestantes_67_2023.pdf>.

BRASIL. **PORTARIA GM/MS Nº 3.148, DE 6 DE FEVEREIRO DE 2024.**2024. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.148-de-6-de-fevereiro-de-2024-542935418>>.

BRITES, C.; GRASSI, M. F.; QUARESMA, J. A. S.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, 2021.

BRITO, S.; NEVES, L.; SOUSA, L. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. **J Clin Microbiol**, v. 56, n. 12, p. e00961-18, 2018.

BUCHWALD, D.; HOOTON, T. M.; ASHLEY, R. L. Prevalence of herpesvirus, human T-lymphotropic virus type 1, and treponemal infections in Southeast Asian refugees. **J Med Virol**, v. 38, n. 3, p. 195–199, 1992.

BURNS, D. P.; DESROSIERS, R. C. Selection of genetic variants of simian immunodeficiency virus in persistently infected rhesus monkeys. **Journal of Virology**, v.

65, n. 4, p. 1843–1854, 1991.

BYARD, R. W. Lethal strongyloidiasis – Diagnostic and forensic issues. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, v. 62, p. 103–106, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.01.014>>.

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v. 2, n. 30, p. 1–4, 2005.

CALVIGNAC-SPENCER, S.; ADJOGOUA, E. V.; AKOUA-KOFFI, C.; HEDEMANN, C.; SCHUBERT, G.; ELLERBROK, H.; LEENDERTZ, S. A. J.; PAULI, G.; LEENDERTZ, F. H. Origin of human T-lymphotropic virus type 1 in rural Côte d’Ivoire. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 830–833, 2012.

CAMPOS, K. R. Comparação de testes laboratoriais para o diagnóstico de infecção por vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2) em pacientes infectados por HIV-1. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 74, n. 1, p. 57–65, 2015.

CAMPOS, K. R.; ALVES, F. A.; LEMOS, M. F.; MOREIRA, R. C.; MARCUSSO, R. M. N.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. The reasons to include the serology of human t-lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in the clinical follow-up of patients with viral hepatitis B and C in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008245, 2020a.

CAMPOS, K. R.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Provirus Mutations of Human T-Lymphotropic Virus 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in HIV-1-Coinfected Individuals. **mSphere**, v. 5, n. 5, p. e00923- 20., 2020.

CAMPOS, K. R.; GONC, M. G.; COSTA, N. A.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.

Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). **The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES**, v. 21, n. 3, p. 297–305, 2017.

CAMPOS, K. R.; SANTOS, F. L. N.; GONÇALVES, N. L. S.; ARAUJO, T. H. A.; GALVÃO-CASTRO, B.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Line Immunoassay for Confirmation and Discrimination of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infections in Inconclusive Western Blot Serum Samples from Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 1, p. 1–12, 2020b.

CAPUTO, M.; TRINKS, J.; AZCURRA, M.; CORACH, D. Development of a nested real time PCR / high resolution melting assay for human T-cell lymphotropic viruses types 1 and 2 (HTLV-1 and 2) identification. **Letters in Applied Microbiology**, v. 75, p. 804–812, 2022.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; CASTRO-COSTA, C. M.; MURPHY, E. L.; SABINO, E. C.; HISADA, M.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. J.; REMONDEGUI, C.; VERDONCK, K.; PROIETTI, F. A. HTLV in the Americas: Challenges and Perspectives. **Pan American journal of public health**, v. 19, n. 1, p. 44–53, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J. G. R.; CATALAN-SOARES, B. C.; MARTINS, M. L.; BRITO-MELO, G. E. A.; MARTINS-FILHO, O. A.; PINHEIRO, S. R.; ARAÚJO, A. de Q.-C.; GALVÃO-CASTRO, B.; OLIVEIRA, M. S. P. de; GUEDES, A. C.; PROIETTI, F. A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 499–508, 2002.

CASSAR, O.; CAPUANO, C.; BASSOT, S.; CHARAVAY, F.; DUPREZ, R.; AFONSO, P. V.; ABEL, M.; WALTER, H.; MERA, W.; MARTIN, P. M. V.; CHUNGUE, E.;

GESSAIN, A. Human T lymphotropic virus type 1 subtype C melanesian genetic variants of the Vanuatu archipelago and solomon islands share a common ancestor. **Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 4, p. 510–521, 2007.

CASSAR, O.; GESSAIN, A. Serological and molecular methods to study epidemiological aspects of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. **Methods in Molecular Biology**, v. 1582, p. 3–24, 2017.

CASTRO, L. S.; REZENDE, G. R. de; FERNANDES, F. R. P.; BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; TANAKA, T. S. O.; WEIS-TORRES, S. M. dos S.; VICENTE, A. C. P.; OTSUKI, K.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Human T cell lymphotropic virus type 1 infection among men who have sex with men in Central Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p. 472–476, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.11.003>>.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T. DE; SILVA, B. G. **Relatório Anual OBMigra 2022. Série Migrações. Observatório das Migrações Internacionais** Ministério da Justiça e Segurança Pública/ Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração Laboral Brasília, DF. Ministério da Justiça e Segurança Pública/ Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração Laboral, 2022. Disponível em: <<https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados/relatorios-a>>.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T. De; SILVA, S. F. L. **Relatório Anual OBMigra 2023 - OBMigra 10 anos: Pesquisa, Dados e Contribuições para Políticas**. Brasília, DF. Série Migrações. Observatório das Migrações Internacionais; Ministério da Justiça e Segurança Pública/ Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração Laboral. OBMigra, 2023. Disponível em: <<https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados/relatorios-aolíticas>>.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T. D.; SILVA, B. G. **Relatório Anual 2021. 2011-2020: Uma década de desafios para a imigração e o refúgio no Brasil**. Série

Migrações. Observatório das Migrações Internacionais; Ministério da Justiça e Segurança Pública/ Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração Laboral. Brasília, DF: OBMigra2021. Disponível em: <https://abpa-br.org/noticias/%0Ahttp://abpa-br.org/wp-content/uploads/2021/04/ABPA_Relatorio_Anual_2021_web.pdf>.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T.; LEMOS, S. **Dados Consolidados da Imigração no Brasil 2023.** Brasília, DF. Série Migrações. Observatório das Migrações Internacionais; Ministério da Justiça e Segurança Pública/ Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração Laboral. OBMigra, 2023., 2023. Disponível em: <<https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados/dados-consolidados1>>.

CAVALCANTI, L.; TONHATI, T.; ARAÚJO, D.; BRASIL, E.; OLIVEIRA, T. Haitian Immigrants in the Brazilian Labour Market: an overview. **Revista de Estudos e Pesquisas sobre as Américas**, v. 11, n. 1, p. 12, 2017.

CHANG, Y. B.; KAI DAROVA, Z.; HINDES, D.; BRAVO, M.; KIELY, N.; KAMEL, H.; DUBAY, D.; HOOSE, B.; MURPHY, E. L. Seroprevalence and Demographic Determinants of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infections among First-Time Blood Donors--United States, 2000-2009. **The Journal of infectious diseases**, v. 209, n. 4, p. 523-531, 2014.

CHEN, J.; ZEKENG, L.; YAMASHITA, M.; TAKEHISA, J.; MIURA, T.; IDO, E.; MBOUDJEKA, I.; TSAGUE, J. M.; HAYAMI, M.; KAPTUE, L. HTLV Type I Isolated from a Pygmy in Cameroon Is Related to but Distinct from the Known Central African Type. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 11, n. 12, p. 1529-1531, 1995.

CHEW, R.; HENDERSON, T.; AUJLA, J.; WHIST, E.; EINSIEDEL, L. Turning a blind eye: HTLV-1-associated uveitis in Indigenous adults from Central Australia. **International Ophthalmology**, v. 38, n. 5, p. 2159-2162, 2018.

CIMINALE, V.; RENDE, F.; BERTAZZONI, U.; ROMANELLI, M. G. HTLV-1 and HTLV-2: Highly Similar Viruses with Distinct Oncogenic Properties. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 398, 2014.

CLEMENTS, J. E.; GDOVIN, S. L.; MONTELARO, R. C.; NARAYAN, O. ANTIGENIC VARIATION IN LENTIVIRAL DISEASES. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 139–159, 1988.

COOK, L. B.; FUJI, S.; HERMINE, O.; BAZARBACHI, A.; RAMOS, J. C.; RATNER, L.; HORWITZ, S.; FIELDS, P.; TANASE, A.; BUMBEA, H.; CWCYNARSKI, K.; TAYLOR, G.; WALDMANN, T. A.; BITTENCOURT, A.; MARCAIS, A.; SUAREZ, F.; SIBON, D.; PHILLIPS, A.; LUNNING, M.; FARID, R.; IMAIZUMI, Y.; CHOI, I.; ISHIDA, T.; ISHITSUKA, K.; FUKUSHIMA, T.; UCHIMARU, K.; TAKAORI-KONDO, A.; TOKURA, Y.; UTSUNOMIYA, A.; MATSUOKA, M.; TSUKASAKI, K.; WATANABE, T. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 8, p. 677–687, 2019.

COSTA, E. A. S.; MAGRI, M. C.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from São Paulo , Brazil. **Journal of Virological Methods**, v. 173, p. 280–286, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2011.02.018>>.

COSTA, G. B.; DE OLIVEIRA, M. C.; GADELHA, S. R.; ALBUQUERQUE, G. R.; TEIXEIRA, M.; RAIOL, M. R. da S.; SOUSA, S. M. B.; MARIN, L. J. Infectious Diseases during Pregnancy in Brazil: Seroprevalence and Risk Factors. **Journal of infection in developing countries**, v. 12, n. 8, p. 657–665, ago. 2018.

D'AGOSTINO, D. M.; CAVALLARI, I.; ROMANELLI, M. G.; CIMINALE, V. Post-transcriptional regulation of HTLV gene expression: Rex to the rescue. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. AUG, p. 1–9, 2019.

DAI, S.; LONG, Y. Genotyping analysis using an RFLP assay. **Methods in Molecular Biology**, v. 1245, p. 91–99, 2015.

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

DE AGUIAR, S. A.; DE SOUZA FRANÇA, S. A.; SANTANA, B. B.; SANTOS, M. B.; FREITAS, F. B.; FERREIRA, G.; CAYRES-VALLINOTO, I.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R. Human T-lymphotropic virus 1aA circulation and risk factors for sexually transmitted infections in an Amazon geographic area with lowest human development index (Marajó Island, Northern Brazil). **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 758, 2017.

DE ALMEIDA SOARES, D.; ARCÊNCIO, R. A.; FRONTEIRA, I. Inequities between migrants and non-migrants with TB: Surveillance evidence from the Brazilian border State of Roraima. **One Health**, v. 16, p. 100473, 2023.

DE MENDOZA, C.; CABALLERO, E.; AGUILERA, A.; REQUENA, S.; JIME, A.; ROC, L.; TREVIN, A.; BENITO, R.; FERNA, M.; GARCI, J.; BLANCO, L.; RODRI, C.; EIRO, M.; SAULEDA, S.; RAMOS, M.; CALDERO, E. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and disease in Spain. **AIDS**, v. 31, n. 12, p. 1653–1663, 2017.

DE MENDOZA, C.; CARRIZO, P.; SAULEDA, S.; RICHART, A.; RANDO, A.; MIRÓ, E.; BENITO, R.; AYERDI, O.; ENCINAS, B.; AGUILERA, A.; REINA, G.; ROJO, S.; GONZÁLEZ, R.; FERNÁNDEZ-RUIZ, M.; LIENDO, P.; MONTIEL, N.; ROC, L.; TREVIÑO, A.; POZUELO, M. J.; SORIANO, V. The Slowdown of New Infections by Human Retroviruses Has Reached a Plateau in Spain. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 5, p. e28779, maio 2023a.

DE MENDOZA, C.; PÉREZ, L.; RANDO, A.; REINA, G.; AGUILERA, A.; BENITO, R.; EIRÓS, J. M.; RODRÍGUEZ-AVIAL, I.; ORTEGA, D.; POZUELO, M. J.; PENA, M. J.; SORIANO, V. HTLV-1-Associated Myelopathy in Spain. **Journal of clinical virology**, v. 169, p. 105619, dez. 2023b.

DE OLIVEIRA ANDRADE, F.; CUCCO, M. S.; BORBA, M. M. N.; NETO, R. C.; GOIS, L. L.; DE ALMEIDA REGO, F. F.; SANTOS, L. A.; BARRETO, F. K. An overview of sequencing technology platforms applied to HTLV-1 studies: a systematic review. **Archives of Virology**, v. 166, n. 11, p. 3037–3048, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00705-021-05204-w>>.

DE OLIVEIRA, E. H.; OLIVEIRA-FILHO, A. B.; SOUZA, L. A.; DA SILVA, L. V.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R. Human T-Cell Lymphotropic Virus in Patients Infected with HIV-1: Molecular Epidemiology and Risk Factors for Transmission in Piauí, Northeastern Brazil. **Current HIV Research**, v. 10, n. 8, p. 700–707, 2012.

DE SOUZA, D. H. R. **Estudo soropidemiológico da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas - 1 em mulheres profissionais do sexo em Goiânia - Goiás**. 2012. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, 2012.

DE SOUZA, R. L.; PEREIRA, M. V. S.; SILVA, R. M. da; SALES, J. B. de L.; GARDUNHO, D. C. L.; MONTEIRO, J. C.; SIRAVENHA, L. Q.; LUZ, A. L. B. da; FONSECA, R. R. de S.; OLIVEIRA-FILHO, A. B.; ISHAK, M. de O. G.; ISHAK, R.; MACHADO, L. F. A. Molecular epidemiology of HIV-1 and HTLV-1/2 among female sex workers in four cities in the State of Pará, Northern Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1–11, 2020.

DELAMARRE, L.; ROSENBERG, A. R.; PIQUE, C.; PHAM, D.; CALLEBAUT, I.; DOKHÉLAR, M.-C. The HTLV-I envelope glycoproteins: Structure and functions.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, v. 13, n. Suppl 1, p. S85-91, 1996.

DEMONTIS, M. A.; SADIQ, M. T.; GOLZ, S.; TAYLOR, G. P. HTLV-1 Viral RNA Is Detected Rarely in Plasma of HTLV-1 Infected Subjects. **Journal of Medical Virology**, v. 87, p. 2130–2134, 2015.

DESRAMES, A.; CASSAR, O.; GOUT, O.; HERMINE, O.; TAYLOR, G. P.; AFONSO, P. V.; GESSAIN, A. Northern African Strains of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Arose from a Recombination Event. **Journal of Virology**, v. 88, n. 17, p. 9782–9788, 2014.

DIAS-BASTOS, M. R.; OLIVEIRA, C. D. L.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. de F. Decline in Prevalence and Asymmetric Distribution of Human T Cell Lymphotropic Virus 1 and 2 in Blood Donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 615–619, 2010.

DIAS, Á. R. N.; FALCÃO, L. F. M.; QUARESMA, J. A. S. An Overview of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Lung Injury. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 10–14, 2022.

DIAS, A. R. N.; VIEIRA, W. de B.; NORMANDO, V. M. F.; FRANCO, K. M. V. da S.; FALCÃO, A. S. C.; DE SOUSA, R. C. M.; FUZII, H. T.; FALCÃO, L. F. M.; QUARESMA, J. A. S. Computed tomography with 6-year follow-up demonstrates the evolution of HTLV-1 related lung injuries: A cohort study. **PloS one**, v. 16, n. 12, p. 1–16, 2021.

DIOP, S.; CALATTINI, S.; ABAH-DAKOU, J.; THIAM, D.; DIAKHATÉ, L.; GESSAIN, A. Seroprevalence and molecular epidemiology of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 in blood donors from Dakar, Senegal. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 4, p. 1550–1554, 2006.

DOMINGUEZ, M. C.; CASTILLO, A.; CABRERA, J.; EIZURU, Y.; GARCIA-VALLEJO, F. Envelope sequence variation and phylogenetic relations of human T cell lymphotropic virus type 1 from endemic areas of Colombia. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 18, n. 12, p. 887–890, 2002.

DOMÍNGUEZ, M. C.; SALCEDO, M.; GARCÍA-VALLEJO, F. Serological and virological evaluation of human T-lymphotropic virus type 1 infection in family groups from Tumaco , Colombia. **Biomédica**, v. 35, p. 337–346, 2015.

DOS SANTOS, F. V. The inclusion of international migrants in Brazilian healthcare system policies: The case of Haitians in the state of Amazonas. **Historia, Ciências, Saude - Manguinhos**, v. 23, n. 2, p. 477–494, 2016.

DUNN, B. M.; GOODENOW, M. M.; GUSTCHINA, A.; WLODAWER, A. Protein family review Retroviral proteases. **Genome**, p. 1–7, 2002.

EASLEY, R.; CARPIO, L.; GUENDEL, I.; KLASE, Z.; CHOI, S.; KEHN-HALL, K.; BRADY, J. N.; KASHANCHI, F. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Transcription and Chromatin-Remodeling Complexes. **Journal of Virology**, v. 84, n. 9, p. 4755–4768, 2010.

ECHEVERRIA DE PEREZ, G.; LEON-PONTE, M.; NOYA, O.; BOTTO, C.; GALLO, D.; BIANCO, N. First Description of Endemic HTLV-II Infection among Venezuelan Amerindians. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 6, n. 12, p. 1368–1372, dez. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254477>>.

EDWARDS, D.; FENIZIA, C.; GOLD, H.; DE CASTRO-AMARANTE, M. F.; BUCHMANN, C.; PISE-MASISON, C. A.; FRANCHINI, G. Orf-I and Orf-II-encoded proteins in HTLV-1 infection and persistence. **Viruses**, v. 3, n. 6, p. 861–885, 2011.

EGUCHI, K.; ORIGUCHI, T.; TAKASHIMA, H.; IWATA, K.; KATAMINE, S.;

NAGATAKI, S. High Seroprevalence of Anti-HTLV-I Antibody in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 39, n. 3, p. 463–466, mar. 1996.

EINSIEDEL, L.; CHIONG, F.; JERSMANN, H.; TAYLOR, G. P. Human T-cell leukaemia virus type 1 associated pulmonary disease: clinical and pathological features of an under-recognised complication of HTLV-1 infection. **Retrovirology**, v. 18, n. 1, p. 1–13, 2021a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-020-00543-z>>.

EINSIEDEL, L.; PHAM, H.; TALUKDER, M. R.; TAYLOR, K.; WILSON, K.; KALDOR, J.; GESSAIN, A.; WOODMAN, R. Very High Prevalence of Infection with the Human T Cell Leukaemia Virus Type 1c in Remote Australian Aboriginal Communities: Results of a Large Cross-Sectional Community Survey. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 12, p. e0009915, dez. 2021b.

EIRAKU, N.; NOVOA, P.; DA COSTA FERREIRA, M.; MONKEN, C.; ISHAK, R.; DA COSTA FERREIRA, O.; ZHU, S. W.; LORENCO, R.; ISHAK, M.; AZVEDO, V.; GUERREIRO, J.; DE OLIVEIRA, M. P.; LOUREIRO, P.; HAMMERSCHLAK, N.; IJICHI, S.; HALL, W. M. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. **Journal of virology**, v. 70, n. 3, p. 1481–1492, 1996.

EIRIN, M.; JONES, L.; BERINI, C.; DILERNIA, D.; DELFINO, C.; BIGLIONE, M. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (Htlv-1): a new subgroup within the cosmopolitan subtype. **Retrovirology**, v. 8, n. S1, p. 2011, 2011.

ENGELBRECHT, S.; VAN RENSBURG, E. J. .; ROBSON, B. A. Sequence Variation and Subtyping of Human and Simian T-Cell Lymphotropic Virus Type I Strains from South Africa. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 12, n. 3, p. 298–302, 1996.

ENOSE-AKAHATA, Y.; JACOBSON, S. Immunovirological markers in HTLV-1-

associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019. Disponible em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-019-0499-5>>.

ENOSE-AKAHATA, Y.; VELLUCCI, A.; JACOBSON, S. Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the pathogenesis of HAM/TSP. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1–10, 2017.

ESHIMA, N.; IWATA, O.; IWATA, S.; TABATA, M.; HIGUCHI, Y.; MATSUSHI, T.; KARUKAYA, S. Age and Gender Specific Prevalence of HTLV-1. **Journal of clinical virology**, v. 45, n. 2, p. 135–138, 2009.

EUSEBIO-PONCE, E.; ANGUITA, E.; PAULINO-RAMIREZ, R.; CANDEL, F. J. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. **Revista Espanola de Quimioterapia**, v. 32, n. 6, p. 485–496, 2019.

EUSEBIO-PONCE, E.; CANDEL, F. J.; ANGUITA, E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and Associated Diseases in Latin America. **Tropical medicine & international health**, v. 24, n. 8, p. 934–953, 2019.

EUSEBIO-PONCE, E.; CANDEL, F. J.; PAULINO-RAMIREZ, R.; SERRANO-GARCÍA, I.; ANGUITA, E. Seroprevalence and Trends of HTLV-1/2 among Blood Donors of Santo Domingo, Dominican Republic, 2012-2017. **Revista espanola de quimioterapia**, v. 34, n. 1, p. 44–50, 2021.

FANI, M.; REZAYI, M.; MESHKAT, Z.; REZAEI, S.; MAKVANDI, M.; ABOUZARI-LOTF, E.; FERNS, G. Current approaches for detection of human T - lymphotropic virus Type 1 : A systematic review. **Cell Physiol**, v. 234, n. 8, p. 12433–12441, 2019.

FEUER, G.; GREEN, P. L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 5996–6004, 2005.

FOCHI, S.; CIMINALE, V.; TRABETTI, E.; BERTAZZONI, U.; D'AGOSTINO, D. M.; ZIPETO, D.; ROMANELLI, M. G. NF- κ B and microRNA deregulation mediated by HTLV-1 tax and HBZ. **Pathogens**, v. 8, n. 4, p. 1–18, 2019.

FOGARTY, K. H.; ZHANG, W.; GRIGSBY, I. F.; JOHNSON, J. L.; CHEN, Y.; MUELLER, J. D.; MANSKY, L. M. New Insights into HTLV-1 Particle Structure, Assembly, and Gag-Gag Interactions in Living Cells. **Viruses**, v. 3, p. 770–793, 2011.

FRAPPIER-DAVIGNON, L.; WALKER, M. C.; ADRIEN, Ta.; BADRAOUI, L. A. El; DESROSIERS, M.; O'SHAUGHNESSY, M. V.; AFFOYON, F.; DUPUY, J.-M. Anti-HIV antibodies and other serological and immunological parameters among normal Haitians in Montreal. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 3, p. 166–172, 1990.

FUJINO, T.; NAGATA, Y. HTLV-I transmission from mother to child. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 47, n. 2, p. 197–206, 2000.

GABET, A. S.; GESSAIN, A.; WATTEL, E. High simian T-cell leukemia virus type 1 proviral loads combined with genetic stability as a result of cell-associated provirus replication in naturally infected, asymptomatic monkeys. **International Journal of Cancer**, v. 107, n. 1, p. 74–83, 2003.

GALLO, R. C. Kyoto Workshop on Some Specific Recent Advances in Human Tumor Virology. **Cancer research**, v. 41, n. 11 Pt 1, p. 4738–4739, 1981.

GALLO, R. C.; WILLEMS, L.; TAGAYA, Y. Time to go back to the original name. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 8–11, 2017.

GARBETT, A.; DE OLIVEIRA TAVARES, N. C.; RIGGIROZZI, P.; NEAL, S. The Paradox of Choice in the Sexual and Reproductive Health and Rights Challenges of South-South Migrant Girls and Women in Central America and Mexico: A Scoping

Review of the Literature. **Journal of migration and health**, v. 7, p. 100143, 2023.

GASMI, M.; FAROUQI, B.; D'INCAN, M.; DESGRANGES, C. Long Terminal Repeat Sequence Analysis of HTLV Type I Molecular Variants Identified in Four North African Patients. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 10, n. 10, p. 1313–1315, 1 out. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/aid.1994.10.1313>>.

GASTALDELLO, R.; IÑIGUEZ, A. M.; OTSUKI, K.; LAMAS, G.; BALANGERO, M.; BARBAS, M. G.; MANGANO, A.; SEN, L.; MATURANO, E.; REMONDEGUI, C.; VICENTE, A. C. P.; GALLEGOS, S. HTLV type 1 genetic types among native descendants in Argentina. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 24, n. 9, p. 1139–1146, 2008.

GAUDRAY, G.; GACHON, F.; BASBOUS, J.; BIARD-PIECHACZYK, M.; DEVAUX, C.; MESNARD, J.-M. The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription. **Journal of Virology**, v. 76, n. 24, p. 12813–12822, 2002.

GESSAIN, A. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, v. 104, n. 1, p. 167–180, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>>.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 1–23, 2012.

GESSAIN, A.; DE THÉ, G. Geographic and molecular epidemiology of primate T lymphotropic retroviruses: HTLV-I, HTLV-II, STLV-I, STLV-PP, and PTLV-L. **Advances in virus research**, v. 47, p. 377–426, 1996.

GESSAIN, A.; GALLO, R. C.; FRANCHINI, G. 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. **Journal of Virology**, v. 66, n. 4, p. 2288–2295, 1992.

GESSAIN, A.; LOUIE, A.; GOUT, O.; GALLO, R. C.; FRANCHINI, G. 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. **Journal of Virology**, v. 65, n. 3, p. 1628–1633, 1991.

GESSAIN, A.; RAMASSAMY, J. L.; AFONSO, P. V.; CASSAR, O. Geographic distribution, clinical epidemiology and genetic diversity of the human oncogenic retrovirus HTLV-1 in Africa, the world's largest endemic area. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1043600, 2023.

GESSAIN, A.; RUA, R.; BETSEM, E.; TURPIN, J.; MAHIEUX, R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: Discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. **Virology journal**, v. 435, p. 187–199, 2013.

GOMES FILHO, C.; MACEDO FILHO, J. V.; OMES, M. M.; LUQUETTI, A. O. Triagem pré-natal ampliada: Teste da mamãe. **Vita et Sanitas**, n. 03, p. 101–109, 2009.

GOMES, J. A. N.; DA SILVA DIAS, G. A.; FUJIHARA, S.; YOSHIKAWA, G. T.; KOYAMA, R. V. L.; SOUSA, R. C. M.; QUARESMA, J. A. S.; FUZII, H. T. Decrease in naïve T cell production due to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) development. **Immunobiology**, v. 226, n. 1, p. 1–5, 2021.

GOMES, Y.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; CAMPOS, K.; GONÇALVES, M. G.; LEITE, A. C.; LIMA, M. A.; ARA, A.; SILVA, M. T. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Rapid and Accurate Confirmatory Diagnosis of HTLV-1 / 2 Infection. **Viruses**, v. 12, n. 9, p. 1–15, 2020.

GOON, P. K. C.; HANON, E.; IGAKURA, T.; TANAKA, Y.; WEBER, J. N.; TAYLOR, G. P.; BANGHAM, C. R. M. High frequencies of Th1-type CD4+ T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Blood**, v. 99, n. 9, p. 3335–3341, 2002.
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood.V99.9.3335>>.

GOSSELIN, A.; COULIBALY, K.; RAVALIHASY, A.; CARILLON, S.; RIDDE, V.; DERCHE, N.; MBIRIBINDI, R.; DESGREÉS DU LOÛ, A. Finding the missing link: When community-based outreach in public space is key to engage migrants in health prevention programmes in Paris, France. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 74, n. 8, p. 668–675, 2020.

GOTUZZO, E.; YAMAMOTO, V.; KANNA, M.; CHAUCA, G.; WATTS, D. M. Human T-cell lymphotropic virus type I infection among Japanese immigrants in Peru. **Int J Infect Dis**, v. 1, n. 2, p. 75–77, 1996.

GRANT, W.; BIA, F. J.; CHACKO, T. M.; JEAN-BAPTISTE, M.; GRIFFITH, B. P. Comparison of enzyme-linked immunosorbent and indirect immunofluorescence assays for the detection of human T-cell lymphotropic virus type-I antibodies in sera from rural Haiti. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 15, n. 2, p. 121–124, 1992.

GRASSI, M. F. R.; OLAVARRIA, V. N.; KRUSCHEWSKY, R. D. A.; MASCARENHAS, R. E.; DOURADO, I.; CORREIA, L. C. L.; CASTRO-COSTA, C. M.; GALVÃO-CASTRO, B. 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. **Journal of Medical Virology**, v. 83, p. 1269–1274, 2011.

GRAY, G. S.; WHITE, M.; BARTMAN, T.; MANN, D. Envelope gene sequence of HTLV-1 isolate MT-2 and its comparison with other HTLV-1 isolates. **Virology**, v. 177, n. 1, p. 391–395, 1990.

GRIVAS, R.; FREEMAN, K.; BAIRD, R. Human T-Lymphotropic Virus-1 Serology in the Northern Territory: 2008-2011. **Pathology**, v. 46, n. 7, p. 644–648, dez. 2014.

GUERRA, A. B.; SIRAVENHA, L. Q.; LAURENTINO, R. V.; FEITOSA, R. N. M.; AZEVEDO, V. N.; VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, R.; MACHADO, L. F. A. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and Rubella Virus Infections in Pregnant Adolescents Who Received Care in the City of Belém, Pará, Northern Brazil. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 18, n. 1, p. 169, maio 2018.

GUIMARÃES, M. L.; BASTOS, F. I.; TELLES, P. R.; GALVÃO-CASTRO, B.; DIAZ, R. S.; BONGERTZ, V.; MORGADO, M. G. 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. **Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 21, n. 2, p. 143–151, 2001.

GUTIERREZ, M.; TAJADA, P.; ALVAREZ, A.; JULIAN, R. De; BAQUERO, M.; SORIANO, V.; HOLGUIN, A. Prevalence of HIV-1 non-B subtypes, syphilis, HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrant sex workers in Madrid, Spain. **Journal of Medical Virology**, v. 74, p. 521–527, 2004.

HAHN, B. H.; SHAW, G. M.; ARYA, S. K.; POPOVIC, M.; GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F. Molecular cloning and characterization of the HTLV-III virus associated with AIDS. **Nature**, v. 312, n. 5990, p. 166–169, 1984.

HALIN, M.; DOUCERON, E.; CLERC, I.; JOURNO, C.; NGA, L. K.; LANDRY, S.; MURPHY, E. L.; GESSAIN, A.; LEMASSON, I.; MESNARD, J. M.; BARBEAU, B.; MAHIEUX, R. Human T-cell leukemia virus type 2 produces a spliced antisense transcript encoding a protein that lacks a classic bZIP domain but still inhibits Tax2-mediated transcription. **Blood**, v. 114, n. 12, p. 2427–2438, 2009.

HALL, W. W.; TAKAHASHI, H.; LIU, C.; KAPLAN, M. H.; SCHEEWIND, O.;

IJICHI, S.; NAGASHIMA, K.; GALLO, R. C. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. **Journal of Virology**, v. 66, n. 4, p. 2456–2463, 1992.

HARROD, R. Silencers of HTLV - 1 and HTLV - 2 : the pX - encoded latency - maintenance factors. p. 1–17, 2019.

HATANAKA, M.; NAM, S. H. Identification of HTLV-I gag protease and its sequential processing of the gag gene product. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 40, n. 1, p. 15–30, 1989.

HERSCHHORN, A.; HIZI, A. Retroviral reverse transcriptases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 16, p. 2717–2747, 2010.

HEWITT, P. E.; DAVISON, K.; HOWELL, D. R.; TAYLOR, G. P. Human T-Lymphotropic Virus Lookback in NHS Blood and Transplant (England) Reveals the Efficacy of Leukoreduction. **Transfusion**, v. 53, n. 10, p. 2168–2175, out. 2013.

HICHAM H. BAYDOUN; BELLON, M.; NICOT, C. HTLV-1 Yin and Yang: Rex and p30 Master Regulators of Viral mRNA Trafficking. **AIDS Rev**, v. 10, n. 4, p. 195–204, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2666328/>>.

HIDA, A.; KAWABE, Y.; KAWAKAMI, A.; MIGITA, K.; TOMINAGA, M.; NAKAMURA, H.; EGUCHI, K. HTLV-I Associated Sjögren's Syndrome Is Aetiologically Distinct from Anti-Centromere Antibodies Positive Sjögren's Syndrome. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 58, n. 5, p. 320–322, maio 1999.

HIDAKA, M.; INOUE, J.; YOSHIDA, M.; SEIKI, M. Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. **The EMBO journal**, v. 7, n. 2, p. 519–523, 1988.

HIRAMATSU, K.; NISHIDA, J.; NAITO, A.; YOSHIKURA, H. Molecular cloning of the closed circular provirus of human T cell leukaemia virus type 1: A new open reading frame in the gag-pol region. **Journal of General Virology**, v. 68, n. 1, p. 213–218, 1987.

HISHIZAWA, M.; KANDA, J.; UTSUNOMIYA, A.; TANIGUCHI, S.; ETO, T.; MORIUCHI, Y.; TANOSAKI, R.; KAWANO, F.; MIYAZAKI, Y.; MASUDA, M.; NAGAFUJI, K.; HARA, M.; TAKANASHI, M.; KAI, S.; ATSUTA, Y.; SUZUKI, R.; KAWASE, T.; MATSUO, K.; NAGAMURA-INOUE, T.; KATO, S.; SAKAMAKI, H.; MORISHIMA, Y.; OKAMURA, J.; ICHINOHE, T.; UCHIYAMA, T. Transplantation of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells for Adult T-Cell Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. **Blood**, v. 116, n. 8, p. 1369–1376, ago. 2010.

HJELLE, B.; CHANEY, R. Sequence Variation of Functional HTLV-II Tax Alleles among Isolates from an Endemic Population: Lack of Evidence for Oncogenic Determinant in Tax. **Journal of medical virology**, v. 36, n. 2, p. 136–141, 1992.

HO, G. Y. F.; NOMURA, A. M. Y.; NELSON, K.; LEE, H.; POLK, B. F.; BLATTNER, W. A. Declining seroprevalence and transmission of HTLV-I in Japanese families who immigrated to Hawaii. **American Journal of Epidemiology**, v. 134, n. 9, p. 981–987, 1991.

HOSHINO, H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 1–12, 2012.

ICTV. **Taxon Details _ ICTV**. Disponível em:

<https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=19911434&src=NCBI&ictv_id=19911434>.

IJICHI, B. S.; RAMUNDO, M. B.; TAKAHASHI, H.; HALL, W. W. In Vivo Cellular Tropism of Human T Cell Leukemia Virus Type II (HTLV-II). **Journal of Experimental Medicine**, v. 176, p. 293–296, 1992.

ILINSKAYA, A.; HEIDECKER, G.; JONES, K. Interaction between the HTLV-1 envelope and cellular proteins: Impact on virus infection and restriction. **Future Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 11, p. 1651–1668, 2010.

ISHAK, R.; ISHAK, M. de O. G.; AZEVEDO, V. N.; MACHADO, L. F. A.; VALLINOTO, I. M. C.; QUEIROZ, M. A. F.; COSTA, G. de L. C.; GUERREIRO, J. F.; VALLINOTO, A. C. R. HTLV in South America: Origins of a silent ancient human infection. **Virus Evolution**, v. 6, n. 2, p. veaa053, 2020.

ISHAK, R.; MACHADO, L. F. A.; CAYRES-VALLINOTO, I.; GUIMARÃES ISHAK, M. de O.; VALLINOTO, A. C. R. Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon Region of Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1663, 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01663>>.

ITA, F.; MAYER, E. F.; VERDONCK, K.; GONZALEZ, E.; CLARK, D.; GOTUZZO, E. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection Is Frequent in Rural Communities of the Southern Andes of Peru. **International journal of infectious diseases**, v. 19, p. 46–52, 2014.

ITABASHI, K.; MIYAZAWA, T.; SEKIZAWA, A.; TOKITA, A.; SAITO, S.; MORIUCHI, H.; NEROME, Y.; UCHIMARU, K.; WATANABE, T. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 595, 2020.

IWAMOTO, N.; ARAKI, T.; UMETSU, A.; TAKATANI, A.; ARAMAKI, T.; ICHINOSE, K.; TERADA, K.; HIRAKATA, N.; UEKI, Y.; KAWAKAMI, A.; EGUCHI, K. The Association of Increase of Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 (HTLV-1) Proviral Load (PVL) With Infection in HTLV-1-Positive Patients With Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Analysis of Changes in HTLV-1 PVLs in a Single Center Cohort Study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1–9, 2022.

IWANAGA, M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan: An update. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1124, 2020.

JACOBSON, S.; LEHKY, T.; NISHIMURA, M.; ROBINSON, S.; MCFARLIN, D. E.; DHIB-JALBUT, S. Isolation of HTLV-II from a Patient with Chronic, Progressive Neurological Disease Clinically Indistinguishable from HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Annals of neurology**, v. 33, n. 4, p. 392–396, abr. 1993.

JIN, D.; JEANG, K. HTLV-I Tax self-association in optimal trans-activation function. v. 25, n. 2, p. 379–387, 1997.

JÕGEDA, E.-L.; AVI, R.; PAUSKAR, M.; KALLAS, E.; KARKI, T.; JARLAIS, D. Des; UUSKÜLA, A.; LUTSAR, I.; HUIK, K. Human T-Lymphotropic Virus Types 1 and 2 Are Rare Among Persons who inject drugs in Eastern Europe. **Infect Genet Evol.**, v. 43, p. 83–85, 2016.

JOHNSON, J. M.; MULLOY, J. C.; CIMINALE, V.; FULLEN, J.; NICOT, C.; FRANCHINI, G. 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 Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 16, p. 1777–1781, 2000.

JUNGER DA SILVA, G.; CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T.; SILVA, S. F. L.; TONHATI, T.; COSTA, L. F. L. **Refúgio em Números 2023**. Disponível em: <https://portaldeimigracao.mj.gov.br/images/Obmigra_2020/OBMIGRA_2023/Refúgio_em_Números/Refugio_em_Numeros_-_final.pdf>.

KALINICHENKO, S.; KOMKOV, D.; MAZUROV, D. HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. **Viruses**, v. 14, n. 1, 2022.

KALYANARAMAN, V. S.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT-GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; BLAYNEY, D.; GOLDE, D.; GALLO, R. C. A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Associated with a T-Cell Variant of Hairy Cell Leukemia. **Science, New Series**, v. 218, n. 4572, p. 571–573, 1982.

KAMI, M.; HAMAKI, T.; MIYAKOSHI, S.; MURASHIGE, N.; KANDA, Y.; TANOSAKI, R.; TAKAUE, Y.; TANIGUCHI, S.; HIRAI, H.; OZAWA, K.; KASAI, M. Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Adult T-Cell Leukaemia/Lymphoma. **British journal of haematology**, v. 120, n. 2, p. 304–309, 2003.

KAMINAGAYOSHI, T.; NAKAO, K.; YASHIKI, S.; SONODA, S.; OHBA, N.; SAKAMOTO, T. Analysis of HLA class I and class II gene polymorphisms in Japanese patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated uveitis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 13, n. 2–3, p. 199–204, 2005.

KAMOI, K. HTLV-1 in Ophthalmology. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1–12, 2020.

KAMOI, K.; MOCHIZUKI, M. HTLV-1 uveitis. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 1–4, 2012.

KAMOI, K.; WATANABE, T.; UCHIMARU, K.; OKAYAMA, A.; KATO, S.; HAMAGUCHI, I.; NANNYA, Y.; TOJO, A.; OHNO-MATSUI, K. Updates on HTLV-1 Uveitis. **Viruses**, v. 14, n. 794, p. 1–11, 2022.

KANNIAN, P.; GREEN, P. L. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): Molecular biology and oncogenesis. **Viruses**, v. 2, n. 9, p. 2037–2077, 2010.

KARIMI, G.; ZADSAR, M.; POURFATHOLLAH, A. A. Seroprevalence and Geographical Distribution of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 among Volunteer Blood Donors in Endemic Areas of Iran. **Virology journal**, v. 14, n. 1, p. 14, 2017.

KASHIMA, S.; ALCANTARA, L. C.; MASSAITI TAKAYANAGUI, O.; VALTAS CUNHA, M. A.; GALVÃO CASTRO, B.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. Distribution of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtypes in Brazil: Genetic characterization of LTR and tax region. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 953–959, 2006.

KATO, T.; IMAIZUMI, Y.; MIYAZAKI, Y. Nationwide Hospital-Based Survey of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Japan. **Viruses**, v. 14, n. 4, p. 1–8, 2022.

KENGNE, M.; TSATA, D. C. W.; NDOMGUE, T.; NWOBEGAHAY, J. M. Prevalence and risk factors of HTLV-1/2 and other blood borne infectious diseases among blood donors in yaounde central hospital, Cameroon. **Pan African Medical Journal**, v. 30, p. 1–7, 2018.

KESIC, M.; WARD, M.; SEMMES, O. J.; GREEN, P. L. Site-Specific Phosphorylation Regulates Human T-Cell Leukemia Virus Type 2 Rex Function In Vivo. **Journal of Virology**, v. 83, n. 17, p. 8859–8868, 2009.

KJERULFF, B.; HØNGE, B. L.; OLESEN, J. S.; JENSEN, M. M.; DA SILVA, Z. J.; ERIKSTRUP, C.; CHRISTIANSEN, M. Phylogeny of human T-lymphotropic virus-1 subtypes in Guinea-Bissau. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, n. 4, p. 175–180, 2018.

KLEINE NETO, W.; SANABANI, S. S.; JAMAL, L. F.; SABINO, E. C. 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 Ribeirão Preto and São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 264–270, 2009.

KOGA, Y.; IWANAGA, M.; SODA, M.; INOKUCHI, N.; SASAKI, D.; HASEGAWA, H.; YANAGIHARA, K.; YAMAGUCHI, K.; KAMIHIRA, S.; YAMADA, Y. Trends in

HTLV-1 Prevalence and Incidence of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Nagasaki, Japan. **Journal of medical virology**, v. 82, n. 4, p. 668–674, abr. 2010.

KOZLOWSKI, A. G. **PERFIL Perfil soroepidemiológico e molecular das infecções pelos vírus linfotrópicos de células T humanas 1 e 2 em grupos populacionais em Goiânia, Goiás**. 2013. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, 2013.

KOZLOWSKI, A. G.; CARNEIRO, M. A. dos S.; MATOS, M. A. D. de; TELES, S. A.; ARAÚJO, J. A. F.; OTSUKI, K.; VICENTE, A. C. P.; MARTINS, R. M. B. Prevalence and Genetic Characterisation of HTLV-1 and 2 Dual Infections in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Central-West Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 1, p. 118–121, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141955>>.

KOZLOWSKI, A. G.; MATOS, M. A. D. de; CARNEIRO, M. A. D. S.; LOPES, C. L. R.; TELES, S. A.; VICENTE, C. P.; MARTINS, R. M. B. Seroprevalence of Htlv in a Population of Hiv1-Infected Patients in Midwestern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 58, n. 1, p. 80, 2016.

LANGLOIS, M.; BOUNOU, S.; TREMBLAY, M. J.; BARBEAU, B. Infection of the Ex Vivo Tonsil Model by HTLV-1 Envelope-Pseudotyped Viruses. **Pathogens (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 2, 2023.

LE BLANC, I.; GRANGE, M. P.; DELAMARRE, L.; ROSENBERG, A. R.; BLOT, V.; PIQUE, C.; DOKHÉLAR, M. C. HTLV-1 structural proteins. **Virus Research**, v. 78, n. 1–2, p. 5–16, 2001.

LEÃO, L. H. da C.; MURARO, A. P.; PALOS, C. C.; MARTINS, M. A. C.; BORGES, F. T. Migração internacional, saúde e trabalho: Uma análise sobre os haitianos em Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 7, p. 1–7, 2017.

LEBRETON, M.; SWITZER, W. M.; DJOKO, C. F.; GILLIS, A.; JIA, H.; STURGEON, M. M.; SHANKAR, A.; ZHENG, H.; NKEUNEN, G.; TAMOUFE, U.; NANA, A.; LE, J.; DIFFO, D.; TAFON, B.; KIYANG, J.; SCHNEIDER, B. S.; BURKE, D. S.; WOLFE, N. D. A gorilla reservoir for human T-lymphotropic virus type 4. **Emerging Microbes and Infection**, v. 3, n. 1, p. e7, 2014.

LEE, T.; CHAFETS, D. M.; BUSCH, M. P.; MURPHY, E. L. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. **Journal of Clinical Virology**, v. 31, p. 275–282, 2004.

LEGRAND, N.; MCGREGOR, S.; BULL, R.; BAJIS, S.; VALENCIA, B. M.; RONNACHIT, A.; EINSIEDEL, L.; GESSAIN, A.; KALDOR, J.; MARTINELLO, M. Clinical and Public Health Implications of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 35, n. 2, p. e0007821, 2022.

LEMASSON, I.; POLAKOWSKI, N. J.; LAYBOURN, P. J.; NYBORG, J. K. Transcription Regulatory Complexes Bind the Human T-Cell Leukemia Virus 5' and 3' Long Terminal Repeats To Control Gene Expression. **Molecular and Cellular Biology**, v. 24, n. 14, p. 6117–6126, 2004.

LEMEY, P.; PYBUS, O. G.; DOOREN, S. Van; VANDAMME, A. M. A Bayesian statistical analysis of human T-cell lymphotropic virus evolutionary rates. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 5, n. 3 SPEC. ISS., p. 291–298, 2005.

LEON-PONTE, M.; DE PEREZ, G.; BIANCO, N.; HENGST, J.; DUBE, S.; LOVE, J.; POIESZ, B. J. Endemic infection with HTLV-IIIB in Venezuelan Indians: molecular characterization. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association**, v. 17, n. 5, p. 458—464, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00042560-199804150-00011>>.

LEON-PONTE, M.; NOYA, O.; BIANCO, N.; ECHEVERRÍA DE PEREZ, G. Highly Endemic Human T-Lymphotropic Virus Type II (HTLV-II) Infection in a Venezuelan Guahibo Amerindian Group. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, v. 13, n. 3, p. 281–286, 1996.

LEÓN, G.; QUIRÓS, A. M.; LÓPEZ, J. L.; HUNG, M.; DÍAZ, A. M.; GONCALVES, J.; DA COSTA, O.; HERNÁNDEZ, T.; CHIRINOS, M.; GÓMEZ, R.; LOPEZ, J. L.; HUNG, M.; DIAZ, A. M.; GONÇALVES, J.; COSTA, O. da; HERNÁNDEZ, T.; CHIRINOS, M.; GOMES, R.; LÓPEZ, J. L.; HUNG, M.; DÍAZ, A. M.; GONCALVES, J.; DA COSTA, O.; HERNÁNDEZ, T.; CHIRINOS, M.; GÓMEZ, R. Seropositividad al virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II en donantes del Banco Municipal de Sangre de Caracas y factores de riesgo asociados. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 13, n. 2–3, p. 117–123, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12744787>>.

LEWIS, M. J.; NOVOA, P.; ISHAK, R.; ISHAK, M.; SALEMI, M.; VANDAMME, A. M.; KAPLAN, M. H.; HALL, W. W. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). **Virology**, v. 271, n. 1, p. 142–154, 2000.

LI, M.; GREEN, P. L. Detection and Quantitation of HTLV-1 and HTLV-2 mRNA Species by Real-time RT-PCR. **Bone**, v. 142, p. 1–2, 2007.

LI, X.; CHEN, Y.; WU, Z.; ZHANG, N. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 infection among blood donors in mainland China: A meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 94–99, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.021>>.

LIMA, G. M. de; EUSTÁQUIO, J. M. J.; MARTINS, R. A.; JOSAHKIAN, J. A.; PEREIRA, G. de A.; MORAES-SOUZA, H.; MARTINS, P. R. J. Decline in the prevalence of HTLV-1/2 among blood donors at the Regional Blood Center of the City of

Uberaba, State of Minas Gerais, from 1995 to 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 421–424, 2010.

LIU, H. fu; VANDAMME, A. M.; KAZADI, K.; CARTON, H.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. Familial Transmission and Minimal Sequence Variability of Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) in Zaire. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 10, n. 9, p. 1135–1142, 1994.

LUZ, E.; MARQUES, M.; NETTO, E. M.; CAMPOS, L. M.; AMARAL, S.; SANTANA, I.; MARQUES, E. L.; BRITES, C. HIV, HTLV, and Hepatitis B and C Infection in Blood Donors in Bahia, Brazil from 2008 to 2017. **Viruses**, v. 14, n. 11, p. 1–16, 2022.

LYNGDOH, D. L.; SHUKLA, H.; SONKAR, A.; ANUPAM, R.; TRIPATHI, T. Portrait of the Intrinsically Disordered Side of the HTLV-1 Proteome. **ACS Omega**, v. 4, n. 6, p. 10003–10018, 2019.

MA, G.; YASUNAGA, J.; MATSUOKA, M. Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. **Retrovirology**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2016.

MACHADO, L. F. A.; FONSECA, R. R. D. S.; QUEIROZ, M. A. F.; OLIVEIRA-FILHO, A. B.; CAYRES-VALLINOTO, I. M. V.; VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, M. de O. G.; ISHAK, R. The epidemiological impact of STIs among general and vulnerable populations of the Amazon Region of Brazil: 30 years of surveillance. **Viruses**, v. 13, p. 1–25, 2021.

MACHADO, L. F. A.; VALLINOTO, A. C. R.; ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P.; ISHAK, R. Editorial: Prevention and Control of Human T Lymphotropic Viruses 1 and 2 (HTLV-1/2). **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 998431, 2022.

MAGALHAES, T.; MOTA-MIRANDA, A. C.; ALCANTARA, L. C. J.; OLAVARRIA,

V.; GALVAO-CASTRO, B.; RIOS-GRASSI, M. F. 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. **Journal of Medical Virology**, v. 80, p. 2040–2045, 2008.

MAGRI, M. C.; DE MACEDO BRIGIDO, L. F.; MORIMOTO, H. K.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Human T cell lymphotropic virus type 2a strains among HIV type 1-coinfected patients from Brazil have originated mostly from Brazilian Amerindians. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 29, n. 7, p. 1010–1018, 2013.

MAGRI, M. C.; DE MACEDO BRIGIDO, L. F.; RODRIGUES, R.; MORIMOTO, H. K.; DE PAULA FERREIRA, J. L.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Phylogenetic and similarity analysis of HTLV-1 isolates from HIV-coinfected patients from the south and southeast regions of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 28, n. 1, p. 110–114, 2012.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects. **Viruses**, v. 3, p. 1074–1090, 2011.

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

MAKSIMOVA, V.; PANFIL, A. R. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Envelope Protein: Post-Entry Roles in Viral Pathogenesis. **Viruses**, v. 14, n. 1, 2022.

MALDONADO, J. O.; CAO, S.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Distinct morphology of human T-cell leukemia virus type 1-like particles. **Viruses**, v. 8, p. 1–11, 2016.

MALIK, B.; TAYLOR, G. P. Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 6, p. 1040–1043, 2019.

MALIK, K. T. A.; EVEN, J.; KARPAS, A. 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. **Journal of General Virology**, v. 69, n. 7, p. 1695–1710, 1988.

MALTA, M. C. F. da S.; SILVA, S. M. N.; DE OLIVEIRA, M. B.; RIBEIRO, M. A.; MARTINS, M. L. Decline in Human T-Cell Lymphotropic Virus Seroprevalence in Blood Donors from Minas Gerais, Brazil over a 12-Year Period (2006-2017). **Journal of medical virology**, v. 94, n. 11, p. 5535–5542, 2022.

MANEL, N.; BATTINI, J. L.; TAYLOR, N.; SITBON, M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6016–6025, 2005.

MANEL, N.; TAYLOR, N.; KINET, S.; KIM, F. J.; SWAINSON, L.; LAVANYA, M.; BATTINI, J.; SITBON, M. HTLV envelopes and their receptor GLUT1, the ubiquitous glucose transporter: A new vision on HTLV infection? **Frontiers in Bioscience**, v. 9, p. 3218–3241, 2004.

MARGARIDA, M. C. A. **Prevalência do vírus linfotrófico de células T humanas 1 (HTLV-1) e aspectos sociocomportamentais de risco em mulheres transgêneras em Goiânia-Goiás**. 2023. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, 2023.

MÁRQUEZ, Y.; PIMENTEL, Z.; CASTILLO, S.; SANTIAGO, M.; URDANETA, J.; MARTÍNEZ, A.; ESCALONA, P. Frecuencia Del Virus Linfotrófico De Las Células T

Humanas Tipo I/i En Pacientes Que Asisten a La Unidad Programática Regional De Inmunología Clínica Del Estado Aragua, Venezuela, 2012. **Saber**, v. 28, n. 1, p. 83–89, 2016.

MARTEL, M.; GOTUZZO, E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 1–6, 2022.

MARTIN, J. L.; MALDONADO, J. O.; MUELLER, J. D.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Molecular studies of HTLV-1 replication: An update. **Viruses**, v. 8, n. 2, p. 1–22, 2016.

MARTIN, J. L.; MENDONÇA, L. M.; ANGERT, I.; MUELLER, J. D.; ZHANG, W.; MANSKYA, L. M. Disparate Contributions of Human Retrovirus Capsid Subdomains to Gag- Gag Oligomerization, Virus Morphology, and Particle Biogenesis. **Journal of Virology**, v. 91, n. 14, p. 1–21, 2017.

MARTIN, J. L.; MENDONÇA, L. M.; MARUSINEC, R.; ZUCZEK, J.; ANGERT, I.; BLOWER, R. J.; MUELLER, J. D.; PERILLA, J. R.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Critical Role of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Capsid N-Terminal Domain for Gag-Gag Interactions and Virus Particle Assembly. **Journal of Virology**, v. 92, n. 14, p. 1–17, 2018.

MARTINEZ, M. P.; SALEEM, J. Al; GREEN, P. L. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 2019.

MARTINS, R. M. B.; DO NASCIMENTO, L. B.; DOS SANTOS CARNEIRO, M. A.; TELES, S. A.; LOPES, C. L. R.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; OTSUKI, K.; VICENTE, A. C. P. HTLV-1 intrafamilial transmission through three generations in an isolated Afro-Brazilian community. **Journal of Clinical Virology**, v. 48, n. 2, p. 155–157, 2010.

MATSUOKA, M.; MESNARD, J. M. HTLV-1 bZIP factor: The key viral gene for

pathogenesis. **Retrovirology**, v. 17, n. 1, p. 4–11, 2020.

MAUCLÈRE, P.; AFONSO, P. V.; MEERTENS, L.; PLANCOULAIN, S.; CALATTINI, S.; FROMENT, A.; VAN BEVEREN, M.; DE THÉ, G.; QUINTANA-MURCI, L.; MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. HTLV-2B strains, similar to those found in several Amerindian tribes, are endemic in central African Bakola Pygmies. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 9, p. 1316–1323, 2011.

MCBRIDE, B.; SHANNON, K.; STRATHDEE, S. A.; GOLDENBERG, S. M. Structural determinants of HIV/STI prevalence, HIV/STI/sexual and reproductive health access, and condom use among immigrant sex workers globally. **AIDS**, v. 35, n. 9, p. 1461–1477, 2021. Disponível em:
<https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2021/07150/Structural_determinants_of_HIV_STI_prevalence,.14.aspx>.

MEERTENS, L.; CHEVALIER, S.; WEIL, R.; GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. A 10-amino acid domain within human T-cell leukemia virus type 1 and type 2 Tax protein sequences is responsible for their divergent subcellular distribution. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 41, p. 43307–43320, 2004.

MEISSNER, M. E.; MENDONÇA, L. M.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Polymorphic Nature of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Particle Cores as Revealed through Characterization of a Chronically Infected Cell Line. **Journal of virology**, v. 91, n. 16, p. 1–13, 2017.

MELLO, M. A. G.; DA CONCEIÇÃO, A. F.; SOUSA, S. M. B.; ALCÂNTARA, L. C.; MARIN, L. J.; REGINA DA SILVA RAIOL, M.; BOA-SORTE, N.; SANTOS, L. P. S.; DE ALMEIDA, M. da C. C.; GALVÃO, T. C.; BASTOS, R. G.; LÁZARO, N.; GALVÃO-CASTRO, B.; GADELHA, S. R. HTLV-1 in Pregnant Women from the Southern Bahia, Brazil: A Neglected Condition despite the High Prevalence. **Virology journal**, v. 11, p. 28, 2014.

MELO BANDEIRA, L.; MOREIRA PUGA, M. A.; CRODA, J.; POMPÍLIO, M. A.; AMIANTI, C.; ROCHA DE REZENDE, G.; COIMBRA MOTTA-CASTRO, A. R. Human T-lymphotropic virus-1/2 infection in Central Brazil prisons: A multicenter study. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1–9, 2022.

MENDOZA, C. de; SORIANO, V. HTLV-1 Infection is Rising Up in Spain Whereas HTLV-2 is Vanishing. **AIDS Reviews**, v. 21, p. 233–235, 2019.

MEYTES, D.; SCHOCHAT, B.; LEENADEL, H.; SIDI, Y.; CERNEY, M.; SWANSON, P.; SHAKLAI, M.; KILIM, Y.; ELGAT, M. Serological and molecular survey for HTLV-I infection in a high-risk Middle Eastern group. **The Lancet**, v. 336, n. 8730–8731, p. 1533–1535, 1990.

MILLEN, S.; THOMA-KRESS, A. K. Milk Transmission of HTLV-1 and the Need for Innovative Prevention Strategies. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 1–9, 2022.

MIOT, H. A. Sample size in clinical and experimental. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 4, p. 275–278, 2011.

MIRANDA, A. E.; ROSADAS, C.; ASSONE, T.; FERNANDO, G.; PEREIRA, M.; CARLOS, A.; VALLINOTO, R.; ISHAK, R. Strengths , Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT) Analysis of the Implementation of Public Health Policies on HTLV-1 in Brazil. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 1–11, 2022a.

MIRANDA, C.; UTSCH-GONÇALVES, D.; PIASSI, F. C. C.; LOUREIRO, P.; GOMES, I.; RIBEIRO, M. A.; DE ALMEIDA-NETO, C.; BLATYTA, P.; AMORIM, L.; GARCIA MATEOS, S. O.; MURPHY, E. L.; CUSTER, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; SABINO, E. C. Prevalence and Risk Factors for Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) in Blood Donors in Brazil-A 10-Year Study (2007-2016). **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 844265, 2022b.

MITCHELL, M. S.; TÖZSÉR, J.; PRINCLER, G.; LLOYD, P. A.; AUTH, A.; DERSE, D. Synthesis, processing, and composition of the virion-associated HTLV-1 reverse transcriptase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 7, p. 3964–3971, 2006.

MIURA, T.; FUKUNAGA, T.; IGARASHI, T.; YAMASHITA, M.; IDO, E.; FUNAHASHI, S. I.; ISHIDA, T.; WASHIO, K.; UEDA, S.; HASHIMOTO, K. I.; YOSHIDA, M.; OSAME, M.; SINGHAL, B. Sen; ZANINOVIC, V.; CARTIER, L.; SONODA, S.; TAJIMA, K.; INA, Y.; GOJOBORI, T.; HAYAMI, M. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 3, p. 1124–1127, 1994.

MIURA, T.; YAMASHITA, M.; ZANINOVIC, V.; CARTIER, L.; TAKEHISA, J.; IGARASHI, T.; IDO, E.; FUJIYOSHI, T.; SONODA, S.; TAJIMA, K.; HAYAMI, M. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. **Journal of Molecular Evolution**, v. 44, n. SUPPL. 1, p. 76–82, 1997.

MOCHIZUKI, M.; TAJIMA, K.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 78, p. 149–154, 1994.

MOHANTY, S.; HARHAJ, E. W. Mechanisms of oncogenesis by HTLV-1 tax. **Pathogens**, v. 9, n. 7, p. 1–28, 2020.

MOLES, R.; SARKIS, S.; GALLI, V.; OMSLAND, M.; PURCELL, D. F. J.; YURICK, D.; KHOURY, G.; PISE-MASISON, C. A.; FRANCHINI, G. P30 protein: A critical regulator of HTLV-1 viral latency and host immunity. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–15, 2019.

MORAIS, M. P. E. de; GATO, C. M.; MACIEL, L. A.; LALWANI, P.; COSTA, C. A.;

LALWANI, J. D. B. Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 among Blood Donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 59, p. e80, 2017.

MORIMOTO, H. K.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; MORIMOTO, A. A.; REICHE, E. M. V.; UEDA, L. T.; MATSUO, T.; STEGMANN, J. W.; REICHE, F. V. 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 Paraná, Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 21, n. 4, p. 256–262, 2005.

MORIMOTO, H. K.; MORIMOTO, A. A.; REICHE, E. M. V.; UEDA, L. T.; MATSUO, T.; REICHE, F. V.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil: Comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 49, n. 4, p. 225–230, 2007.

MOTA-MIRANDA, A. C.; ARAUJO, S. P.; DIAS, J. P.; COLIN, D. D.; KASHIMA, S.; COVAS, D. T.; TAVARES-NETO, J.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. J. Associated With Antiviral Therapy. **Journal of Medical Virology**, v. 80, p. 1966/1971, 2008.

MOTA, A. C. A.; VAN DOOREN, S.; FERNANDES, F. M. D. C.; PEREIRA, S. A.; QUEIROZ, A. T. L.; GALLAZZI, V. O.; VANDAMME, A. M.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. 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 Research and Human Retroviruses**, v. 23, n. 4, p. 503–507, 2007.

MOURA, A. A.; DE MELLO, M. J. G.; CORREIA, J. B. Prevalence of Syphilis, Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Human T-Lymphotropic Virus

Infections and Coinfections during Prenatal Screening in an Urban Northeastern Brazilian Population. **International journal of infectious diseases**, v. 39, p. 10–15, 2015.

MOWBRAY, J.; MAWSON, S.; CHAWIRA, A.; SKIDMORE, S.; BOXALL, E.; DESSELBERGER, U.; NIGHTINGALE, S. Epidemiology of human T-Cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) infections in a subpopulation of Afro-Caribbean origin in England. **Journal of Medical Virology**, v. 29, n. 4, p. 289–295, 1989.

MURPHY, E. L.; CASSAR, O.; GESSAIN, A. Estimating the number of HTLV-2 infected persons in the world. **Retrovirology**, v. 12, n. S1, p. O5, 2015. Disponível em: <<http://www.retrovirology.com/content/12/S1/O5>>.

MURPHY, E. L.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N.; HOLDING-COBHAM, M.; CRANSTON, B.; MALLEY, K.; BODNER, A. J.; ALEXANDER, S. S.; BLATTNER, W. A. Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Seroprevalence in Jamaica. I. Demographic Determinants. **American journal of epidemiology**, v. 133, n. 11, p. 1114–1124, 1991.

MURPHY, E. L.; VARNEY, K. F.; MIYASAKI, N. T.; MOORE, R. J.; UMEKUBO, J.; WATANABE, A. N.; KHAYAM-BASHI, H. Human T-lymphotropic virus type I seroprevalence among Japanese Americans. **The Western Journal of Medicine**, v. 158, n. 5, p. 480–483, 1993.

NADERI, M.; PARYAN, M.; AZADMANESH, K.; RAFATPANAH, H.; REZVAN, H. Design and development of a quantitative real time PCR assay for monitoring of HTLV-1 provirus in whole blood. **Journal of Clinical Virology**, v. 53, n. 4, p. 302–307, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.033>>.

NAM, S. H.; COPELAND, T. D.; HATANAKA, M.; OROSZLAN, S. Characterization of ribosomal frameshifting for expression of pol gene products of human T-cell leukemia

virus type I. **Journal of Virology**, v. 67, n. 1, p. 196–203, 1993.

NAM, S. H.; KIDOKORO, M.; SHIDA, H.; HATANAKA, M. Processing of gag precursor polyprotein of human T-cell leukemia virus type I by virus-encoded protease. **Journal of Virology**, v. 62, n. 10, p. 3718–3728, 1988.

NASCIMENTO, L. B.; CARNEIRO, M. A. D. S.; TELES, S. A.; LOPES, C. L. R.; REIS, N. R. D. S.; E SILVA, Á. M. D. C.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; OTSUKI, K.; VICENTE, A. C. P.; MARTINS, R. M. B. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 657–660, 2009.

NERURKAR, V. R.; SONG, K. J.; SAITOU, N.; MELLAND, R. R.; YANAGIHARA, R. 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**, p. 506–513, 1993.

NISHIJIMA, T.; SHIMADA, S.; NODA, H.; MIYAKE, K. Towards the Elimination of HTLV-1 Infection in Japan. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 15–16, 2019.

NOBRE, A. F. S.; DE SOUZA ALMEIDA, D.; FERREIRA, L. C.; FERREIRA, D. L.; JÚNIOR, E. C. S.; DE ALMEIDA VIANA, M. D. N. do S.; SILVA, I. C.; PINHEIRO, B. T.; FERRARI, S. F.; DA COSTA LINHARES, A.; ISHIKAWA, E. A.; SOUSA, R. C. M.; DE SOUSA, M. S. Low genetic diversity of the human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) in an endemic area of the Brazilian Amazon basin. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, p. 1–9, 2018.

NORMAN, F. F.; SALVADOR, F.; GULLÓN, B.; DÍAZ-MENÉNDEZ, M.; PÉREZ-AYALA, A.; RODRIGUEZ-GUARDADO, A.; GARCÍA-RODRIGUEZ, M.; HENRIQUEZ-CAMACHO, C.; GOIKOETXEA, J.; BOSCH-NICOLAU, P.; DE LA CALLE, F.; RAMOS-RINCON, J.-M.; AZNAR, M.-L.; PEÑARANDA, M.;

CALABUIG, E.; SUAREZ-GARCIA, I.; PÉREZ-MOLINA, J. A.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Frequency and Characteristics of HTLV in Migrants: Results from the +Redivi Collaborative Network in Spain. **Journal of travel medicine**, v. 29, n. 7, p. taac019, 2022.

NOSAKA, K.; MATSUOKA, M. Adult T-cell leukemia-lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects. **Cancer Science**, v. 112, n. 5, p. 1688–1694, 2021.

NOVOA, P.; OLIVEIRA, A. C. P. de; VERGARA, M. P. P.; DUARTE, A. J. da S.; CASSEB, J. 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. **Journal of Medical Virology**, v. 79, p. 182–187, 2007.

NUNES, C. L. X.; ANDRADE, T.; GALVÃO-CASTRO, B.; BASTOS, F. I.; REINGOLD, A. Assessing Risk Behaviors and Prevalence of Sexually Transmitted and Blood-Borne Infections among Female Crack Cocaine Users In Salvador--Bahia, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 561–566, 2007.

NUNES, D.; BOA-SORTE, N.; GRASSI, M. F. R.; TAYLOR, G. P.; TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-1 Is Predominantly Sexually Transmitted in Salvador, the City with the Highest HTLV-1 Prevalence in Brazil. **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0171303, 2017.

NUNES DA SILVA, A.; ALMEIDA ARAÚJO, T. H.; BOA-SORTE, N.; FARIAS, G.; GALVÃO-BARROSO, A. K.; CARVALHO, A. de; VICENTE, A. C.; GALVÃO-CASTRO, B.; RIOS GRASSI, M. F. Epidemiological and molecular evidence of intrafamilial transmission through sexual and vertical routes in Bahia, the state with the highest prevalence of HTLV-1 in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 9, p. 1–17, 2023.

O'BRIEN, S. F.; GOLDMAN, M.; SCALIA, V.; YI, Q.-L.; FAN, W.; XI, G.; DINES, I. R.; FEARON, M. A. The Epidemiology of Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II in Canadian Blood Donors. **Transfusion medicine (Oxford, England)**, v. 23, n. 5, p. 358–366, 2013.

O'BRIEN, S. F.; YI, Q.-L.; GOLDMAN, M.; GRÉGOIRE, Y.; DELAGE, G. Human T-Cell Lymphotropic Virus: A Simulation Model to Estimate Residual Risk with Universal Leucoreduction and Testing Strategies in Canada. **Vox sanguinis**, v. 113, n. 8, p. 750–759, 2018.

OHBA, N.; MATSUMOTO, M.; SAMESHIMA, M.; KABAYAMA, Y.; NAKAO, K.; UNOKI, K.; UEHARA, F.; KAWANO, K.; MARUYAMA, I.; OSAME, M. Ocular Manifestations in Patients Infected with Human T-Lymphotropic Virus Type I. **Japanese journal of ophthalmology**, v. 33, n. 1, p. 1–12, 1989.

OHTSUKI, Y.; AKAGI, T.; TAKAHASHI, K.; MIYOSHI, I. Ultrastructural Study on Type C Virus Particles in a Human Cord T-Cell Line Established by Co-Cultivation with Adult. **Archives of Virology**, v. 73, p. 1–5, 1982.

OKITA, M. T. **Prevalência dos vírus linfotrópicos de células T humanas 1 e 2 em população privada de liberdade no maior complexo prisional de Goiás**. 2021. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, 2021.

OKUMA, K.; KURAMITSU, M.; NIWA, T.; TANIGUCHI, T.; MASAKI, Y.; UEDA, G. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T - cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting : a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. **Retrovirology**, v. 17, n. 26, p. 1–12, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-020-00534-0>>.

OLIVEIRA-FILHO, A. B.; ARAÚJO, A. P. S.; SOUZA, A. P. C.; GOMES, C. M.;

SILVA-OLIVEIRA, G. C.; MARTINS, L. C.; FISCHER, B.; MACHADO, L. F. A.; VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, R.; LEMOS, J. A. R.; KUPEK, E. Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 14750, 2019.

OLIVEIRA-FILHO, A. B.; FRADE, P. C. R.; FONSECA, R. R. de S.; SAWADA, L.; MARTINS, L. C.; MACHADO, L. F. A.; VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, R.; LEMOS, J. A. R. de; FISCHER, B.; KUPEK, E. Spread of human T-lymphotropic virus 1 and 2 among relatives of people who use illicit drugs in northern Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1–11, 2022.

OLIVEIRA, S. R. de; AVELINO, M. M. Soroprevalência do vírus linfotrópico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 8, p. 467–472, 2006.

OLIVEIRA, P. D.; RIBEIRO, G. S.; ANJOS, R. O.; DIAS, M. A.; FARRE, L.; ARAÚJO, I.; BITTENCOURT, A. L. The importance of the clinical classification of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in the prognosis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 16, n. 10, p. e0010807, 2022.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Importância da infecção pelo vírus Linfotrópico-T humano tipo 1 (HTLV-1), síndromes clínicas associadas e transmissão vertical. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 1, p. 17–34, 2007.

OMS. **Human T-lymphotropic virus type 1**. Disponível em:

<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1>>. Acesso em: 5 maio. 2023.

OMSLAND, M.; SILIC-BENUSSI, M.; MOLES, R.; SARKIS, S.; PURCELL, D. F. J.; YURICK, D.; KHOURY, G.; D'AGOSTINO, D. M.; CIMINALE, V.; FRANCHINI, G. Functional properties and sequence variation of HTLV-1 p13. **Retrovirology**, v. 17, n. 1,

p. 1–12, 2020.

ONO, A.; MOCHIZUKI, M.; YAMAGUCHI, K.; MIYATA, N.; WATANABE, T.
Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: A quantitative polymerase chain reaction study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 79, n. 3, p. 270–276, 1995.

ONO, A.; MOCHIZUKI, M.; YAMAGUCHI, K.; MIYATA, N.; WATANABE, T.
Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis: Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral int. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 38, n. 3, p. 676–689, 1997.

OPAS. A resposta ao HTLV no âmbito da saúde materno-infantil. p. 1–15, 2022.

Disponível em:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57151/OPASCDEHT220022_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

PÁDUA, E.; RODÉS, B.; PÉREZ-PIÑAR, T.; SILVA, A. F.; JIMÉNEZ, V.; FERREIRA, F.; TORO, C. Molecular characterization of human T cell leukemia virus type 1 subtypes in a group of infected individuals diagnosed in Portugal and Spain. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 27, n. 3, p. 317–322, 2011.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 265–274, 2014.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 57, n. 1, p. 1–13, 2015.

PAIVA, A. M.; ASSONE, T.; HAZIOT, M. E. J.; SMID, J.; FONSECA, L. A. M.; LUIZ,

O. D. C.; DE OLIVEIRA, A. C. P.; CASSEB, J. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: Longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 8–13, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>>.

PANFIL, A. R.; MARTINEZ, M. P.; RATNERB, L.; GREEN, P. L. Human T-cell Leukemia Virus-associated Malignancy. **Curr Opin Virol.**, v. 20, p. 40–46, 2016.

PERCHER, F.; JEANNIN, P.; MARTIN-LATIL, S.; GESSAIN, A.; AFONSO, P. V.; VIDY-ROCHE, A.; CECCALDI, P. E. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. **Viruses**, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2016.

PEREIRA, F. M.; DA CONCEIÇÃO CHAGAS DE ALMEIDA, M.; SANTOS, F. L. N.; CARREIRO, R. P.; REGIS-SILVA, C. G.; GALVÃO-CASTRO, B.; GRASSI, M. F. R. Evidence of new endemic clusters of human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1–12, 2019.

PESSONI, L. L.; AQUINO, É. C. de; ALCÂNTARA, K. C. de. Prevalence and Trends in Transfusion-Transmissible Infections among Blood Donors in Brazil from 2010 to 2016. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 41, n. 4, p. 310–315, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31409582>>.

PINTO, M. T.; RODRIGUES, E. S.; MALTA, T. M.; AZEVEDO, R.; TAKAYANAGUI, O. M.; VALENTE, V. B.; UBIALI, E. M. A.; COVAS, D. T.; KASHIMA, S. HTLV-1/2 Seroprevalence and Coinfection Rate in Brazilian First-Time Blood Donors: An 11-Year Follow-Up. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 54, n. 3, p. 123–129, 2012.

PINTO, M. T.; SLAVOV, S. N.; VALENTE, V. B.; UBIALI, E. M. A.; COVAS, D. T.; KASHIMA, S. Evaluation of Human T-Lymphotropic Virus Prevalence/Co-Infection

Rates for a Four-Year Period in a Non-Metropolitan Blood Center in Southeast Brazil.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 49, n. 2, p. 232–236, 2016.

PIRON, M.; SALVADOR, F.; CABALLERO, E.; BES, M.; MOLINA, I.; SAULEDA, S. HTLV-1/2 infection in blood donors from a non-endemic area (Catalonia, Spain) between 2008 and 2017: A 10-year experience. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1975, 2022.

POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 77, n. 12 II, p. 7415–7419, 1980.

PONTES, G. S.; RIBEIRO, H. H. F.; TORO, D. M.; NETO, J. P. de M.; SOUZA, V.; DE ALMEIDA, M. E. M.; DO NASCIMENTO, V. A.; DA COSTA, C. A.; NAVECA, F. G.; SANTOS, M.; VALLINOTO, A. C. R. HTLV-2 infection in Manaus, Brazil: First description of HTLV-2c subtype in an urban area of the Western Amazon Region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1–4, 2020.

POPOVIC, M.; REITZ, M. S. J.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT-GUROFF, M.; KALYANARAMAN, V. S.; NAKAO, Y.; MIYOSHI, I.; MINOWADA, J.; YOSHIDA, M.; ITO, Y.; GALLO, R. C. The Virus of Japanese Adult T-Cell Leukaemia Is a Member of the Human T-Cell Leukaemia Virus Group. **Nature**, v. 300, n. 5887, p. 63–66, 1982.

POSADA-VERGARA, M. P.; MONTANHEIRO, P.; FUKUMORI, L. M. I.; BONASSER, F.; JOSÉ, A. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HTLV-II INFECTION IN SÃO PAULO , BRAZIL : PRESENCE OF TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS / HTLV-ASSOCIATED MYELOPATHY (TSP / HAM) SIMILE DIAGNOSIS IN HIV-1-CO-INFECTED SUBJECTS. v. 48, n. 4, p. 207–210, 2006.

PRASETYO, A. A.; DIRGAHAYU, P.; SARI, Y.; HUDIYONO; KAGEYAMA, S. Molecular epidemiology of HIV, HBV, HCV, and HTLV-1/2 in drug abuser inmates in central Javan prisons, Indonesia. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 7, n. 6, p. 453–467, 2013.

PRENDERGAST, A. J.; GOGA, A. E.; WAITT, C.; GESSAIN, A.; TAYLOR, G. P.; ROLLINS, N.; ABRAMS, E. J.; LYALL, E. H.; DE PERRE, P. Van. Transmission of CMV, HTLV-1, and HIV through breastmilk. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 3, n. 4, p. 264–273, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30024-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30024-0)>.

PROIETTI, A. B. F. C. **Cadernos Hemominas: HTLV**. Belo Horizonte: FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2015. 1–652 p.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6058–6068, 2005.

QUISPE, N. C. S.; FERIA, E. B.; SANTOS-FORTUNA, E. de los; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Confirming the Presence of HTLV-1 Infection and the Absence of HTLV-2 in Blood Donors from Arequipa, Peru. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 51, n. 1, p. 25–29, 2009.

RAFATPANAH, H.; HEDAYATI-MOGHADDAM, M. R.; FATHIMOGHADAM, F.; BIDKHORI, H. R.; SHAMSIAN, S. K.; AHMADI, S.; SOHGANDI, L.; AZARPAZHOOH, M. R.; REZAEE, S. A.; FARID, R.; BAZARBACHI, A. High Prevalence of HTLV-I Infection in Mashhad, Northeast Iran: A Population-Based Seroepidemiology Survey. **Journal of clinical virology**, v. 52, n. 3, p. 172–176, 2011.

RAMIREZ, P. H.; JIMENEZ, R. R.; SANTOVENIA, M. B.; LEYVA, L. N.; MATUTES, E.; CATOVSKY, D.; YAMAGUCHI, K.; FUKUYOSHI, Y.; NISHIMURA,

Y.; T KIYOKAWA. Very Low Seroprevalence of HTLV-I/II in Cuba: Antibodies in Blood Donors and in Hematological and Nonhematological Patients. **Vox sanguinis**, v. 61, n. 4, p. 277–278, 1991.

RAMOS, J. M.; LEÓN, R.; ANDREU, M.; DE LAS PARRAS, E. R.; RODRÍGUEZ-DÍAZ, J. C.; ESTEBAN, Á.; SAUGAR, J. M.; TORRÚS, D. Serological Study of Trypanosoma Cruzi, Strongyloides Stercoralis, HIV, Human T Cell Lymphotropic Virus (HTLV) and Syphilis Infections in Asymptomatic Latin-American Immigrants in Spain. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 7, p. 447–453, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065661>>.

RAMOS, J. M.; MILLAC, A.; TREVINO, A.; SÁNCHEZ, V.; ROBLEDANO, C.; SORIANO, V.; GUTIÉRREZ, F. Seroprevalence of HTLV infection among immigrant pregnant women in the Mediterranean coast of Spain. **Journal of Clinical Virology** jo, v. 51, p. 192–194, 2011.

RATHSAM-PINHEIRO, R. H.; BOA-SORTE, N.; FERNANDA, M.; GRASSI, R.; CURY, Ú.; TAYRINE, K.; GUIMARÃES, S.; ARAÚJO, T.; GALVÃO-CASTRO, B. Revisiting Keratoconjunctivitis sicca associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 : prevalence , clinical aspects and proviral load. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 23, n. 2, p. 95–101, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.002>>.

RATNER, L.; PHILPOTT, T.; TROWBRIDGE, D. B. Nucleotide Sequence Analysis of Isolates of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 of Diverse Geographical Origins. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 7, n. 11, p. 923–941, 1991.

REBOUÇAS, K. A. A. F.; NARICI, F. M.; SANTOS JUNIOR, M. N.; NERES, N. S. de M.; OLIVEIRA, M. V.; SOUZA, C. L. Seroprevalence of Transfusion-Transmissible Infectious Diseases at a Hemotherapy Service Located in Southwest Bahia, Brazil. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 41, n. 4, p. 324–328, 2019.

REGO, F. F. D. A.; ALCANTARA, L. C. J.; NETO, J. P. M.; MIRANDA, A. C. A. M.; PEREIRA, O. D. S.; GONÇALVES, M. D. S.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 24, n. 5, p. 673–677, 2008.

REGO, F. F. de A.; MOTA-MIRANDA, A.; DE SOUZA SANTOS, E.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L. C. Seroprevalence and Molecular Epidemiology of HTLV-1 Isolates from HIV-1 Co-Infected Women in Feira de Santana, Bahia, Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 26, n. 12, p. 1333–1339, 2010.

RENDE, F.; CAVALLARI, I.; ROMANELLI, M. G.; DIANI, E.; BERTAZZONI, U.; CIMINALE, V. Comparison of the Genetic Organization, Expression Strategies and Oncogenic Potential of HTLV-1 and HTLV-2. **Leukemia research and treatment**, v. 2012, p. 876153, 2012.

RENNER, J. D. P.; LAURINO, J. P.; MENNA-BARRETO, M.; SCHMITT, V. M. Molecular Evidence of HTLV-II Subtype B among an Urban Population Living in South Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, v. 22, n. 4, p. 301–306, 2006.

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

RICHARD, L.; MOUINGA-ONDÉMÉ, A.; BETSEM, E.; FILIPPONE, C.; NERRIENET, E.; KAZANJI, M.; GESSAIN, A. Zoonotic Transmission of Two New Strains of Human T-lymphotropic Virus Type 4 in Hunters Bitten by a Gorilla in Central Africa. v. 63, p. 800–803, 2016.

RICHARDSON, J. H.; EDWARDS, A. J.; CRUICKSHANK, J. K.; RUDGE, P.; DALGLEISH, A. G. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. **Journal of Virology**, v. 64, n. 11, p. 5682–5687, 1990.

ROBERT-GUROFF, M.; COUTINHO, R. A.; ZADELHOFF, A. W.; VYTH-DREESE, F. A.; RÜMKE, P. Prevalence of HTLV-specific antibodies in Surinam emigrants to the Netherlands. **Leukemia Research**, v. 8, n. 3, p. 501–504, 1984.

RODRIGUEZ, L.; DEWHURST, S.; SINANGIL, F.; MERINO, F.; GODOY, G.; VOLSKY, D. J. Antibodies to HTLV-III/LAV among Aboriginal Amazonian Indians in Venezuela. **Lancet**, v. 2, n. 8464, p. 1098–1100, 1985.

ROMANELLI, M. G.; DIANI, E.; BERGAMO, E.; CASOLI, C.; CIMINALE, V.; BEX, F.; BERTAZZONI, U. Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p. 1–14, 2013.

ROSA, B. L.; SILVA, T. S.; DIAS, M. A.; ARAUJO, I.; BITTENCOURT, A. L. Progression of Infective Dermatitis Associated with HTLV-1 to Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Case Report and Literature Review. **The American Journal of dermatopathology**, v. 44, n. 5, p. 368–371, 2022.

ROSADAS, C.; ASSONE, T.; YAMASHITA, M.; ADONIS, A.; PUCCIONI-SOHLER, M.; SANTOS, M.; PAIVA, A.; CASSEB, J.; OLIVEIRA, A. C. P.; TAYLOR, G. P. Health state utility values in people living with HTLV-1 and in patients with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008761, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008761>>.

ROSADAS, C.; BRITES, C.; ARAKAKI-SANCHEZ, D.; CASSEB, J.; ISHAK, R. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54,

n. suppl 1, p. e2020605, 2021a.

ROSADAS, C.; MENEZES, M. L. B.; GALVÃO-CASTRO, B.; ASSONE, T.; MIRANDA, A. E.; ARAGÓN, M. G.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; TAYLOR, G. P.; ISHAK, R. Blocking HTLV-1/2 silent transmission in Brazil: Current public health policies and proposal for additional strategies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 9, p. e0009717, 2021b.

ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P. Mother-to-child HTLV-1 transmission: Unmet research needs. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. MAY, p. 999, 2019.

ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P. HTLV-1 and Co-infections. **Frontiers in Medicine**, v. 9, n. 81, p. 1–14, 2022a.

ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P. Health inequities and HTLV-1. **Lancet Microbe**, v. 3, n. 3, p. e164, 2022b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00330-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00330-X)>.

ROSS, T. M.; MINELLA, A. C.; FANG, Z. Y.; PETTIFORD, S. M.; GREEN, P. L. Mutational analysis of human T-cell leukemia virus type 2 Tax. **Journal of Virology**, v. 71, n. 11, p. 8912–8917, 1997.

ROUCOUX, D. F.; MURPHY, E. L. The Epidemiology and Disease Outcomes of Human T-Lymphotropic Virus Type II. **AIDS reviews**, v. 6, n. 3, p. 144–154, 2004.

SAITO, M. Association between HTLV-1 genotypes and risk of HAM/TSP. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1–8, 2019.

SALEMI, M.; VAN DOOREN, S.; AUDENAERT, E.; DELAPORTE, E.; GOUBAU, P.; DESMYTER, J.; VANDAMME, A. M. Two new human T-lymphotropic virus type I

phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a gabonese, have closest relatives among African STLV-1 strains. **Virology**, v. 246, n. 2, p. 277–287, 1998.

SAMPAIO, G. C. L.; RIBEIRO, J. R.; DE ALMEIDA, C. N.; BOA-SORTE, N.; GALVÃO-CASTRO, B.; GRASSI, M. F. R.; NUNES SÁ, K.; DIAS, C. M. C. C. Human T cell lymphotropic virus type 1 global prevalence associated with the human development index: Systematic review with meta-analysis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 39, n. 4, p. 145–165, 2023.

SANTOS, E. L.; TAMEGÃO-LOPES, B.; MACHADO, L. F. A.; ISHAK, M. D. O. G.; ISHAK, R.; LEMOS, J. A. R. De; VALLINOTO, A. C. R. Molecular characterization of HTLV-1/2 among blood donors in Belém, State of Pará: first description of HTLV-2b subtype in the Amazon region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 271–276, 2009.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. de M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 2, p. 105–116, 2005.

SARKIS, S.; GALLI, V.; MOLES, R.; YURICK, D.; KHOURY, G.; PURCELL, D. F. J.; FRANCHINI, G.; PISE-MASISON, C. A. Role of HTLV-1 orf-I encoded proteins in viral transmission and persistence. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019.

SATAKE, M.; IWANAGA, M.; SAGARA, Y.; WATANABE, T.; OKUMA, K.; HAMAGUCHI, I. Incidence of Human T-Lymphotropic Virus 1 Infection in Adolescent and Adult Blood Donors in Japan: A Nationwide Retrospective Cohort Analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 11, p. 1246–1254, 2016.

SATAKE, M.; SAGARA, Y.; HAMAGUCHI, I. Lower Prevalence of Anti-HTLV-1 as Expected by Previous Models among First-Time Blood Donors in Japan. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 3, p. e28606, 2023.

SATAKE, M.; YAMAGUCHI, K.; TADOKORO, K. Current Prevalence of HTLV-1 in Japan as Determined by Screening of Blood Donors. **Journal of medical virology**, v. 84, n. 2, p. 327–335, 2012.

SCHIERHOUT, G.; MCGREGOR, S.; GESSAIN, A.; EINSIEDEL, L.; MARTINELLO, M.; KALDOR, J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 133–143, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30402-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30402-5)>.

SEGURADO, A. A. C.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C. D.; JORGE, M. L. S. G.; MARCHIORI, P. E. 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 São Paulo, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 329–333, 2002.

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

SEIKI, M.; HATTORI, S.; YOSHIDA, M. Human adult T-cell leukemia virus : Molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 79, p. 6899–6902, 1982.

SEQUEIRA-AYMAR, E.; CRUZ, A.; SERRA-BURRIEL, M.; DI LOLLO, X.; GONÇALVES, A. Q.; CAMPS-VILÀ, L.; MONCLUS-GONZALEZ, M. M.; REVUELTA-MUÑOZ, E. M.; BUSQUET-SOLÉ, N.; SARRIEGUI-DOMÍNGUEZ, S.; CASELLAS, A.; LLORCA, M. R. D.; AGUILAR-MARTÍN, C.; JACQUES-AVIÑÓ, C.;

HARGREAVES, S.; REQUENA-MENDEZ, A. Improving the detection of infectious diseases in at-risk migrants with an innovative integrated multi-infection screening digital decision support tool (IS-MiHealth) in primary care: a pilot cluster-randomized-controlled trial. **Journal of travel medicine**, v. 29, n. 7, p. taab100, 2022.

SHAMSUDDIN, M.; ARIEL, P.; ROVANE, A.; SCHWENGBER, B.; FIX, J.; PIRANI, N. Integration of Venezuelan Refugees and Migrants in Brazil. **World Bank Group**, n. March, 2021. Disponível em: <<https://www.acnur.org/portugues/wp-content/uploads/2021/05/5-pages-Integration-of-Venezuelan-Refugees-and-Migrants-in-Brazil-en.pdf>>.

SHIMOTOHNO, K.; TAKAHASHI, Y.; SHIMIZU, N.; GOJOBORI, T.; GOLDE, D. W.; CHENT, I. S. Y.; MIWA, M.; SUGIMURA, T. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: An open reading frame for the protease gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 82, p. 3101–3105, 1985.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 79, n. 3, p. 428–437, 1991.

SILVA, A. F.; ALMEIDA, C.; MARTINS, H. C.; COUTINHO, R.; LEITÃO, E.; SILVA, R.; PAIXÃO, M. T.; PÁDUA, E. 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 Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 4, p. 249–255, 2005.

SIMÕES, G. da F.; SILVA, L. C. da; OLIVEIRA, A. T. R. de; MOREIRA, E.; JÚLIA, C.; FURTADO, A. J. L. M. Sociodemographic and labor profile of Venezuelan immigration. **Conselho Nacional de Imigração**, p. 7, 2017. Disponível em: <<http://obmigra.mte.gov.br/index.php/publicacoes-obmigra>>.

SIRONI, A.; BAULOZ, C.; EMMANUEL, M. Glossary on Migration. International Migration Law, No. 34. **International Organization for Migration (IOM)**, 2019. Disponível em: <<https://publications.iom.int/books/international-migration-law-ndeg34-glossary-migration>>.

SIVERIO-LLOSA, C.; SILVA-OCAS, I.; GÁLVEZ-OLÓRTEGUI, T.; ARANA-KAIK, G. Clinical Course of HTLV-1 Infection Associated Intermediate Uveitis. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, v. 97, n. 7, p. 386–390, 2022.

SOLTANI, A.; HASHEMY, S. I.; ZAHEDI AVVAL, F.; SOLEIMANI, A.; RAFATPANAH, H.; REZAEE, S. A.; GRIFFITH, R.; MASHKANI, B. Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, p. 770–778, 2019.

SONG, K.-J.; NERURKAR, V. R.; SAITOU, N.; LAZO, A.; BLAKESLEE, J. R.; MIYOSHI, I.; YANAGIHARA, R. Genetic Analysis and Molecular Phylogeny of Simian T-Cell Lymphotropic Virus Type I: Evidence for Independent Virus Evolution in Asia and Africa. **Virology**, v. 199, p. 56–66, 1994. Disponível em: <[internal-pdf://92.111.62.32/Song 1994.pdf](internal-pdf://92.111.62.32/Song%201994.pdf)>.

SONODA, S.; LI, H. C.; TAJIMA, K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: Ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. **Cancer Science**, v. 102, n. 2, p. 295–301, 2011.

SORIANO, V.; DE MENDOZA, C. Screening for HTLV-1 infection should be expanded in Europe. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 140, p. 99–101, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.015>>.

SOUZA, M. R. de. **Políticas migratórias do Brasil. Os limites do Programa De Interiorização para indígenas Warao da Venezuela**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso - INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE ECONOMIA, SOCIEDADE E

POLÍTICA (ILAESP) - ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA E POLÍTICAS PÚBLICAS, 2019.

STUFANO, A.; JAHANTIGH, H. R.; CAGNAZZO, F.; CENTRONE, F.; LOCONSOLE, D.; CHIRONNA, M.; LOVREGLIO, P. Work-Related Human T-Lymphotropic Virus 1 and 2 (HTLV-1/2) Infection: A Systematic Review. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1753, 2021.

SUZUKI, Y.; YAMAGUCHI-KABATA, Y.; GOJOBORI, T. Nucleotide substitution rates of HIV-1. **AIDS Reviews**, v. 2, n. 1, p. 39–47, 2000.

SWITZER, W. M.; OWEN, S. M.; PIENIAZEK, D. A.; NERURKAR, V. R.; DUENAS-BARAJAS, E.; HENEINE, W.; LAL, R. B. Molecular analysis of human T-cell lymphotropic virus type II from Wayuu Indians of Colombia demonstrates two subtypes of HTLV-IIb. **Virus Genes**, v. 10, n. 2, p. 153–162, 1995.

T-CELL, A.; EINSIEDEL, L.; CASSAR, O.; BARDY, P.; KEARNEY, D.; GESSAIN, A. Virus Type 1c and. v. 19, n. 10, p. 1639–1641, 2013.

TAGAYA, Y.; MATSUOKA, M.; GALLO, R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. **F1000Research**, v. 8, p. 228, 2019.

TALARMIN, A.; VION, B.; URETA-VIDAL, A.; DU FOU, G.; MARTY, C.; KAZANJI, M. First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among Amerindians in French Guiana. **Journal of General Virology**, v. 80, n. 12, p. 3083–3088, 1999.

TAN, B. J. Y.; SUGATA, K.; REDA, O.; MATSUO, M.; UCHIYAMA, K.; MIYAZATO, P.; HAHAUT, V.; YAMAGISHI, M.; UCHIMARU, K.; SUZUKI, Y.; UENO, T.; SUZUSHIMA, H.; KATSUYA, H.; TOKUNAGA, M.; UCHIYAMA, Y.; NAKAMURA, H.; SUEOKA, E.; UTSUNOMIYA, A.; ONO, M.; SATOU, Y. HTLV-1

infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/ lymphoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 24, p. 1–18, 2021.

TANAJURA, D.; CASTRO, N.; OLIVEIRA, P.; NETO, A.; MUNIZ, A.; CARVALHO, N. B.; ORGE, G.; SANTOS, S.; GLESBY, M. J.; CARVALHO, E. M. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 61, n. 1, p. 49–56, jul. 2015.

TERADA, K.; KATAMINE, S.; EGUCHI, K.; MORIUCHI, R.; KITA, M.; SHIMADA, H.; YAMASHITA, I.; IWATA, K.; TSUJI, Y.; NAGATAKI, S. Prevalence of Serum and Salivary Antibodies to HTLV-1 in Sjögren's Syndrome. **Lancet (London, England)**, v. 344, n. 8930, p. 1116–1119, 1994.

TERADA, Y.; KAMOI, K.; KOMIZO, T.; MIYATA, K.; MOCHIZUKI, M. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 4, p. 216–223, 2017.

TORO, C.; JIMENEZ, V.; RODRIGUEZ, C.; ROMERO, J. del; RODES, B.; HOLGUIN, A.; ALVAREZ, P.; GARCIA-CAMPELLO, M.; GOMEZ-HERNANDO, C.; GUELAR, A.; SHELDON, J.; MENDOZA, C. de; SIMON, A.; SORIANO, V. Molecular and epidemiological characteristics of blood-borne virus infections among recent immigrants in Spain. **Journal of Medical Virology**, v. 78, p. 1599–1608, 2006.

TRENTIN, B.; REBEYROTTE, N.; MAMOUN, R. Z. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Reverse Transcriptase (RT) Originates from the pro and pol Open Reading Frames and Requires the Presence of RT-RNase H (RH) and RT-RH-Integrase Proteins for Its Activity . **Journal of Virology**, v. 72, n. 8, p. 6504–6510, 1998.

TREVIÑO, A.; ALCANTARA, L. C.; BENITO, R.; CABALLERO, E.; AGUILERA, A.;

RAMOS, J. M.; DE MENDOZA, C.; RODRÍGUEZ, C.; GARCÍA, J.; RODRÍGUEZ-IGLESIAS, M.; ORTIZ DE LEJARAZU, R.; ROC, L.; PARRA, P.; EIROS, J.; DEL ROMERO, J.; SORIANO, V. Molecular epidemiology and clinical features of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Spain. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 30, n. 9, p. 856–862, 2014.

TREVINO, A.; BENITO, R.; CABALLERO, E.; RAMOS, J. M.; PARRA, P.; ROC, L.; EIROS, J. M.; AGUILERA, A.; GARCÍA, J.; CIFUENTES, C.; MARCAIDA, G.; RODRÍGUEZ, C.; TRIGO, M.; ARROYO, L. A.; MENDOZA, C. de; LEJARAZU, R. O. de; SORIANO, V. HTLV infection among foreign pregnant women living in Spain. **Journal of Clinical Virology**, v. 52, p. 119–122, 2011.

TSUGANE, S.; WATANABE, S.; SUGIMURA, H.; OTSU, T.; TOBINAI, K.; SHIMOYAMA, M.; NANRI, S.; ISHII, H. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. **American Journal of Epidemiology**, v. 128, n. 6, p. 1153–1161, 1988.

TSUKASAKI, K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL)]. **Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy**, v. 43, n. 5, p. 523–527, 2016.

TSUKASAKI, K.; FUKUSHIMA, T. JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: II. Lymphoma-8. Adult T-cell leukemia–lymphoma. **International Journal of Hematology**, v. 109, n. 3, p. 249–259, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12185-018-02588-5>>.

TSUTSUMI, S.; SATO, T.; YAGISHITA, N.; YAMAUCHI, J.; ARAYA, N.; HASEGAWA, D.; NAGASAKA, M.; COLER-REILLY, A. L. G.; INOUE, E.; TAKATA, A.; YAMANO, Y. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–13, 2019.

TURCI, M.; ROMANELLI, M. G.; LORENZI, P.; RIGHI, P.; BERTAZZONI, U. Localization of human T-cell lymphotropic virus type II Tax protein is dependent upon a nuclear localization determinant in the N-terminal region. **Gene**, v. 365, n. 1- 2 SPEC. ISS., p. 119–124, 2006.

UCCELLA, I.; PETRELLI, A.; VESCIO, M. F.; DE CAROLIS, S.; FAZZIOLI, C.; PEZZOTTI, P.; REZZA, G. HIV rapid testing in the framework of an STI prevention project on a cohort of vulnerable Italians and immigrants. **AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV**, v. 29, n. 8, p. 996–1002, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2017.1281876>>.

UCHIYAMA, T.; YODOI, J.; SAGAWA, K.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H. Adult T-Cell Leukemia: Clinical and Hematologic Features of 16 Cases. **Blood**, v. 50, n. 3, p. 481–492, 1977. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/301762>>.

UMEKITA, K. Effect of HTLV-1 Infection on the Clinical Course of Patients with Rheumatoid Arthritis. **Viruses**, v. 14, n. 7, p. 1–15, 2022.

UMEKITA, K.; OKAYAMA, A. HTLV-1 Infection and Rheumatic Diseases. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1–7, 2020.

UNDESA REPORT. UN DESA International migration report 2021. **UNDESA**, 2021. Disponível em: <<https://www.un.org/development/desa/pd/content/international-migration-1>>.

UNHCR. Global trends displacement forced in 2021. **United Nations High Commissioner for Refugees**, 2022. Disponível em: <https://www.unhcr.org/unhcr-global-trends-2021-media-page.html#_ga=2.137514487.658980920.1675013689-319886997.1675013689>.

UTSUNOMIYA, A.; MIYAZAKI, Y.; TAKATSUKA, Y.; HANADA, S.; UOZUMI, K.;

YASHIKI, S.; TARA, M.; KAWANO, F.; SABURI, Y.; KIKUCHI, H.; HARA, M.; SAO, H.; MORISHIMA, Y.; KODERA, Y.; SONODA, S.; TOMONAGA, M. Improved Outcome of Adult T Cell Leukemia/Lymphoma with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 27, n. 1, p. 15–20, 2001.

VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A. C. P.; OTSUKI, K.; HALL, W. W.; ISHAK, R. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. **Human Biology**, v. 74, n. 5, p. 633–644, 2002.

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

VALLINOTO, A. C. R.; OTAKE, M. I.; SOUSA, P. V. N. R.; LOPES, F. T.; SACUENA, E. R. P.; QUEIROZ, M. A. F.; COSTA, G. L. C.; ISHAK, M. O. G.; CAYRES-VALLINOTO, I. M. V.; GUERREIRO, J. F.; ISHAK, R. Isolation of the Arawete and Asurini Indians keeps the tribes free from HTLV infection during 36 years of follow-up. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 2–5, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-019-0490-1>>.

VALLINOTO, A. C. R.; SANTANA, B. B.; DOS SANTOS, E. L.; DO ESPÍRITO SANTO, R. R.; HERMES, R. B.; SOUSA, R. C. M.; CAYRES-VALLINOTO, I.; MACHADO, L. F. A.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R. FAS -670A/G single nucleotide polymorphism may be associated with human T lymphotropic virus-1 infection and clinical evolution to TSP/HAM. **Virus Research**, v. 163, n. 1, p. 178–182, 2012.

VAN DOOREN, S.; GOTUZZO, E.; SALEMI, M.; WATTS, D.; AUDENAERT, E.; DUWE, S.; ELLERBROK, H.; GRASSMANN, R.; HAGELBERG, E.; DESMYTER, J.;

VANDAMME, A. M. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus in Latin America. **Journal of General Virology**, v. 79, n. 11, p. 2695–2708, 1998.

VAN DOOREN, S.; PYBUS, O. G.; SALEMI, M.; LIU, H. F.; GOUBAU, P.; REMONDEGUI, C.; TALARMIN, A.; GOTUZZO, E.; ALCANTARA, L. C. J.; GALVÃO-CASTRO, B.; VANDAMME, A. M. The Low Evolutionary Rate of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Confirmed by Analysis of Vertical Transmission Chains. **Molecular Biology and Evolution**, v. 21, n. 3, p. 603–611, 2004.

VAN DOOREN, S.; SALEMI, M.; VANDAMME, A. M. A.-M. Dating the Origin of the African Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-I (HTLV-I) Subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, v. 18, n. 4, p. 661–671, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003846>>.

VAN TIENEN, C.; DE SILVA, T. I.; ALCANTARA, L. C. J.; ONYANGO, C. O.; JARJU, S.; GONÇALVES, N.; VINCENT, T.; AABY, P.; WHITTLE, H.; SCHIM VAN DER LOEFF, M.; COTTEN, M. Molecular epidemiology of endemic human t-lymphotropic virus type 1 in a rural community in guinea-bissau. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, 2012.

VANDAMME, A.-M.; HALL, W. W.; LEWIS, M. J.; GOUBAU, P.; SALEMI, M. Origins of HTLV-1 in South America (letter 2). **Nature Medicine**, v. 6, n. 3, p. 232–233, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/73023>>.

VANDAMME, A.-M.; SALEMI, M.; VAN BRUSSEL, M.; LIU, H.-F.; VAN LAETHEM, K.; VAN RANST, M.; MICHELS, L.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. African Origin of Human T-Lymphotropic Virus Type 2 (HTLV-2) Supported by a Potential New HTLV-2d Subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, v. 72, n. 5, p. 4327–4340, 1998.

VERDONCK, K. Epidemiological and clinical aspects of human T-cell leukemia virus infection types 1 and 2: an introduction. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. S0740-2570, n. 19, p. 30033–4, 2019.

VERDONCK, K. Epidemiological and clinical aspects of human T-cell leukemia virus infection types 1 and 2: an introduction. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 37, n. 2, p. 79–80, 2020. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257019300334>>.

VIANA, G. M. de C.; NASCIMENTO, M. do D. S. B.; DE OLIVEIRA, R. A. S.; DOS SANTOS, A. C.; GALVÃO, C. de S.; DA SILVA, M. A. C. N. Seroprevalence of HTLV-1/2 among Blood Donors in the State of Maranhão, Brazil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 36, n. 1, p. 50–53, 2014.

VIDAL, A. U.; GESSAIN, A.; YOSHIDA, M.; MAHIEUX, R.; NISHIOKA, K.; TEKAIA, F.; ROSEN, L.; DE THÉ, G. Molecular Epidemiology of HTLV Type I in Japan: Evidence for Two Distinct Ancestral Lineages with a Particular Geographical Distribution. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 10, n. 11, p. 1557–1566, 1994.

VIEIRA, B. A.; BIDINOTTO, A. B.; DARTORA, W. J.; PEDROTTI, L. G.; DE OLIVEIRA, V. M.; WENDLAND, E. M. Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 (HTLV-1/-2) Infection in Pregnant Women in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 15367, 2021.

WALSH, K. F.; LEE, M. H.; BREJT, J. A.; REUST, M. J.; JUSTE, M. J.; HILAIRE, G.; PAPE, J. W.; KOENIG, S.; DUPNIK, K. Prevalence of HTLV-I Infection and Its Association with Tuberculosis among Patients at an Urban Clinic in Haiti. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 106, n. 5, p. 1333–1335, 2022.

WANG, T. T.; HIRONS, A.; DOERFLINGER, M.; MORRIS, K. V.; LEDGER, S.;

PURCELL, D. F. J.; KELLEHER, A. D.; AHLENSTIEL, C. L. Current State of Therapeutics for HTLV-1. **Viruses**, v. 16, n. 10, 2024.

WATTEL, E.; VARTANIAN, J. P.; PANNETIER, C.; WAIN-HOBSON, S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. **Journal of Virology**, v. 69, n. 5, p. 2863–2868, 1995.

WENDEN, C. W. de. Migration and relations international. IMISCOE Short Reader. **Oxford Handbook of the Politics of International Migration**, 2023. Disponível em: <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-31716-3>>.

WHO. Classification of tumours haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th. **World Health Organization**, v. 2, 2017. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>>.

WOLFE, N. D.; HENEINE, W.; CARR, J. K.; GARCIA, A. D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J. N.; PROSSER, A. T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F. E.; BIRX, D. L.; FOLKS, T. M.; BURKE, D. S.; SWITZER, W. M. Emergence of Unique Primate T-Lymphotropic Viruses among Central African Bushmeat Hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 22, p. 7994–7999, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911757>>.

WORLD BANK. **World Development Report 2023: Migrants, Refugees and Societies** Washington, DC. World Bank, 2023. Disponível em: <<file:///C:/Users/enfer/Downloads/WDR23 - Press Release FINAL.pdf>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health sector strategies on,**

YIN, H.; KANNIAN, P.; DISSINGER, N.; HAINES, R.; NIEWIESK, S.; GREEN, P. L. Human T-Cell Leukemia Virus Type 2 Antisense Viral Protein 2 Is Dispensable for In Vitro Immortalization but Functions To Repress Early Virus Replication In Vivo . **Journal of Virology**, v. 86, n. 16, p. 8412–8421, 2012.

YOUNIS, I.; GREEN, P. L. THE HUMAN T-CELL LEUKEMIA VIRUS REX PROTEIN. **Front Biosci.**, v. 10, n. 1, p. 431–445, 2005.

ZANELLA, L.; ISABEL DE PINA-ARAÚJO, I.; MORGADO, M. G.; VICENTE, A. C. Genome-wide analyses of HTLV-1ad strains from Cape Verde, Africa. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 9, p. 594–596, 2016.

ZANELLA, L.; OTSUKI, K.; MARIN, M. A.; BENDET, I.; VICENTE, A. C. Complete Genome Sequence of Central Africa Human T-Cell Lymphotropic Virus Subtype 1b. **Journal of Virology**, v. 86, n. 22, p. 12451–12451, 2012.

ZANELLA, L.; RIQUELME, I.; REYES, M. E.; INFANTE, F.; REYES, S.; RAMIREZ, E.; ILI, C.; BREBI, P. Genome analysis suggests HTLV-1aA introduction in Chile related to migrations of ancestral indigenous populations. **Virus Research**, v. 311, p. 198687, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198687>>.

ZANELLA, L.; RIQUELME, I.; REYES, M. E.; TAPIA, M. J.; REYES, S.; MORA, B.; VISCARRA, T.; ROA, J. C. S.; ILI, C.; BREBI, P. Phylogenetic dating analysis of HTLV-1 from Chile suggests transmissions events related to ancient migrations and contemporary expansion. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 99, p. 186–189, 2020.

ZEHENDER, G.; COLASANTE, C.; MADDALENA, C. De; BERNINI, F.; SAVASI, V.; PERSICO, T.; MERLI, S.; RIDOLFO, A.; SANTAMBROGIO, S.; MORONI, M.; GALLI, M. High prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in immigrant male-to-female transsexual sex workers with HIV-1 infection. **Journal of**

Medical Virology, v. 215, p. 207–215, 2004.

ZHANG, L. L.; WEI, J. Y.; WANG, L.; HUANG, S. Le; CHEN, J. L. Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 38, n. 8, p. 1093–1103, 2017.

ZIHLMANN, K. F.; DE ALVARENGA, A. T.; CASSEB, J. Living Invisible: HTLV-1-Infected Persons and the Lack of Care in Public Health. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 6, p. e1705, 2012.

ZUO, X.; ZHOU, R.; YANG, S.; MA, G. HTLV-1 Persistent Infection and ATLL Oncogenesis. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 1, p. e28424, 2023.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Adulto

FEN
FUNDACÃO DE
ENFERMAGEM



Ryerson
University

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS & UNIVERSIDADE RYERSON
FACULDADE DE ENFERMAGEM & ESCOLA DE ENFERMAGEM DAPHNE COCKWELL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você/Sr./Sra. está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência". Meu nome é Karlla Antonieta Amorim Caetano sou a pesquisadora responsável e minha área de atuação é epidemiologia, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, se você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence à pesquisadora responsável. Esclareço que em caso de recusa na participação você não será penalizado(a) de forma alguma. Mas se aceitar participar, as dúvidas sobre a pesquisa poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores responsáveis, via e-mail (karllacaetano@ufg.br) e, inclusive, sob forma de ligação a cobrar, através dos seguintes contatos telefônicos: (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 e (+55-62) 991215003. Ao persistirem as dúvidas sobre os seus direitos como participante desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone (62)3521-1215, e-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com ou Comitê de Ética em Pesquisa, Escritório do Vice-Presidente de Pesquisa e Inovação da Universidade Ryerson, rua Victoria, número 350, Toronto, Canadá, ON M5B 2K3. Telefone: +1-416-979-5042, e-mail: rebchair@ryerson.ca

Informações Importantes sobre a Pesquisa:

Título da pesquisa: "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência".

Pesquisadora responsável: Prof.ª Dr.ª Karlla Antonieta Amorim Caetano.

Co-pesquisadores: Dr.ª Sheila de Araújo Teles, Dr.ª Megmar Aparecida dos Santos Carneiro e Dr.ª Leonora Rezende de Pacheco (Universidade Federal de Goiás); Dr.ª Margareth Santos Zanchetta, Dr.ª Sepali Guruge e Dr.ª Joanna Anneke Rummens (Universidade Ryerson).

Contato do pesquisador principal: (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 e (+55-62) 991215003 (aceita ligações a cobrar). E-mail: karllacaetano@gmail.com

Contato do co-pesquisador líder canadense: Dra. Margareth Santos Zanchetta; 001-416-979-5000 ramal 4557. E-mail: mzanchet@ryerson.ca

Financiamento: Este estudo é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG-Brasil), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil) e Programa MITACS Globalink (Canadá).

Justificativa: Em Goiás não existe dados a respeito da condição de saúde dos migrantes estrangeiros e refugiados. A realização deste estudo irá contribuir para conhecer as características sexuais e doenças de transmissão pelo sangue e sexo e promover acesso a uma assistência de saúde de qualidade para migrantes e refugiados que vivem no estado de Goiás.

Objetivo da pesquisa: Conhecer a distribuição das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e hepatites virais, avaliar a condição de saúde, em especial a situação vacinal, uso de álcool e situações de violência, bem como, vacinar e avaliar a resposta vacinal contra hepatite B e HPV em migrantes estrangeiros e refugiados em situação de vulnerabilidade residentes em Goiás.

Desenvolvimento do estudo: Você será orientado (a) sobre a importância, objetivos, riscos e benefícios da participação neste estudo. Seu nome não será divulgado, mantendo assim seu anonimato, garantimos o sigilo de todas as informações e o direito de retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo à continuidade da pesquisa.

Você poderá ser convidado para participar de bate papo, somente você e um membro da equipe, que conversará sobre comportamentos sexuais e experiências de vida de migração. Este momento durará cerca de uma hora e deverá ser gravado para termos a oportunidade de entender melhor sua opinião. Caso você tenha sido convidado para esta conversa, por favor, gostaria de solicitar sua autorização para gravar (após escolher sua opção abaixo, assine no espaço entre parênteses):

Eu não fui convidado (a) para participar deste bate papo (_____);

Eu fui convidado (a) e autorizo a gravar nosso bate papo e permito a divulgação da minha opinião nos resultados publicados da pesquisa (_____);

Eu fui convidado (a) e NÃO autorizo a gravar nosso bate papo e portanto Não permito a publicação da minha opinião nos resultados publicados da pesquisa (_____).

Todos serão convidados para participar das próximas quatro etapas deste estudo e você ficará conosco por aproximadamente uma hora neste primeiro momento. Abaixo vou explicar estas etapas e peço que você informe sua vontade em participar de cada etapa.

Na primeira etapa, um membro da equipe de pesquisa fará algumas perguntas para você em um local reservado. Não se preocupe, pois ninguém saberá ou ouvirá o que vocês conversarão. Então, caso você aceite, vamos te fazer perguntas sobre sua vida e possíveis comportamentos, hábitos e características que podem estar relacionados com as infecções: hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus, HPV e HTLV, também perguntaremos sobre vacinas que você já recebeu desde que nasceu (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu concordo em responder o instrumento de coleta de dados, contendo estas perguntas (_____);

Eu NÃO concordo em responder o instrumento de coleta de dados, contendo estas perguntas (_____).

A segunda etapa será a coleta de sangue para a realização de alguns exames, então, pedimos autorização para coletar 10 ml de sangue, será da mesma forma que fazem nos laboratórios, e vamos realizar os testes rápidos para HIV, sífilis, hepatite B e C e testes sorológico para as infecções: hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus e HTLV (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu autorizo coletar sangue da minha veia para a realização dos testes rápidos e sorológicos acima (_____);

Eu NÃO autorizo coletar sangue da minha veia para a realização dos testes rápidos e sorológicos acima (_____).

Em relação a terceira etapa, se você já fez sexo na vida, nós pedimos a autorização para realizar uma coleta em sua boca e região íntima para verificar se você tem HPV. Se você quiser, nós podemos te ensinar, para que você próprio (a) possa fazer a coleta sem a nossa presença. Em mulheres a coleta da secreção será realizada no colo do útero, vagina ou vulva, e em homens, a coleta de secreção ocorrerá na glândula, uretra ou pênis. Tanto para homens, como para mulheres, também serão realizadas coletas de secreção nas regiões bucal e anal (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu autorizo coletar material da região genital e boca (_____);

Eu NÃO autorizo coletar material da região genital e boca (_____).

A quarta etapa, será a vacinação, nós poderemos oferecer a vacina contra hepatite B e HPV para você. Com relação a vacinação contra hepatite B, a concentração da dose da vacina será a mesma utilizada pelo Ministério da Saúde do Brasil. Assim, se você foi convidado (a) a receber a primeira dose, as outras duas doses acontecerão no período determinado pelo Programa Nacional de Imunização do Brasil (1 mês após a 1ª dose e 5 meses após a 2ª dose). Os encontros para vacinação durarão aproximadamente 15 minutos. Cerca de 30 dias após cada dose da vacina contra hepatite b, serão coletados novamente 10 ml de sangue de sua veia, para verificar se você está protegido contra hepatite B. (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu não fui convidado (a) para receber a vacina contra hepatite B (_____);

Eu fui convidado (a) e concordo em receber todas as doses da vacina contra hepatite B preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil e coletar 10 ml de sangue, após cada dose administrada da vacina, para verificar se estou protegido (a) contra hepatite B (_____);

Eu fui convidado (a) e NÃO concordo em receber a vacina contra hepatite B (_____).

A vacinação contra HPV também utilizará a mesma concentração e número de doses (duas doses, com intervalo de seis meses) utilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu não fui convidado (a) para receber a vacina contra HPV (_____);

Eu fui convidado (a) e concordo em receber todas as doses da vacina contra HPV preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (_____);

Eu fui convidado (a) e NÃO concordo em receber a vacina contra HPV (_____).

Os tubos, contendo os sangues e secreções, serão guardados em caixas térmicas e transportados para o Laboratório Multiprofissional da Faculdade de Enfermagem, onde os sangues serão separados e estocados em geladeiras com temperatura a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos, bem como as secreções genitais e bucal. Considerando a possibilidade de realizar investigações futuras para colaborar com a saúde pública do Brasil, se após a realização desses testes, ainda restar algum material (sangue ou secreção) (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Declaro ciência de que os meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras e, portanto, autorizo a guarda do material em banco de dados e/ou biobancos e biorrepositórios (_____);

Dedaro ciência de que os meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras, mas não autorizo a guarda do material em banco de dados e/ou biobancos e biorrepositórios (_____).

Riscos: Os riscos de sua participação relacionam-se à coleta de sangue, que será realizada por meio de punção da sua veia do braço, como a que você faz, quando precisa fazer outros exames laboratoriais que necessitam de sangue para sua realização e à administração das vacinas contra hepatite B e HPV, utilizando dosagem prevista pelo Ministério da Saúde. As técnicas são realizadas por um profissional capacitado, sendo asseguradas todas as medidas para prevenção de infecção no local da punção e vacina. Em alguns casos, pode ocorrer a formação de uma área arroxeadada no local da picada no braço (hematoma), o qual desaparece após alguns dias. Em relação às vacinas contra hepatite B e HPV, você receberá três doses para hepatite B e duas doses para HPV. Porém, podem ocorrer, em poucos casos, reações adversas, como dor, vermelhidão e endurecimento no local da administração da vacina, que desaparece em poucos dias. Cerca de 1 a 6% de todas as pessoas que recebem esta vacina também podem ter febre no primeiro dia e geralmente é bem tolerada. Cansaço, tontura, dor de cabeça, irritabilidade, desconforto gastrointestinal leve (1%-20%) podem estar presentes; reação de hipersensibilidade ocorre excepcionalmente (1 caso para 600.000 vacinados); a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) após vacina contra hepatite B é um evento raro, cuja relação causal é difícil de ser comprovada. Se no momento da participação do estudo, você estiver com uma doença aguda febril é contraindicado a administração das vacinas contra hepatite B e HPV, sobretudo para que seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis efeitos adversos das vacinas. Indivíduos com câncer devem vacinar preferencialmente antes do início da terapia imunossupressora. **Caso você apresente efeitos/reações adversas à vacina, por favor, entre em contato conosco, a qualquer horário, pelo número (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 ou (+55-62) 991215003 (aceita ligações a cobrar), para que possamos te encaminhar para atendimento em órgão de saúde público, referência para estas situações.** Já, as coletas nas regiões genital e oral serão superficiais, portanto raramente causará dor, um pouco de desconforto pode ocorrer e por ser uma região muito irrigada de vasos sanguíneos, talvez possa sair um pouco de sangue durante e/ou após a coleta, mas é normal e desaparecerá nos próximos dias. Todos os procedimentos realizados (coleta de sangue, secreção e a vacinação) serão realizados por profissionais capacitados que seguem todas as recomendações para que não ocorram reações adversas. Além dos desconfortos físicos, você pode se sentir incomodado em responder algumas perguntas de sua intimidade, assim, você pode escolher o local que considerar o mais privativo, mas caso deseje parar de responder as perguntas e não participar mais do estudo, por favor, fique à vontade e fale para o entrevistador, que imediatamente atenderá seu pedido sem nenhum prejuízo.

Benefícios: Seu benefício ao participar desse estudo incluem o conhecimento da epidemiologia atual das hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus, HPV e HTLV, situação que será determinante para elaboração de ações à Política Nacional de Atenção à Saúde aos Imigrantes e Refugiados no Brasil que contribuirão para melhoria da qualidade de vida desses indivíduos distantes de sua terra natal. Além desses benefícios, você receberá os resultados da testagem rápida para HIV, sífilis, hepatite B e C no momento da coleta de dados. Já, em relação aos outros testes sorológicos e análise de secreções, os resultados serão entregues posteriormente, e você será comunicado por telefone e/ou e-mail para agendamento de entrega, respeitando a confidencialidade e sua autonomia. A entrega dos resultados acontecerá na Faculdade de Enfermagem da UFG, horário comercial, mas caso deseje, você pode entrar em contato conosco, a qualquer momento, para realizar o agendamento ou saber maiores informações, seja ligando a cobrar (+55-62-991215003) ou indo até a Faculdade de Enfermagem da UFG. Se o teste sorológico for positivo para alguma das infecções, você será encaminhado para tratamento e acompanhamento imediato. Por fim, a vacinação oferecida é o único meio eficaz de prevenção da hepatite B e por meio deste projeto você, além de receber todas as doses necessárias, ainda saberá se está realmente protegido, após o exame sorológico.

Confidencialidade e período de participação: Sua participação será no período da entrevista, nos testes rápido, coletas de sangue e secreções, administração das três doses da vacina contra hepatite B, além da última coleta de sangue, para avaliar a soroproteção à hepatite B. Se você consentir em participar deste estudo, as informações obtidas serão registradas em formulário próprio e serão mantidas em maior sigilo por todo o período. Portanto, seu nome não estará nos formulários, registros ou publicações. Como mencionado anteriormente, no tópico relacionado aos riscos de se participar do estudo, você poderá se sentir constrangido ao responder perguntas íntimas. Entretanto, você tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer tempo.

Armazenamento de dados: Os dados coletados serão armazenados na forma de arquivos de áudio digital que serão mantidos por um total de 5 anos salvos no computador dos pesquisadores principais como um arquivo eletrônico protegido por senha. Para aqueles que autorizaram o armazenamento do material biológico, este será armazenado por 10 anos no Laboratório Multiusuário de Pesquisa Clínica (LAMPEC) da Faculdade de Enfermagem/UFG e então, o armazenamento poderá ser renovado mediante autorização ao CEP da UFG ou o material biológico será descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa.

Ressarcimento de despesas: Você não terá custo ao participar deste estudo, como também não receberá pagamento ou qualquer gratificação financeira.

Indenização por danos: Caso se sinta prejudicado, você pode registrar uma reclamação junto aos órgãos competentes, a qual será concedida, por determinação legal, se for comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa. Ao concordar em participar deste estudo, você não está desistindo ou renunciando a qualquer direito legal, no caso de ser prejudicado durante os procedimentos de coleta de dados.

Este estudo foi revisado e aprovado pela Universidade Federal de Goiás; Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa Número do Parecer: 3.243.845 e Certificado do Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Ryerson REB 2019-166.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, inscrito(a) sob o RG/CPF/Passaporte _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo intitulado "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência". Informo ter mais de 18 anos de idade, e destaco que minha participação nesta pesquisa é de caráter voluntário. Fui, ainda, devidamente informado(a) e esclarecido(a), pelo pesquisador(a) responsável _____, sobre a pesquisa, os procedimentos e métodos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação no estudo. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro, portanto, que concordo com a minha participação no projeto de pesquisa acima descrito.

Local e data

Assinatura por extenso do(a) participante

Assinatura por extenso do(a) pesquisador(a) responsável



Assinatura Dactiloscópica:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pais/responsáveis de crianças e adolescentes



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS FACULDADE DE ENFERMAGEM

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Prezado Senhor(a),

Este é um convite especial para seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal para participar voluntariamente de uma pesquisa intitulada "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência". Meu nome é Karlla Antonieta Amorim Caetano, sou professora da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás e pesquisadora responsável legal. Minha área de atuação é epidemiologia, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, se você autorizar a participação do seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal neste estudo, assinie ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence à pesquisadora responsável. Esclareço que em caso de recusa na participação você ou seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal não serão penalizados(as) de forma alguma. Mas se permitir a participação do seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal, as dúvidas sobre a pesquisa poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores responsáveis, via e-mail (karllacaetano@ufg.br) e, inclusive, sob forma de ligação a cobrar, através dos seguintes contatos telefônicos: (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 e (+55-62) 991215003. Ao persistirem as dúvidas sobre os direitos do seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal como participante desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone (62)3521-1215, e-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com

Informações importantes sobre a Pesquisa:

Título da pesquisa: "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência".

Pesquisadora responsável: Prof.ª Dr.ª Karlla Antonieta Amorim Caetano.

Co-pesquisadores: Dr.ª Sheila de Araújo Teles, Dr.ª Megmar Aparecida dos Santos Carneiro e Dr.ª Leonora Rezende de Pacheco.

Contato do pesquisador principal: (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 e (+55-62) 991215003 (aceita ligações a cobrar).
E-mail: karllacaetano@gmail.com

Financiamento: Este estudo é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG-Brasil) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil).

Justificativa: Em Goiás não existe dados a respeito da condição de saúde dos migrantes estrangeiros e refugiados. A realização deste estudo irá contribuir para conhecer as características sexuais e doenças de transmissão pelo sangue e sexo e promover acesso a uma assistência de saúde de qualidade para migrantes e refugiados que vivem no estado de Goiás.

Objetivo da pesquisa: Conhecer a distribuição das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e hepatites virais, avaliar a condição de saúde, em especial a situação vacinal, uso de álcool e situações de violência, bem como, vacinar e avaliar a resposta vacinal contra hepatite B e HPV em migrantes estrangeiros e refugiados em situação de vulnerabilidade residentes em Goiás

Desenvolvimento do estudo: Seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal será orientado (a) sobre a importância, objetivos, riscos e benefícios da participação neste estudo. O nome do seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal não será divulgado, mantendo assim seu anonimato. Seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal terá garantia de sigilo e direito de retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo à continuidade da pesquisa.

A participação será em quatro etapas, por um período aproximado de 1 hora no primeiro encontro, no qual conversaremos com seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal sobre o tema em questão e cerca de 15 min para os próximos encontros, onde realizaremos a vacinação contra hepatite B e HPV e/ou coleta de sangue para avaliação da resposta vacinal. Abaixo vou explicar estas etapas e peço que você informe sua vontade da participação do seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal em participar de cada etapa. Para todas as etapas, caso seu filho (a) ou pessoa que é responsável tiver menos de 12 anos de idade, todas as etapas só serão realizadas com você presente. Agora, se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal se tiver 12 anos de idade ou mais, ele poderá optar por participar das etapas sozinho e terá toda autonomia em não compartilhar as informações com você.

Na primeira etapa, um membro da equipe de pesquisa fará algumas perguntas para seu filho (a) ou pessoa que você é responsável legal em um local reservado. Não se preocupe, pois ninguém saberá ou ouvirá o que conversarão. Então, caso você aceite, vamos te fazer perguntas sobre a vida e possíveis comportamentos, hábitos e características do seu filho (a) ou pessoa que é responsá-

vel legal que podem estar relacionados com as infecções: hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus, HPV e HTLV, também perguntaremos sobre vacinas que seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal já recebeu desde que nasceu (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu concordo que meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal responda o instrumento de coleta de dados, contendo estas perguntas (_____);

Eu NÃO concordo que meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal responda o instrumento de coleta de dados, contendo estas perguntas (_____).

A segunda etapa será a coleta de sangue para a realização de alguns exames, então, pedimos autorização para coletar 10 ml de sangue por veia periférica de seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal, para realizar os testes rápidos para HIV, sífilis, hepatite B e C e testes sorológico para as infecções: hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus e HTLV (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu autorizo coletar sangue da veia do meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal para a realização dos testes rápidos e sorológicos acima (_____);

Eu NÃO autorizo coletar sangue da veia do meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal para a realização dos testes rápidos e sorológicos acima (_____).

Em relação a terceira etapa, se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal já fez sexo na vida, nós pedimos a autorização para realizar uma coleta na boca e região íntima do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal para verificar se tem HPV. Se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal quiser, nós podemos ensinar, para que ele próprio (a) possa fazer a coleta sem a nossa presença. Em mulheres a coleta da secreção será realizada no colo do útero, vagina ou vulva, e em homens, a coleta de secreção ocorrerá na glande, uretra ou pênis. Tanto para homens, como para mulheres, também serão realizadas coletas de secreção nas regiões bucal e anal (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Eu autorizo coletar material da região genital e boca do meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal (_____);

Eu NÃO autorizo coletar material da região genital e boca do meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal (_____).

A quarta etapa, será a vacinação, nós poderemos oferecer a vacina contra hepatite B e HPV para seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal. Com relação a vacinação contra hepatite B, a concentração da dose da vacina será a convencional utilizada pelo Ministério da Saúde do Brasil. Assim, se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal foi convidado (a) a receber a primeira dose, as outras duas doses acontecerão no período determinado pelo Programa Nacional de Imunização do Brasil (1 mês após a 1ª dose e 5 meses após a 2ª dose). Os encontros para vacinação durarão aproximadamente 15 minutos. Cerca de 30 dias após cada dose da vacina contra hepatite b, serão coletados novamente 10 ml de sangue por veia periférica, para verificar se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal está protegido contra hepatite B (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal NÃO foi convidado (a) para receber a vacina contra hepatite B (_____);

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal foi convidado (a) e concordo que ele receba todas as doses da vacina contra hepatite B preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil e que colete do meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal 10 ml de sangue, após cada dose administrada da vacina, para verificar se está protegido (a) contra hepatite B (_____);

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal foi convidado (a) e NÃO concordo que ele receba a vacina contra hepatite B (_____).

A vacinação contra HPV também utilizará a concentração convencional e número de doses (duas doses, com intervalo de seis meses) utilizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal NÃO foi convidado (a) para receber a vacina contra HPV (_____);

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal foi convidado (a) e concordo que ele receba todas as doses da vacina contra HPV preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (_____);

Meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal foi convidado (a) e NÃO concordo que ele receba a vacina contra HPV (_____).

Os tubos, contendo os sangues e secreções, serão guardados em caixas térmicas e transportados para o Laboratório Multiprofissional da Faculdade de Enfermagem, onde os sangues serão separados e estocados em geladeiras com temperatura a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos, bem como as secreções genitais e bucal. Considerando a possibilidade de realizar investigações futuras para colaborar com a saúde pública do Brasil, se após a realização desses testes, ainda restar algum material (sangue ou secreção) de seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal) (após escolher sua opção abaixo, assinie no espaço entre parênteses):

Declaro ciência de que os dados coletados de meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal podem ser relevantes em pesquisas futuras e, portanto, autorizo a guarda do material em banco de dados e/ou biobancos e biorrepositórios (_____);

Declaro ciência de que os dados coletados de meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal podem ser relevantes em pesquisas futuras, mas NÃO autorizo a guarda do material em banco de dados e/ou biobancos e biorrepositórios (_____).

Riscos: Os riscos da participação de seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal relacionam-se à coleta de sangue, que será realizada por meio de punção da veia do braço, como a que você ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal faz quando precisa fazer outros exames laboratoriais que necessitam de sangue para sua realização e à administração das vacinas contra hepatite B e HPV, utilizando dosagem prevista pelo Ministério da Saúde. As técnicas são realizadas por um profissional capacitado, sendo asseguradas todas as medidas para prevenção de infecção no local da punção e vacina. Em alguns casos, pode ocorrer a formação de uma área arroxada no local da picada no braço (hematoma), o qual desaparece após alguns dias. Em relação à vacina contra hepatite B, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal receberá três doses e em relação à vacina contra HPV, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal receberá duas doses. Porém, podem ocorrer, em poucos casos, reações adversas, como dor, vermelhidão e endurecimento no local da administração da vacina, que desaparece em poucos dias. Cerca de 1 a 6% de todas as pessoas que recebem esta vacina também podem ter febre no primeiro dia e geralmente é bem tolerada. Cansaço, tontura, dor de cabeça, irritabilidade, desconforto gastrointestinal leve (1%-20%) podem estar presentes; reação de hipersensibilidade ocorre excepcionalmente (1 caso para 600.000 vacinados); a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) após vacina contra hepatite B é um evento raro, cuja relação causal é difícil de ser comprovada. Se no momento da participação do estudo, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal estiver com uma doença aguda febril é contraindicado a administração das vacinas contra hepatite B e HPV, sobretudo para que estes sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis efeitos adversos das vacinas. Indivíduos com câncer devem vacinar preferencialmente antes do início da terapia imunossupressora. Caso seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal apresente efeitos/reações adversas às vacinas, por favor, entre em contato conosco, a qualquer horário, pelo número (+55-62) 3209-6280 Ramal: 208 ou (+55-62) 991215003 (aceita ligações a cobrar), para que possamos encaminhar seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal para atendimento em órgão de saúde público, referência para estas situações. Já, as coletas nas regiões genital e oral serão superficiais, portanto raramente causará dor, um pouco de desconforto pode ocorrer e por ser uma região muito irrigada de vasos sanguíneos, talvez possa sair um pouco de sangue durante e/ou após a coleta, mas é normal e desaparecerá nos próximos dias. Todos os procedimentos realizados (coleta de sangue, secreção e a vacinação) serão realizados por profissionais capacitados que seguem todas as recomendações para que não ocorram reações adversas. Além dos desconfortos físicos, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal pode sentir incomodado em responder algumas perguntas íntimas, assim, você ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal pode escolher o local que considerar o mais privativo, neste caso aconselhamos que a entrevista seja feita somente entre o entrevistador e o participante para maior liberdade de expressão da criança ou adolescente, mas caso você deseje participar, sua presença será bem-vinda. É importante mencionar que caso a criança ou adolescente manifeste a vontade de parar a entrevista e não participar mais do estudo, o entrevistador, após a solicitação, imediatamente atenderá o pedido, sem nenhum prejuízo. Se o desejo de interromper a entrevista for seu, por favor, informe para o entrevistador, que agirá da mesma forma, ou seja, imediatamente interromperá as perguntas, sem nenhum prejuízo.

Benefícios: Com a participação do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal neste estudo permitirá o conhecimento da distribuição atual das hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvírus, HPV e HTLV, situação que será determinante para elaboração de ações à Política Nacional de Atenção à Saúde aos Imigrantes e Refugiados no Brasil, que contribuirão para melhoria da qualidade de vida desses indivíduos distantes de sua terra natal, em especial para crianças e adolescente. Além desses benefícios, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal receberá os resultados da testagem rápida para HIV, sífilis, hepatite B e C no momento da coleta de dados. Já, em relação aos outros testes sorológicos e análise de secreções, os resultados serão entregues posteriormente, e você será comunicado por telefone e/ou e-mail para agendamento de entrega, respeitando a confidencialidade e autonomia do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal. A entrega dos resultados acontecerá na Faculdade de Enfermagem da UFG, horário comercial, mas caso deseje, você pode entrar em contato conosco, a qualquer momento, para realizar o agendamento ou saber maiores informações, seja ligando a cobrar (+55-62-991215003) ou indo até a Faculdade de Enfermagem da UFG. Se o teste sorológico do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal for positivo para alguma das infecções, seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal será encaminhado para tratamento e acompanhamento imediato. É importante informar que se seu filho (a) ou pessoa que é responsável tiver menos de 12 anos de idade, a realização dos exames e a entrega dos resultados só serão possíveis com você presente. Agora, se seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal se tiver 12 anos de idade ou mais, ele poderá optar por receber o resultado sozinho e terá toda autonomia em não compartilhar os resultados dos exames com você. Essa condição só será possível, se um membro da equipe de pesquisa informar que seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal possui condições físicas, psíquicas e emocionais para receber o resultado do exame. Por fim, a vacinação oferecida é o único meio eficaz de prevenção da hepatite B e por meio deste projeto seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal, além de receber todas as doses necessárias, ainda saberá se está realmente protegido, após o exame sorológico.

Confidencialidade e período de participação: A participação do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal será no período da entrevista, nos testes rápido, coletas de sangue e secreções, administração das três doses da vacina contra hepatite B, além da última coleta de sangue, para avaliar a soroproteção à hepatite B. Se você autorizar seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal participar deste estudo, as informações obtidas serão registradas em formulário próprio e serão mantidas em maior sigilo por todo o período. Portanto, o nome do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal não estará nos formulários, registros ou publicações. Como mencionado anteriormente, no tópico relacionado aos riscos de se participar do estudo, você e/ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal poderão sentir constrangidos ao ver e/ou responder perguntas íntimas. Entretanto, você e/ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer tempo.

Armazenamento de dados: Se você autorizou o armazenamento do material biológico do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal, o material biológico será armazenado por 10 anos no Laboratório Multiusuário de Pesquisa Clínica (LAMPEC) da

Faculdade de Enfermagem/UFG e então, o armazenamento poderá ser renovado mediante autorização ao CEP da UFG ou o material biológico será descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa.

Ressarcimento de despesas: Você e seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal não terão custos ao participar deste estudo, como também não receberão pagamento ou qualquer gratificação financeira.

Indenização por danos: Caso você ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal se sintam prejudicados, você pode registrar uma reclamação junto aos órgãos competentes, a qual será concedida indenização, por determinação legal, se for comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da participação do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal nesta pesquisa. Ao autorizar a participação do seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal deste estudo, você e/ou seu filho (a) ou pessoa que é responsável legal não estão desistindo ou renunciando a qualquer direito legal, no caso de ser prejudicado durante os procedimentos de coleta de dados.

Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás - Número do Parecer: 3.243.845.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

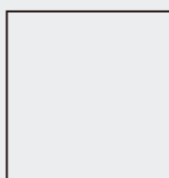
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu _____, RG/CPF/Passaporte: _____, abaixo assinado, autorizo a participação livre e espontânea de meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal _____ para o estudo intitulado "População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência", sob a responsabilidade da Profa. Dra. Karlla Antonieta Amorim Caetano, como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação de meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/ tratamento de meu filho (a) ou pessoa que sou responsável legal.

Local e data

Assinatura por extenso do(a) participante

Assinatura por extenso do(a) pesquisador(a) responsável



Assinatura Dactiloscópica:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Apêndice 3 – Instrumento de coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS FACULDADE DE ENFERMAGEM

PROJETO: POPULAÇÃO MIGRANTE E REFUGIADA

ID: _____

DATA: ____/____/____

As perguntas que farei a você são **EXTREMAMENTE SIGILOSAS**, não existe a menor possibilidade de você ser identificado. As suas respostas ajudarão a entender melhor as condições de saúde.

SEÇÃO I- DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
1 - Sexo (1) Masculino (2) Feminino	[sex]
2 - Data de Nascimento: ____/____/____ 3 - Idade: ____ anos	[anos]
4 - País de nascimento: _____	[nas]
5 - Você tem mais de uma Nacionalidade? (1) Não (2) Sim Se sim, Quais são? _____	[maisnas]
6 - País de procedência: _____	[proce]
7 - Mês e ano de sua chegada ao Brasil: _____	[chegou]
8 - Cidade atual: _____	[cidade]
9 - Bairro atual: _____	[bairro]
10 - Qual é a sua situação no Brasil? (1) Imigrante (2) Refugiado (3) Apátrida	[situa]
11 - Que tipo de visto você tem para permanecer no Brasil? (1) visto de acolhimento humanitário (2) autorização de permanência (3) visto de trabalho (4) visto temporário (5) visto de estudante (6) refugiado (7) aguardando processo (8) Outro: Qual? _____	[visto]
12 - Qual é a situação da sua moradia? (1) Casa própria (2) Casa Alugada (3) Casa de Familiares (4) Casa de amigos (5) Barraca/Lona (6) Pensão (7) Local de trabalho (8) Sem abrigo (9) Outros: Qual? _____	[mora]

13 - Quantas pessoas moram com você? _____	[nmora]																																																
14 - Em relação a sua cor/raça (IBGE) como você se auto-define? (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (oriental) (4) Parda (5) Indígena	[cor]																																																
15 - Qual é o seu estado civil? (1) Solteira (o) (2) Casada (o) (3) Mora junto (4) Viúva (o) (5) Separada (o)	[civil]																																																
16 - Quantos anos você estudou? _____	[anosstud]																																																
17 - Qual é a sua religião? () sem religião () católico () evangélico () espírita () muçulmano () outros: quais? _____	[rel]																																																
18 - Quantos filhos você tem? _____	[filhos]																																																
19 - Qual/Quais idiomas você fala/ escreve? Marque quantas forem necessárias.	[idioma]																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Idioma</th> <th>Fala</th> <th>Não Fala</th> <th>Compreende</th> <th>Não compreende</th> <th>Escreve</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Português</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Francês</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Espanhol</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inglês</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Criolo (Francês)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Árabe</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Outro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Idioma	Fala	Não Fala	Compreende	Não compreende	Escreve	Português						Francês						Espanhol						Inglês						Criolo (Francês)						Árabe						Outro						
Idioma	Fala	Não Fala	Compreende	Não compreende	Escreve																																												
Português																																																	
Francês																																																	
Espanhol																																																	
Inglês																																																	
Criolo (Francês)																																																	
Árabe																																																	
Outro																																																	
20 - Onde e com quem aprendeu o português falado? _____	[aprenport]																																																
21 - Qual língua vocês conversam com maior frequência na sua casa? _____	[falahab]																																																
22 - Qual é a sua situação profissional hoje? (1) Contrato permanente (2) contrato temporário (3) trabalha por conta própria (4) faz trabalhos ocasionais (5) desempregado (6) outros: Quais? _____	[situprofs]																																																
23 - Qual é a sua profissão atual? _____	[profshj]																																																
24 - Qual é a sua renda atual? _____	[renda]																																																
25 - Quantas pessoas dependem desta renda? _____	[deprenda]																																																
26 - Alguma pessoa depende dessa renda em outro País? (1) Não (2) Sim Se sim, quantas pessoas dependem dessa renda fora do País? _____	[rendapaís]																																																
SEÇÃO II- HISTÓRIA DE IMIGRAÇÃO																																																	
27 - Considerando os últimos 10 anos, quais foram as Cidades / Países onde você morou, e o tempo de permanência em cada uma?	[10anos]																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>País</th> <th>Cidade/ Estado</th> <th>Permanência (meses)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	País	Cidade/ Estado	Permanência (meses)																																														
País	Cidade/ Estado	Permanência (meses)																																															

<p>28 - Qual era a sua situação profissional no País de origem? (1) Empregado (2) Desempregado (3) Estudante (4) Aposentado (5) Nunca trabalhou (6) Serviços domésticos (7) Outro: Quais? _____</p>	[situprofs]
<p>29 - Qual era a sua profissão no seu País de origem? _____</p>	[profspais]
<p>30 - Qual é a principal razão que o levou sair do seu país de origem? (1) Procura por melhores condições de vida (2) Estudos (3) Política (4) Guerra (5) Terrorismo (6) Crime (7) Violência interpessoal ou doméstica (8) Desastres (9) Outros: Quais? _____</p>	[saiupq]
<p>31 - Qual/Quais as razões e escolha pela vinda para o Brasil? (1) Ter família/amigos (2) Trabalho (3) Gostar do Brasil (4) Oportunidades de acolhimento (5) Liberdade religiosa (6) Liberdade política (7) Respeito aos direitos humanos (8) outros: Quais? _____</p>	[brasil]
<p>32 - Quando veio para o Brasil, você veio acompanhado por quem? (1) Sozinho (2) Conjuge (3) Filhos (4) Pais (5) Amigos (6) Outros: Quem? _____</p>	[quembras]
<p>33 - Você pensa em voltar para seu País de origem? (1) Não (2) Sim (3) não sabe</p>	[voltar]
<p>34 - Você recebe ou recebeu ajuda desde que chegou ao Brasil? (1) sim (2) não Se sim, de quem? (1) Familiar (2) Amigo (3) Conhecido (4) Associação de imigrantes (5) Organização de solidariedade social (6) Associações ligadas a igreja (7) Governo (8) outros: Quem? _____</p>	[ajuda] [ajuquem]
<p>35 - Quais são as principais dificuldades na adaptação na sociedade brasileira? Marque quantas alternativas forem necessárias. (1) Sem dificuldades (2) Dificuldades com a língua portuguesa (3) Dificuldades em achar emprego (4) Dificuldades com a legalização (5) Dificuldade com empregador (6) Dificuldade de adaptação ao trabalho (7) Dificuldade de adaptação ao clima (8) Dificuldade de adaptação a comida (9) Dificuldade de adaptação a cultura (10) Preconceito de raça/etnia/cor (11) Preconceito de orientação sexual/identidade de gênero (12) Preconceito de religião (13) Dificuldade de ter acesso aos serviços de saúde (14) outros: Quais? _____</p>	[difícil]

<p>36 - Quando você precisa de serviço de saúde, qual deles você utiliza? (1) Público (2) Privado</p>	[procsaud]
<p>37 - Se você utiliza o serviço público, quais unidades de saúde você já utilizou aqui no Brasil? (1) maternidade (2) unidade básica de saúde (postinho de saúde) (3) urgência e emergência (4) outros: Quais? _____</p>	[unidadesaude]
<p>38 - Em sua opinião, quais os principais obstáculos com os quais você se deparou nos serviços públicos no Brasil? (1) tempo de espera (2) qualidade dos serviços (3) dificuldade de comunicação (4) discriminação (5) dificuldade de acesso (6) outros: Quais? _____</p>	[obsta]
SEÇÃO III – HISTÓRIA DE SAÚDE	
<p>39 - Você tem alguma doença? (1) Não (2) Sim Se sim, quais doenças? _____</p>	[doença]
<p>40 - Você já teve hepatite? (1) Não (2) Sim (3) não sabe</p>	[hepato]
<p>41 - Você já teve caso de hepatite na família/ companheira (o)? (1) Não (2) Sim (3) não sabe</p>	[hepfami]
<p>42 - Você já compartilhou objetos pessoais? (1) Não (2) Sim Se sim, quais? (1) Lâmina/navalha (2) Alicata (3) Escova de dente; (4) Outros: Qual? _____</p>	[compart]
<p>43 - Você já recebeu transfusão sanguínea? (1) Não (2) Sim (3) Não sabe Se sim, em qual ano: _____, em qual país: _____ Se sim, em qual ano: _____, em qual país: _____</p>	[sangue] [anosangue] [paissangue]
<p>44 - Você já foi submetido a alguma cirurgia? (1) Não (2) Sim (3) Não se lembra</p>	[cirurg]
<p>45 - Você tem alguma tatuagem no corpo? (1) Não (2) Sim Se sim, com quem você fez a tatuagem? (1) Com tatuador profissional; (2) Por um(a) amigo(a)/conhecido(a); (3) Não me lembro</p>	[tattoo] [quemtattoo]
<p>46 - Você tem algum piercing no corpo? (1) Não (2) Sim Se sim, com quem você colocou o piercing? (1) Eu mesmo; (2) Um(a) amigo(a)/conhecido(a); (3) Quem me vendeu; (4) um profissional</p>	[pierc] [quempierc]

<p>47 - Você já consumiu álcool na vida? (1) Não (2) Sim</p>	[alkool]										
<p>UMA DOSE-PADRÃO DE ÁLCOOL EQUIVALE A:</p> <p>Volume e tipo de bebida:</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>40ml</td> <td>85ml</td> <td>140ml</td> <td>340ml</td> <td>600ml</td> </tr> <tr> <td>de pinga, uísque ou vodka</td> <td>de vinho do Porto, vermute ou licores</td> <td>de vinho de mesa</td> <td>1 lata de cerveja ou chope</td> <td>1 garrafa de cerveja contém quase duas doses</td> </tr> </table>		40ml	85ml	140ml	340ml	600ml	de pinga, uísque ou vodka	de vinho do Porto, vermute ou licores	de vinho de mesa	1 lata de cerveja ou chope	1 garrafa de cerveja contém quase duas doses
40ml	85ml	140ml	340ml	600ml							
de pinga, uísque ou vodka	de vinho do Porto, vermute ou licores	de vinho de mesa	1 lata de cerveja ou chope	1 garrafa de cerveja contém quase duas doses							
<p>48 - Com que frequência você toma bebidas alcoólicas? (0) Nunca (1) Mensalmente ou menos (2) De 2 a 4 vezes por mês (3) De 2 a 4 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana</p>	[audit1]										
<p>49 - Nas ocasiões em que bebe, quantas doses você consome tipicamente ao beber? (0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7, 8 ou 9 (4) 10 ou mais</p>	[audit2]										
<p>50 - Com que frequência você toma seis ou mais doses de uma vez? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit3]										
<p>51 - Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit4]										
<p>52 - Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você não conseguiu fazer o que esperava por conta do uso do álcool? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit5]										
<p>53 - Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você precisou beber pela manhã para se sentir bem ao longo do dia, após ter bebido no dia anterior? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit6]										
<p>54 - Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit7]										

<p>55-Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido a bebida?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias</p>	[audit8]
<p>56- Alguma vez na vida você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido?</p> <p>(0) Não (1) Sim, mas não nos últimos 12 meses (2) Sim, nos últimos 12 meses</p>	[audit9]
<p>57- Alguma vez na vida algum parente, amigo, médico ou outro profissional da saúde já se preocupou com o fato de você beber ou já sugeriu que você parasse com o uso do álcool?</p> <p>(0) Não (1) Sim, mas não nos últimos 12 meses (2) Sim, nos últimos 12 meses</p>	[audit10]
<p>58 - Você já usou drogas ilícitas/proibidas na vida?</p> <p>(1) Não (2) Sim Se sim, qual tipo? (1) maconha (2) cocaína (3) droga injetável (4) crack (5) heroína (6) outras: Quais? _____</p>	[droga] [qualdroga]
<p>59 - Nos últimos 12 meses você usou drogas ilícitas/proibidas?</p> <p>(1) Não (2) Sim Se sim, qual tipo? (1) maconha (2) cocaína (3) droga injetável (4) crack (5) heroína (6) outras: Quais? _____</p>	[12droga] [12drogaqua]
<p>60 - Você já tentou o suicídio alguma vez na vida?</p> <p>(1) Não (2) Sim Se sim, foi antes de chegar ao Brasil? (1) Não (2) Sim</p>	[suicídio] [suicidiobras]
<p>61 - Após sua chegada ao Brasil, você já foi vítima de violência (sexual, física, psicológica, negligência/abandono, patrimonial)</p> <p>(1) Não (2) Sim Se sim, qual (is) o(s) tipo (s) de violência você vivenciou (marque quantas alternativas forem informadas)? (1) sexual (2) física (3) psicológica (4) negligência/abandono (5) patrimonial (6) outras: Quais? _____</p>	[violencia] [tipviolencia]
SEÇÃO IV- CARACTERÍSTICAS SEXUAIS	
<p>63 - Você já teve relação sexual?</p> <p>(1) Não (2) Sim</p>	[sexarca]
<p>64 - Com que idade você teve a primeira relação sexual? _____</p>	[idsexarca]
<p>65 - Alguma vez na vida você foi forçada (o) a ter relação sexual?</p> <p>(1) Não (2) Sim</p>	[forcasex]
<p>66 - Você já trabalhou como profissional do sexo?</p> <p>(1) Não (2) Sim</p>	[prost]

67 - Você já teve relação sexual sob efeito de álcool ou drogas? (1) Não (2) Sim	[sexualcool]																								
68 - Você já teve alguma IST (Doença venérea, doença do mundo, doença sexualmente transmissível)? (1) Não (2) Sim Se sim, procurou tratamento? (1) Sim (2) Não	[ist] [tratuist]																								
69 - Você já fez sexo com parceria sabidamente portador(a) de alguma Infecção Sexualmente Transmissível/HIV? (1) Não (2) Sim (3) Não sabe	[sexist]																								
70 - Já teve relação sexual com parceria usuária de droga ilícita? (1) Não (2) Sim (3) Não sabe Se sim, qual tipo de droga? (1) Não injetável (2) Injetável (3) Não sei informar	[sexdroga]																								
71 - Número de parceiros (as) sexuais nos últimos 12 meses _____	[sexquants]																								
72 - Nos últimos 12 meses, você teve relações sexuais com: (1) pessoa do sexo oposto (2) homens e mulheres (3) pessoa do mesmo sexo (4) outro	[sex12]																								
73 - Nos últimos 12 meses, você usou preservativo com seu/sua parceria eventual? (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca (4) Não tem parceria eventual	[preserevent]																								
74 - Nos últimos 12 meses, você usou preservativo com um/uma parceria fixa? (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca (4) Não tem parceria fixa	[preserfixa]																								
SEÇÃO V- TESTES																									
75 - Você já fez o teste de: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>HIV</th> <th>Hepatite B</th> <th>Hepatite C</th> <th>Sífilis</th> <th>Hepatite A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Não</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sim</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Não sei</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		HIV	Hepatite B	Hepatite C	Sífilis	Hepatite A	Não						Sim						Não sei						[teste]
	HIV	Hepatite B	Hepatite C	Sífilis	Hepatite A																				
Não																									
Sim																									
Não sei																									
76 - Caso já tenha feito o teste, você sabe o resultado? <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Resultado</th> <th>HIV</th> <th>Hepatite B</th> <th>Hepatite C</th> <th>Sífilis</th> <th>Hepatite A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Positivo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negativo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Não sei</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Resultado	HIV	Hepatite B	Hepatite C	Sífilis	Hepatite A	Positivo						Negativo						Não sei						[resulteste]
Resultado	HIV	Hepatite B	Hepatite C	Sífilis	Hepatite A																				
Positivo																									
Negativo																									
Não sei																									
Responder abaixo, se positivo para HIV e/ou Sífilis: 78 - Está em tratamento para HIV? (1) Não (2) Sim 79 - Você já ouviu falar de sífilis? (1) Sim (2) Não 80 - Foi tratado para Sífilis (1) Não (2) Sim	[coquetei] [ouvisifilis] [tratosifilis]																								

81 - Você possui cartão de vacina? (1) Sim (2) Não Se sim, está com o cartão de vacina? (1) Sim (anotar todas as vacinas e as datas) (2) Não	[cartaovac]
82 - Caso não tenha, você se lembra de quais vacinas você já tomou e quantas doses? _____ _____ _____	[lembravac]

Cartão de vacina do Programa Nacional de Imunização do Brasil

VACINA	DOSES	DATAS
BCG	2 doses	Data _____/_____/_____ Data _____/_____/_____
Penta/DTP	3 doses 2 reforços	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____ 3ª dose data _____/_____/_____ 1º reforço data _____/_____/_____ 2º reforço data _____/_____/_____
VIP/VOP	2 doses 1 reforço	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____ Reforço data _____/_____/_____
Pneumocócica 10V Conjugada	2 doses 1 reforço	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____ Reforço data _____/_____/_____
Rotavírus humano	2 doses	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____
Febre Amarela	1 dose	Dose única data _____/_____/_____
Hepatite A	1 dose	Dose única data _____/_____/_____
Hepatite B	3 doses	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____ 3ª dose data _____/_____/_____
Triplíce Viral	2 doses	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____
Tetraviral	1 dose	1ª dose data _____/_____/_____
Varicela	1 dose	1ª dose data _____/_____/_____
HPV	2 doses	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____
Dupla Adulto	4 doses	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose (10 anos) data _____/_____/_____ 3ª dose (10 anos) data _____/_____/_____ 4ª dose (10 anos) data _____/_____/_____
Meningocócica Conjugada	2 doses 1 reforço	1ª dose data _____/_____/_____ 2ª dose data _____/_____/_____ Reforço data _____/_____/_____
Outra		

ASSINATURA ENTREVISTADOR

ANEXOS

Anexo 1 – Bula kit commercial de sorologia ELISA: Murex HTLV I + II



The Diagnostic Specialist

pt

REF 8E22-02 / 04

GE80/81

Revisto em
Outubro de 2019

Murex HTLV I + II

Ensaio imunoenzimático qualitativo para a detecção de anticorpos contra o vírus T-linfotrófico humano tipos I e II (HTLV-I e HTLV-II) em soro e plasma.










O ensaio destina-se ao rastreio individual de dadores humanos para a presença de anticorpos anti-HTLV-I ou anti-HTLV-II ou como auxiliar no diagnóstico de infecção por HTLV.

Serviço de Assistência Técnica

Para obter informações adicionais sobre o produto, contactar o Serviço de Assistência Técnica local.

Estas instruções de utilização têm de ser lidas com atenção antes da utilização do produto. As instruções de utilização têm de ser rigorosamente cumpridas. A fiabilidade dos resultados do ensaio não poderá ser assegurada em caso de desvios a estas instruções de utilização.

IVD

Legenda dos símbolos utilizados			
	Número de lista		Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote		Conservar a 2-8°C
	Prazo de validade		ATENÇÃO: Consultar os documentos em anexo
	Fabricante		Consultar as instruções de utilização
			Manter ao abrigo da luz solar

Consultar a secção **REAGENTES** para uma explicação detalhada dos símbolos utilizados na designação dos componentes.

FINALIDADE DE USO

O Murex HTLV I+II é um ensaio imunoenzimático qualitativo para a detecção de anticorpos contra o vírus T-linfotrófico humano dos tipos I e II (HTLV-I e HTLV-II) em soro e plasma.

O ensaio destina-se ao rastreio individual de doadores humanos para a presença de anticorpos anti-HTLV-I ou anti-HTLV-II ou como auxiliar no diagnóstico de infecção por HTLV.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

O HTLV-I e o HTLV-II são retrovírus humanos do tipo C intimamente ligados. O HTLV-I está etiológicamente associado à leucemia das células T em adultos^{1,2}, à mielopatia/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) associada a HTLV e a uveíte associada a HTLV. O HTLV-II ainda não foi consistentemente associado a qualquer patologia, apesar de existirem algumas evidências de uma associação com uma patologia neurodegenerativa semelhante à HAM/TSP⁴ e ocasionalmente também com patologias linfo-proliferativas³.

A infecção pelo HTLV-I possui características endémicas na zona sudoeste do Japão, nas Caraíbas e em algumas regiões de África, enquanto que o HTLV-II é endémico em algumas populações indígenas americanas⁵. Tanto o HTLV-I como o HTLV-II afectam em todo o mundo populações de alto risco de infecção, tais como utilizadores de drogas intravenosas, prostitutas e utentes de clínicas de doenças transmitidas sexualmente^{6,7}. A transmissão do HTLV-I e HTLV-II ocorre por via sexual, transfusão de componentes sanguíneos celulares infectados, consumo de drogas intravenosas ou transmissão perinatal através da amamentação.

A primeira geração de ensaios de detecção do HTLV que utilizam formatos anti-humanos e proteínas HTLV-I detectam apenas anticorpos IgG e dependem em grande parte de um número limitado de epítopos de reacção cruzada para a detecção do HTLV-II⁸.

O ensaio Murex HTLV I+II é um ELISA tipo "sanduíche" sequencial de antígeno, baseado em proteínas recombinantes provenientes das proteínas da membrana do HTLV-I e HTLV-II e péptidos sintéticos das proteínas da membrana exterior do HTLV-I e HTLV-II. Os antígenos são seleccionados para maximizar a especificidade e a sensibilidade tanto para o HTLV-I como para o HTLV-II num formato seleccionado para permitir a detecção dos anticorpos IgA, IgG e IgM.

PRINCÍPIO DO PROCEDIMENTO

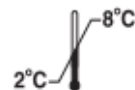
O ensaio Murex HTLV I+II utiliza micropoços revestidos com péptidos sintéticos representativos de regiões imunodominantes de proteínas do envelope do HTLV-I e HTLV-II e uma proteína recombinante da membrana do HTLV-II. O conjugado é uma mistura dos mesmos antígenos peptídicos e de uma proteína recombinante transmembranar do HTLV-I, marcados com peroxidase de rábano.

As amostras e o soro de controlo são incubados nos poços e os anticorpos anti-HTLV-I ou anti-HTLV-II presentes na amostra ou no soro de controlo ligam-se aos antígenos no micropoço; a amostra e os anticorpos em excesso são eliminados pela lavagem. Numa etapa posterior, é adicionado conjugado que se vai ligar a qualquer anticorpo específico já ligado ao antígeno no poço. Amostras não contendo anticorpo específico não farão com que o conjugado se ligue ao poço. O conjugado não ligado é eliminado pela lavagem e é adicionada aos poços uma solução contendo 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) e peróxido de hidrogénio. Os poços com conjugado ligado desenvolvem uma cor violeta que se torna laranja quando se pára a reacção com ácido sulfúrico. A quantidade de conjugado, e portanto a cor, presente nos poços está directamente relacionada com a concentração de anticorpos anti-HTLV na amostra e pode ser lida espectrofotometricamente a 450 nm.

REAGENTES

DESCRIÇÃO, PREPARAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO RECOMENDADAS

Consultar também **Avisos e precauções**.



Excepto indicação em contrário, todos os componentes têm de ser conservados a 2-8°C, de forma a manterem a actividade até ao final do prazo de validade do kit.

COATED WELLS

1. Poços revestidos

Uma placa (8E22-02) ou cinco placas (8E22-04) de 96 poços revestidos com antígenos do HTLV-I e II. Antes de abrir, deixar os poços atingir os 18-30°C. Conservar os poços não utilizados a 2-8°C na embalagem hermética fornecida.

SAMPLE DIL

2. Diluente da amostra

Um frasco contendo 36 mL de tampão e detergentes. Contém 0,05% de Bronidox[®] como conservante.

CONJUGATE

3. Conjugado

Um frasco contendo antígenos HTLV conjugados com peroxidase de rábano e liofilizados. Após a reconstituição, cada frasco contém 7 mL (8E22-02) ou 36 mL (8E22-04), o que é suficiente para uma (8E22-02) ou cinco (8E22-04) placas de poços.

CONJUGATE DIL

4. Diluente do conjugado

Um frasco contendo 7 mL (8E22-02) ou 36 mL (8E22-04) de uma solução vermelha composta por tampão, proteínas bovinas e detergente. Cada frasco de diluente do conjugado é suficiente para reconstituir um frasco de conjugado. Contém 0,05% de Bronidox[®] como conservante.

Reconstituição do conjugado

Bater cuidadosamente com o frasco de conjugado na bancada para eliminar qualquer material colado à tampa de borracha. Pipetar aproximadamente 2 mL (8E22-02) ou 5 mL (8E22-04) de diluente do conjugado para o frasco de conjugado. Voltar a tapar e deixar rehidratar durante 5-10 minutos, invertendo e agitando ocasionalmente o frasco. Antes da utilização, transferir o volume **total** de conjugado reidratado para o frasco de diluente do conjugado utilizando uma pipeta de transferência e homogeneizar. Rotular o frasco como contendo conjugado de HTLV.

Após reconstituição: O Conjugado pode ser conservado entre 2 a 8°C por um período máximo de 2 meses.

CONTROL + ⚠

5. Controlo positivo anti-HTLV

Um frasco contendo 1,5 mL de soro humano inactivado diluído em tampão contendo proteínas bovinas. Contém 0,05% de Bronidox[®] como conservante.

CONTROL - ⚠

6. Controlo negativo

Um frasco contendo 2,5 mL de soro humano normal diluído em tampão de proteínas bovinas. Contém 0,05% de Bronidox[®] como conservante.

SUBSTRATE DIL

7. Diluente do substrato

Um frasco contendo 35 mL de uma solução incolor de citrato trissódico e peróxido de hidrogénio.

SUBSTRATE CONC

8. Concentrado de substrato



Um frasco contendo 35 mL de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) e estabilizadores numa solução cor-de-rosa.

Solução de substrato

Para preparar a solução de substrato, adicionar volumes iguais de diluente do substrato incolor e de concentrado de substrato cor-de-rosa num recipiente limpo de vidro ou de plástico. **É importante que se siga esta ordem de adição e que as pipetas e material de vidro utilizados para preparar a solução de substrato estejam limpos.** Em alternativa, a solução de substrato também pode ser preparada transferindo o conteúdo total do frasco de diluente do substrato para o frasco de concentrado de substrato. Um frasco de solução de substrato é suficiente para cinco placas no mínimo - consultar a Tabela 1:

Tabela 1
Volume necessário de concentrado de substrato e de diluente do substrato

Número de poços	Número de placas
8 16 24 32 40 48 56 64 72 80 88	1 2 3 4
Concentrado de substrato (mL)	
1,0 1,5 2,0 2,5 2,5 3,0 3,5 4,0 4,5 4,5 5,0	6 12 18 22
Diluente do substrato (mL)	
1,0 1,5 2,0 2,5 2,5 3,0 3,5 4,0 4,5 4,5 5,0	6 12 18 22

Com sistemas automáticos pode ser necessário reagente adicional. Manter ao abrigo de **toda a luz natural e artificial**. A solução de substrato deve ser cor-de-rosa; se apresentar uma cor violeta antes da utilização, deve ser eliminada e preparada uma nova solução.

A solução de substrato preparada a partir deste kit pode ser utilizada indiscriminadamente com soluções de qualquer outro kit Murex que utilize concentrado de substrato cor-de-rosa. Assegurar que a solução de substrato é preparada com diluente do substrato e concentrado de substrato fornecidos em conjunto.

A solução de substrato preparada mantém-se estável quando conservada no frigorífico (2-8°C) ou a uma temperatura entre 15-25°C durante um período máximo de dois dias, mas tem de ser eliminada caso se verifique a formação de cristais.

WASH FLUID

9. Solução de lavagem

Um (8E22-02) ou dois (8E22-04) frascos contendo 125 mL de solução de lavagem glicina/borato numa concentração 20 vezes superior à concentração de trabalho. Contém 0,2% de Bronidox® como conservante. Adicionar um volume de concentrado de solução de lavagem a 19 volumes de água destilada ou desionizada para obter o volume necessário ou diluir o conteúdo total de um frasco de solução de lavagem para obter um volume final de 2500 mL. Pode verificar-se a formação de cristais no concentrado de solução de lavagem, mas estes dissolver-se-ão quando a solução de lavagem for diluída para a concentração de trabalho. Depois de diluída, a solução de lavagem contém 0,01% de Bronidox® como conservante.

A solução de lavagem deste kit pode ser utilizada indiscriminadamente com a solução de lavagem glicina/borato de qualquer outro kit Murex.

A solução de lavagem na concentração de trabalho mantém-se activa durante um mês quando conservada a 18-30°C num recipiente fechado.

NOTA: a solução de lavagem pode desenvolver uma cor amarela durante o período de conservação. Este facto não interfere no desempenho do ensaio, desde que a solução de lavagem seja completamente aspirada dos poços.

NOTA: apesar da solução de substrato e da solução de lavagem poderem ser utilizadas de forma indiscriminada com soluções de outros kits, não podem ser utilizadas após o final do prazo de validade impresso nos rótulos dos componentes.

AVISOS E PRECAUÇÕES



Para utilização *in vitro*.

Para utilização exclusiva por profissionais.

Para mais informações relativas a componentes potencialmente perigosos, consultar a ficha de segurança do fabricante e a rotulagem do produto.

INFORMAÇÕES SOBRE SAÚDE E SEGURANÇA



ATENÇÃO: Este kit contém componentes de origem humana.

Os soros humanos utilizados no fabrico do produto foram testados e considerados reactivos ou não reactivos para os analitos tal como se pode ver abaixo na **Tabela 2**.

Tabela 2

Componente	Reactivo para	Não reactivo para
Controlo negativo	N/A	HBsAg, anticorpos anti-HIV (tipos 1 e 2), anti-HCV, anti-HTLV (tipos I e II)
Controlo positivo	anticorpos anti-HTLV	HBsAg, anticorpos anti-HIV (tipos 1 e 2) e anti-HCV

Todos os soros reactivos foram inactivados antes de serem utilizados na preparação dos reagentes. No entanto, todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos, pelo que se recomenda que este kit e as amostras sejam manuseados de acordo com os princípios das boas práticas de laboratório.

Em conformidade com a Norma CE 1272/2008 (CLP), os reagentes perigosos são classificados e identificados como indicado a seguir:

Reagentes:	SUBSTRATE CONC
Classificação:	Eye Irrit. 2 H319
Palavra-sinal:	Atenção
Símbolos/ Pictogramas:	
Advertências de perigo:	H319 Provoca irritação ocular grave.
Recomendações de prudência:	P264 Lavar as mãos cuidadosamente após manuseamento. P280 Usar luvas de protecção/roupa de protecção/ protecção ocular/protecção facial. P305+P351+P338 SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.

Em conformidade com a Norma CE 1272/2008 (CLP), [CONJUGATE] [DIL.], [SAMPLE] [DIL.], [WASH] [FLUID] estão identificados como EHR210 Fichas de segurança fornecidas a pedido. Para informações adicionais, consulte as Fichas de segurança disponíveis em www.diasorin.com.

1. Os materiais potencialmente contaminados devem ser eliminados de forma segura, de acordo com os regulamentos locais.
2. Os derrames de materiais potencialmente infecciosos devem ser limpos imediatamente com papel absorvente e a zona contaminada deve ser limpa com, por exemplo, hipoclorito de sódio a 1,0% antes de continuar o ensaio. O hipoclorito de sódio não deve ser utilizado para limpeza de derrames que contenham ácido, a não ser que se seque primeiro a zona onde ocorreu o derrame. Os materiais utilizados para limpar os derrames, incluindo luvas, devem ser eliminados como resíduos de potencial risco biológico. Os materiais contendo hipoclorito de sódio não devem ser esterilizados no autoclave.
3. Os ácidos neutralizados e outros resíduos líquidos devem ser descontaminados adicionando um volume suficiente de hipoclorito de sódio de forma a obter uma concentração final mínima de 1,0%. Para assegurar uma descontaminação eficaz, pode ser necessária uma exposição de 30 minutos ao hipoclorito de sódio a 1,0%.
4. Não pipetar com a boca. Utilizar luvas descartáveis e protecção para a vista quando manusear as amostras e durante o ensaio. Lavar bem as mãos no final do procedimento.
5. Os seguintes reagentes contêm concentrações baixas de substâncias nocivas ou irritantes: O diluente do conjugado e o diluente da amostra contêm detergentes e saponina.
6. O ácido sulfúrico necessário para a solução de paragem da reacção e o ácido clorídrico utilizado para lavar o material de vidro são corrosivos e devem ser manuseados com as devidas precauções. Se entrarem em contacto com a pele ou com os olhos, lavar com água abundante.
7. Se algum dos reagentes entrar em contacto com a pele ou com os olhos, lavar a zona afectada com água abundante.

PRECAUÇÕES ANALÍTICAS

1. Não utilizar os reagentes após o final do prazo de validade. Evitar a contaminação microbiológica dos reagentes, visto que esta pode reduzir o prazo de validade do produto e dar origem a resultados erróneos.
2. Excepto indicação em contrário, não modificar o **Procedimento do ensaio** nem substituir os reagentes por outros provenientes de outros fabricantes ou lotes. Não reduzir nenhum dos tempos de incubação recomendados.
3. Deixar todos os reagentes e amostras atingir uma temperatura de 18-30°C antes de os utilizar. Imediatamente após a utilização, conservar os reagentes à temperatura recomendada.
4. Todo o material de vidro a ser usado com os reagentes deve ser lavado com ácido clorídrico 2M e, em seguida, enxaguado com água destilada ou água desionizada de alta qualidade.
5. Evitar a utilização de frigoríficos com função de descongelação automática para a conservação dos reagentes e amostras.
6. Não expor os reagentes à luz intensa ou a vapores de hipoclorito durante a conservação ou durante os passos de incubação.
7. Não deixar que os poços sequem durante o procedimento de ensaio.

8. Evitar a contaminação cruzada dos reagentes. Seleccionar uma pipeta para utilização exclusiva com a solução de substrato dos ensaios Murex. Deve utilizar-se também uma pipeta exclusiva para o conjugado.
9. Não tocar nem salpicar o rebordo do poço com conjugado. Pipetar lentamente. Recomenda-se o recurso à pipetagem inversa sempre que possível.
10. Antes de proceder à leitura da placa, assegurar que o fundo da mesma está limpo e seco e que não existem bolhas de ar na superfície do líquido.
11. Evitar a contaminação dos micropoços com o talco das luvas descartáveis.
12. Se utilizar processadores de microplacas totalmente automáticos:
 - i) Não é necessário utilizar as coberturas das placas nem secar os poços.
 - ii) Não permitir que os fluidos dos equipamentos automáticos utilizados para o processamento das microplacas contaminem as amostras ou os reagentes.
 - iii) A possibilidade de contaminação cruzada entre ensaios tem de ser excluída quando estiver a validar ensaios em processadores totalmente automáticos.
13. Assegurar que o ensaio é realizado respeitando os limites térmicos definidos no protocolo de ensaio.
14. Não utilizar incubadores de CO₂.
15. Após a sua utilização, não conservar a solução de paragem da reacção num recipiente raso nem voltar a colocá-la num frasco.
16. A utilização de incubadores que não mantêm os níveis adequados de humidade pode originar resultados inconsistentes. Normalmente, os processadores totalmente automatizados mantêm níveis de humidade adequados. Para a realização de testes manuais, podem obter-se níveis adequados de humidade colocando os ensaios em caixas de sanduiche contendo tecido humedecido dentro de incubadoras a seco.
17. Ao validar os protocolos de ensaio no equipamento excluir a possibilidade de contaminação cruzada entre ensaios.

COLHEITA, TRANSPORTE E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS

COLHEITA DE AMOSTRAS

Podem ser utilizadas amostras de soro e amostras de plasma anticoaguladas com EDTA ou citrato. Confirmar que se deu a formação completa do coágulo nas amostras de soro. Eliminar quaisquer partículas em suspensão das amostras através de centrifugação. Se as amostras são preparadas com soluções anticoagulantes, por exemplo, plasma anticoagulado com citrato, tem de se ter em consideração o efeito de diluição.

TRANSPORTE E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS

Conservar as amostras a 2-8°C. As amostras que não forem analisadas num prazo de 7 dias devem ser separadas do coágulo ou do sedimento celular e congeladas (-15°C ou temperatura inferior). Evitar congelar e descongelar repetidamente as amostras. Após a descongelação, assegurar que as amostras são homogeneizadas antes de proceder à sua análise.

PROCEDIMENTO

MATERIAL NECESSÁRIO MAS NÃO INCLuíDO

- Solução de paragem da reacção (ácido sulfúrico 0,5M a 2M).** Por exemplo, adicionar entre 3,0 mL (para 0,5M) e 11 mL (para 2,0M) de ácido sulfúrico concentrado (escala analítica) (18,0M) a aproximadamente 80 mL de água destilada ou desionizada, adicionando mais água até perfazer 100 mL. Em alternativa, pode ser utilizado o seguinte reagente: ácido sulfúrico 1N (Código N0164 - embalagem de 15 frascos e código N0165 - embalagem de 1 frasco).
- Água recém-destilada ou água desionizada de alta qualidade** necessária para diluir a solução de lavagem, para preparar a solução de paragem da reacção e para utilizar em conjunto com equipamentos de lavagem automáticos.
- Micropipetas e micropipetas multicanal** de volume apropriado.
- Incubador** capaz de manter os limites térmicos definidos no protocolo de ensaio.
- Bloco térmico moldado** (Nº de Lista 5F09-02). Para utilizar nos incubadores de laboratório. O bloco térmico moldado deve ser mantido dentro do incubador utilizado. Se isto não for possível, o bloco tem de ser colocado no incubador pelo menos quatro horas antes de se iniciar o ensaio.
- Equipamentos**
 - Sistema automático de lavagem de microplacas.
 - Leitor de microplacas.
 - ou
 - Processador totalmente automático de microplacas.Todos os equipamentos têm de ser validados antes de serem utilizados. Para mais informação relativa aos sistemas, protocolos de software de equipamento e de validação recomendados, contactar o seu representante.
- Recipientes descartáveis para reagentes** (Nº de Lista 5F24-01).
- Hipoclorito de sódio** para descontaminação (Consultar a secção **Informações sobre saúde e segurança**).
- Solução de hidróxido de sódio (0,1M)** (Para a descontaminação do equipamento).

PROCEDIMENTO DO ENSAIO

Ler atentamente a secção **Precauções analíticas** antes de efectuar o ensaio.

A adição dos vários componentes do ensaio aos poços pode ser confirmada visualmente examinando a placa para verificar a existência das seguintes cores.

O **diluyente da amostra** é amarelo. Quando se adiciona a amostra ou o controlo torna-se verde escuro. A mudança de cor varia de amostra para amostra, mas deve verificar-se sempre uma alteração.

O **conjugado reconstituído** é vermelho.

A **solução de substrato** é inicialmente cor-de-rosa e passará a violeta nos poços reactivos. Ao adicionar a solução de paragem da reacção, a cor violeta dos poços reactivos passa a laranja, enquanto que os poços negativos se mantêm cor-de-rosa.

A adição de amostra ou reagente pode ser confirmada utilizando um sistema de leitura de microplacas da seguinte forma: ler o diluyente da amostra mais a amostra a 570 ou 620 nm com uma referência de 690 nm, ler o conjugado a 490 nm com uma referência de 690 nm, ler a solução de substrato a 490 nm (sem referência).

PROCESSAMENTO SEMI-AUTOMÁTICO

Etapa 1	Reconstituir e homogeneizar o conjugado, preparar a solução de substrato e a solução de lavagem .	
Etapa 2	Utilizar apenas o número de poços necessário para o teste.	
Etapa 3	Adicionar 50 µL de diluyente da amostra a cada poço.	50 µL
Etapa 4	Adicionar 50 µL de amostras ou 50 µL de controles aos poços. Para cada placa, utilizar a primeira coluna de poços para os controlos de ensaio. Adicionar os controlos aos poços designados depois de ter dispensado as amostras. Pipetar 50 µL de controlo negativo para cada um dos três poços A1 a C1 e 50 µL de controlo positivo anti-HTLV para o poço D1. A utilização de um fundo branco ajudará à visualização da adição da amostra.	50 µL
Etapa 5	Tapar os poços com uma cobertura e incubar durante 30 minutos a 37°C ± 1°C, em condições húmidas.	30 min
Etapa 6	No final do período de incubação, lavar a placa de acordo com as instruções da secção Procedimentos de lavagem .	
Etapa 7	Imediatamente após a lavagem da placa, adicionar 50 µL de conjugado a cada poço.	50 µL
Etapa 8	Cobrir os poços com uma cobertura e incubar durante 30 minutos a 37°C ± 1°C em condições húmidas.	30 min
Etapa 9	No final do período de incubação, lavar a placa de acordo com as instruções da secção Procedimentos de lavagem .	
Etapa 10	Imediatamente após a lavagem da placa, adicionar 100 µL de solução de substrato a cada poço.	100 µL
Etapa 11	Tapar os poços com uma cobertura e incubar durante 30 minutos a 37°C ± 1°C, em condições húmidas. Manter afastado da luz solar directa. Nos poços contendo amostras reactivas deve desenvolver-se uma cor violeta.	30 min
Etapa 12	Adicionar 50 µL de solução de paragem da reacção (ácido sulfúrico 0,5M ou 2M) a cada poço.	50 µL
Etapa 13	No prazo de 15 minutos ler a absorvância a 450 nm utilizando 620 nm a 690 nm como comprimento de onda de referência, se disponível. Efectuar o branco do equipamento no ar (sem placa no equipamento).	450 nm

PROCEDIMENTOS DE LAVAGEM

Para obter os protocolos para os equipamentos de lavagem recomendados e os procedimentos de verificação desses equipamentos e dos analisadores, contactar o seu representante. Recomenda-se o seguinte protocolo.

a. Protocolo para sistema automático de lavagem de tiras

Efectuar 5 ciclos de lavagem utilizando a solução de lavagem preparada na concentração de trabalho, assegurando, sempre que possível, que:

- É utilizada uma lavagem de fluxo contínuo com um volume de enchimento de 500 µL/poço com equipamentos DiaSorin. No caso de serem utilizados outros equipamentos em que isso não seja possível, assegurar que o poço está completamente cheio.

- ii) A altura de dispensação está regulada de modo a encher completamente o poço, com um menisco ligeiramente positivo, sem transbordar.
 - iii) O tempo necessário para completar um ciclo de aspiração/lavagem/impregnação é de aproximadamente 30 segundos.
 - iv) Quando possível, deve utilizar-se um passo duplo de aspiração no ciclo final para assegurar a eliminação total da solução do fundo dos poços.
 - v) Depois de concluída a lavagem, inverter a placa sobre papel absorvente e dar pequenas pancadas para eliminar os resíduos da solução de lavagem.
- b. Protocolo para sistema de lavagem manual**
- i) Aspirar a primeira fila de poços.
 - ii) Encher completamente esta fila com solução de lavagem na concentração de trabalho.
 - iii) Repetir este procedimento para cada fila de poços.
 - iv) Deixar a solução impregnar durante 30 segundos em cada fila de poços.
 - v) Repetir os passos (i) a (iv) mais 4 vezes.
 - vi) Aspirar o conteúdo dos poços. Recomenda-se que após a última lavagem os poços sejam invertidos, devendo dar-se pequenas pancadas com os mesmos sobre papel absorvente para secar.

NOTA: não permitir que os poços sequem durante o procedimento de ensaio.

Os equipamentos de lavagem têm de ser lavados com água destilada no final do ensaio para evitar bloqueios e corrosão.

PROCESSADORES DE MICROPLACAS TOTALMENTE AUTOMÁTICOS

Para informação relativa aos protocolos validados actualmente disponíveis, contactar o seu representante. Para equipamentos sem protocolos validados estabelecidos, recomendam-se as seguintes linhas de orientação:

1. Não programar períodos de tempo mais curtos do que o especificado no procedimento.
2. Para cada incubação a 37°C, os tempos programados podem ser alargados até 5 minutos.
3. Os poços contendo diluente da amostra ou diluente da amostra e controlo de amostra podem permanecer à temperatura ambiente durante um prazo máximo de 30 minutos antes do início das **Etapas 4 e 5**, respectivamente.
4. Assegurar que todas as **Precauções analíticas** são seguidas.
De acordo com procedimentos locais, os protocolos redigidos com base nestas linhas de orientação têm de ser totalmente validados antes de serem utilizados.

RESULTADOS

CÁLCULO DOS RESULTADOS

Cada placa tem de ser considerada individualmente no cálculo e interpretação dos resultados do ensaio. Pode utilizar-se software aprovado para o cálculo e a interpretação dos resultados.

Controlo negativo

Calcular a média da absorvância dos controlos negativos.

Exemplo:

Poço 1 = 0,084

Poço 2 = 0,086

Poço 3 = 0,070

Total = 0,240

Média do controlo negativo = $0,240/3 = 0,080$

Se um dos poços do controlo negativo apresentar uma absorvância superior à média dos três em mais de 0,15, rejeitar esse valor e calcular a nova média do controlo negativo a partir das duas réplicas restantes.

Valor de cut-off

Calcular o valor de cut-off adicionando 0,2 à média das réplicas do controlo negativo (ver acima).

Exemplo:

Média do controlo negativo = 0,080

Valor de cut-off = $0,080 + 0,200 = 0,280$

CONTROLO DE QUALIDADE

Os resultados de um ensaio são válidos quando cumprem os seguintes critérios para os controlos:

Controlo negativo

A média da absorvância é inferior a 0,2.

Controlo positivo

A absorvância do controlo positivo é superior em mais de 0,8 à média da absorvância do controlo negativo.

Os ensaios que não respeitem estes critérios devem ser repetidos.

Na eventualidade de os resultados não cumprirem de forma sistemática os critérios de controlo de qualidade nem o desempenho esperado do teste, contactar o representante.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Resultados não reactivos

As amostras que apresentem uma absorvância inferior ao valor do cut-off são consideradas não reactivas pelo Murex HTLV I+II.

Resultados reactivos

As amostras com valores de absorvância superiores ou iguais ao valor de cut-off são consideradas inicialmente reactivas no ensaio (consultar a secção **Limitações do procedimento**). A não ser que os procedimentos locais determinem o contrário, tais amostras têm de ser novamente analisadas em duplicado utilizando a fonte de amostra original. As amostras reactivas em pelo menos um dos duplicados são consideradas como repetidamente reactivas pelo ensaio Murex HTLV I+II e suspeitas de conter anticorpos anti-HTLV-I ou HTLV-II. Essas amostras têm de ser submetidas a testes adicionais e os resultados deste ensaio têm de ser avaliados juntamente com quaisquer outras informações clínicas e/ou de ensaios. As amostras não reactivas em ambos os poços no segundo teste devem ser consideradas não reactivas para anticorpos anti-HTLV.

Sem adição de amostra

Nos poços onde não foi adicionada amostra, mas aos quais foram adicionados todos os reagentes, podem obter-se valores de absorvância significativamente mais elevados que o controlo negativo.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE DESEMPENHO

O desempenho do ensaio Murex HTLV I+II foi determinado analisando amostras de doadores de sangue de rotina, de doentes com anticorpos conhecidos contra HTLV-I ou HTLV-II e de doentes em risco de infecção ou noutros estados clínicos.

1. Amostras de doadores

O Murex HTLV I+II demonstrou uma especificidade $\geq 99,5\%$ num estudo em que foi analisado com o Murex HTLV I+II um total de 11871 amostras de doadores de sangue de rotina, em sete bancos de sangue europeus e num banco de sangue australiano. Os dados são apresentados na **Tabela 3**. No estudo, 99,80% (11845/11871) das amostras presumidamente negativas foram inicialmente não reactivas, 0,22% (26/11871) foram inicialmente reactivas e 0,08% (9/11871) foram repetidamente reactivas. Duas das amostras repetidamente reactivas foram posteriormente confirmadas como positivas para anticorpos anti-HTLV-I.

A especificidade do Murex HTLV I+II nesta população de doadores presumivelmente negativos estima-se em 99,94% (11862/11869), com limites de confiança de 95% entre 99,88% (11855/11869) e 99,98% (11867/11869).**

2. Amostras clínicas

Um total de 1291 amostras provenientes de doentes incluídos em várias categorias clínicas, incluindo 505 amostras de doentes infectados pelo HTLV-I ou HTLV-II, foram analisadas com o ensaio Murex HTLV I+II.

Os resultados, resumidos na **Tabela 4**, demonstram que o ensaio Murex HTLV I+II detectou anticorpos anti-HTLV em todas as amostras nas quais se comprovou a existência de anticorpos anti-HTLV com um ensaio imunoenzimático alternativo, Western blot e/ou PCR.

** Os dados representativos do desempenho são apresentados: os resultados obtidos em laboratórios individuais e com populações diferentes podem variar.

Tabela 3
Deteção de anticorpos anti-HTLV-I e HTLV-II em amostras de soro provenientes de doadores de sangue

Centro	Número de amostras testadas	Não reactivas	Inicialmente reactivas	Repetidamente reactivas
A	2168	2165	3 (0,14%)	1 (0,05%)
B	2126	2123	3 (0,14%)	3 (0,14%)
C	968	968	0	0
D	254	254	0	0
I	1845	1839	6 (0,33%)	2* (0,11%)
J	2098	2096	2 (0,10%)	1 (0,05%)
K	402	402	0	0
L	2010	1998	12 (0,60%)	2 (0,10%)
TOTAL	11871	11845	26 (0,22%)	9 (0,08%)

* Estas duas amostras foram confirmadas por Western blot como positivas para anticorpos anti-HTLV-I

Tabela 4
Reactividade do ensaio Murex HTLV I+II com soros de doentes de vários grupos de patologias

Categoria clínica	Número de amostras testadas	Reactivas com o Murex HTLV I+II	Confirmadas reactivas para anticorpos anti-HTLV I+II ^a
Infecção conhecida por HTLV-I	152	152	152
Infecção conhecida por HTLV-II	353	353	353
Alto risco ^b	126	0	0
Outras infecções virais agudas	128	0	0
Doença autoimune	60	1 ^c	0
Categoria clínica desconhecida	472	1 ^d	0
TOTAL	1291	507	505

^a confirmadas reactivas com um ensaio imunoenzimático alternativo e Western blot ou PCR.

^b doentes de grupos de risco definidos.

^c amostra repetidamente reactiva com o ensaio Murex HTLV I+II, mas negativa com Western blot.

^d amostra repetidamente reactiva com o ensaio Murex HTLV I+II, mas negativa com o ensaio alternativo.

Reprodutibilidade do ensaio

A reprodutibilidade do ensaio Murex HTLV I+II foi avaliada através da análise de quatro elementos do painel de controlo de qualidade em réplicas de cinco, em três ocasiões diferentes. Os resultados deste ensaio são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5
Murex HTLV I+II - Reprodutibilidade do ensaio

Amostra	Número de ensaios	Número de réplicas	Valor médio da absorbância/ cut-off	%CV intra-ensaio	% CV inter-ensaio
1	3	5	0,24	4,3	7,7
2	3	5	4,97	4,7	8,7
3	3	5	0,24	4,5	8,9
4	3	5	1,88	9,3	11,9
5	3	5	1,55	5,4	5,6

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- As instruções dadas nas secções **Procedimento do ensaio** e **Interpretação dos resultados** têm de ser cumpridas.
- Este ensaio só foi avaliado para utilização com amostras individuais de soro e de plasma anticoaguladas com EDTA ou citrato.
- Um resultado negativo obtido com um teste de detecção de anticorpos não exclui a possibilidade de infecção.
- Podem ser obtidos resultados reactivos não repetíveis com qualquer procedimento EIA.
- As fontes de erro mais comuns são:
 - Dispensação incorrecta de amostra, conjugado ou substrato para os poços.
 - Contaminação do substrato com conjugado.
 - Contaminação com conjugados de outros ensaios.
 - Sondas de lavagem total ou parcialmente obstruídas.
 - Aspiração insuficiente, ficando uma pequena quantidade de solução de lavagem nos poços.
 - Não verificar antes da leitura da placa se o fundo da mesma está limpo e seco e se não existem bolhas de ar na superfície do líquido nos poços.
 - Não ler a placa no comprimento de onda correcto ou utilizar um comprimento de onda de referência incorrecto.
- A utilização de amostras altamente hemolisadas, de amostras de soro nas quais o coágulo não esteja totalmente formado, de amostras de plasma contendo fibrina ou, ainda, de amostras com contaminação microbiana pode originar resultados erróneos.
- Este ensaio não foi validado para utilização com amostras de cadáver.

BIBLIOGRAFIA

1. **Blattner, W.A., Blayney, D.W.** et al. (1983).
Epidemiology of human T-cell leukemia/lymphoma virus. *J. Infect. Dis.*, **147**, 406.
2. **Tajima, K., Tominaga, S.** et al. (1986).
HTLV-I carriers among migrants from an ATL - endemic area to ATL non-endemic metropolitan areas in Japan. *Int. J. Canc.*, **37**, 383.
3. **Rosenblatt, J.D., Golde, D.W.** et al. (1986).
A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. *N. Eng. J. Med.*, **315**, 372.
4. **Jacobson, S., Lehky, T.** et al. (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.
5. **Maloney, E.M., Biggar, R.J.** et al. (1992).
Endemic human T-cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J. Infect. Dis.*, **166**, 100.
6. **Wiktor, S.Z., Cannon, R.O.** et al. (1992).
Infection with human T-lymphotropic virus types I and II in sexually transmitted disease clinics in Baltimore and New Orleans. *J. Infect. Dis.*, **165**, 920.
7. **Zella, D., Mori, L.** et al. (1990).
HTLV-II infection in Italian drug abusers. *Lancet*, **336**, 575.
8. **Hjelle, B., Wilson, C.** et al. (1993).
Human T-cell leukemia virus type II infection frequently goes undetected in contemporary US blood donors. *Blood*, **81**, 1641.

Bronidox® não é uma marca comercial DiaSorin.



DiaSorin S.p.A. UK Branch
Central Road,
Dartford DA1 5LR
UK



0123



DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino snc
13040 Saluggia (VC) Italy

D12DS80PT

Outubro de 2019

Distribuído no Brasil por:

• DiaSorin Ltda – CNPJ 01.896.764/0004-12 – Avenida Portugal, 1100 – C-51 – Bairro Itaqui – Itapevi – SP - SAC 0800 77 16216 e-mail: diasorin@diasorin.com.br.

Termo de garantia:

• A DiaSorin garante a troca deste conjunto diagnóstico, desde que o mesmo esteja dentro do prazo de validade e que seja comprovado por sua assessoria técnica / científica que não houve falhas na execução, manuseio e conservação deste produto. A DiaSorin e seus distribuidores não se responsabilizam por falhas no desempenho do kit no caso de não serem respeitadas as normas de uso e conservação do produto.

Anexo 2 – Bula kit comercial confirmatório: INNO-LIA HTLV I/II Score, Fujirebio



KEY-CODE: **FRI68746**
80541 INNO-LIA HTLV I/II Score
B30599 v4
2016-12-14
p 1/11
Português

INNO-LIA HTLV I/II Score



Fabricado por:

Fujirebio Europe N.V.
Technologiepark 6
9052 Gent
Belgium
Tel. +32 9 329 13 29
BTW BE 0427.550.660
RPR Gent

Atenção às alterações realizadas

Distribuído por:

Fujirebio Europe N.V.
Tel. +32 9 329 13 29
Fax +32 9 329 19 11
customer.support@fujirebio-europe.com

Fujirebio Italia S.r.l.
Tel. +39 06 965 28 700
Fax +39 06 965 28 765
italy@fujirebio-europe.com

Fujirebio Germany GmbH
Tel. +49 511 857 3931
Fax +49 511 857 3921
germany@fujirebio-europe.com
















Fujirebio Iberia S.L.
Tel. +34 93 270 53 00
Fax +34 93 270 53 17
spain@fujirebio-europe.com

Fujirebio France SARL
Tel. +33 1 69 07 48 34
Fax +33 1 69 07 45 00
france@fujirebio-europe.com

ÍNDICE

Símbolos utilizados	2
Utilização recomendada	3
Princípio do teste	3
Reagentes	3
<i>Descrição, preparação de utilização e condições de armazenamento recomendadas</i>	3
Material necessário, mas não fornecido	4
Segurança e ambiente	4
Amostra (recolha e manuseamento)	5
Observações e precauções	6
Procedimento de teste manual (16 horas)	6
<i>Instruções para as lavagens</i>	7
<i>Directrizes de incubação</i>	7
Procedimento automático de teste	8
Resultados	8
<i>Leitura</i>	8
<i>Validação</i>	8
<i>Interpretação dos resultados</i>	9
<i>Software de interpretação: LIRAS para doença infecciosas</i>	9
Limites do procedimento	10
Desempenho do teste	10
<i>Sensibilidade</i>	10
<i>Especificidade</i>	11
<i>Precisão</i>	11
Marcas comerciais	11

Símbolos utilizados

	Fabricante
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Código do lote
	Número de catálogo
	Prazo de validade
	Consultar as instruções de utilização
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Conteúdo suficiente para <n> ensaios
	Conjugado
	Controlo negativo
	Controlo positivo
	Diluyente da amostra
	Solução de paragem
	Tiras

SUBS	BCIP/NBT	Substrato BCIP/NBT
WASH SOLN	5x	Solução de lavagem 5x
DANGER		Perigo
WARNING		Atenção
LIA		Imunoensaio em tira

Utilização recomendada

O INNO-LIA HTLV I/II Score é imunoensaio em linha (LIA) para confirmar a presença de anticorpos contra o vírus linfotrópico de células T do tipo I (HTLV-I) e do tipo II (HTLV-II) em plasma ou soro humano. O INNO-LIA HTLV I/II Score faz também a diferenciação entre infecções HTLV-I e HTLV-II. Serve como teste suplementar para amostras reactivas utilizando um procedimento de rastreio anti-HTLV.

Princípio do teste

O INNO-LIA HTLV I/II Score é um imunoensaio em linha que utiliza antígenos definidos derivados de proteínas imunodominantes do HTLV-I e HTLV-II. Os antígenos utilizados são ou proteínas recombinantes ou péptidos sintéticos altamente purificados e fixados numa membrana de nylon. As sequências seleccionadas permitem a detecção de anticorpos com uma larga especificidade, de todas as estirpes conhecidas e isoladas de HTLV. A antigenicidade exibida por estas proteínas e péptidos é comum aos anticorpos do HTLV-I e HTLV-II ou específica do tipo de um dos dois vírus, e permite realizar a confirmação e discriminação num só ensaio.

São aplicadas duas bandas *gag* (p19 I/II, p24 I/II) e duas bandas *env* (gp46 I/II, gp21 I/II) como antígenos sem especificidade de tipo, que são utilizados para confirmar a presença de anticorpos contra HTLV I/II. Os antígenos de tipo especificados para HTLV-I (*gag* p19-I, *env* gp46-I) e HTLV-II (*env* gp46-II) são aplicados para diferenciar entre as infecções HTLV-I e HTLV-II. Adicionalmente foram incorporadas quatro linhas de controlo: uma linha de controlo de fundo, e três linhas de controlo positivas nomeadamente, banda de controlo positivo 3+ (anti IgG humana) que também é utilizada como banda de controlo da adição da amostra, banda de controlo positivo 1+ (IgG humana), e a banda ± de cut-off (banda de corte) (IgG humana).

O INNO-LIA HTLV I/II Score baseia-se no imunoensaio enzimático. A amostra a testar é incubada numa cavidade de teste com a tira de teste impregnada de antígeno. Se existirem na amostra, os anticorpos HTLV específicos ligam-se às linhas de antígeno de HTLV da tira. Em seguida, é adicionada uma anti-IgG humana de cabra marcada com fosfatase alcalina, que se liga a qualquer complexo de antígeno/anticorpo HTLV formado previamente. A incubação com substrato cromogénio produz uma cor castanha escura proporcional à quantidade de anticorpos específicos presente na amostra. A revelação da cor é parada com ácido sulfúrico. Quando a amostra não contém anticorpos específicos de HTLV apenas se desenvolve uma ligeira cor de fundo.

Reagentes

Descrição, preparação de utilização e condições de armazenamento recomendadas

- Se conservados entre 2 - 8°C, todos os reagentes permanecem estáveis até à data limite de validade. Não congelar os reagentes. Não utilizar o kit para além da data de validade.
- Deve retirar todos os reagentes e o tubo de plástico com as tiras de teste da caixa e deixá-los à temperatura ambiente (18 - 25°C) 60 minutos antes da utilização. Deve colocar todos os reagentes e o tubo das tiras no frigorífico (2 - 8°C) imediatamente após a utilização.
- Alterações na aparência física dos reagentes do kit podem indicar instabilidade ou deterioração.

Reagentes fornecidos:

Componente	Quantidade	Ref.	Descrição
Tiras	20	57331	Contém 20 tiras de teste INNO-LIA impregnadas de antígeno de HTLV.
Diluyente da amostra	30 mL	57305	Contém tampão de fosfato com código de cor (verde) com cloreto de sódio, detergente, estabilizadores de proteínas bovinas e 0.3% de cloroacetamida (CAA) como conservante.
Controlo negativo	0.12 mL	57307	Contém matriz de base de origem humana com 0.01% de metilisotiazolona (MIT)/<0.1% de CAA como conservante.
Controlo positivo	0.12 mL	57309	Contém soro humano inactivo positivo para anticorpos para HTLV com 0.01% de MIT/<0.1% de CAA como conservante.
Conjugado pronto a utilizar	45 mL	57301	Contém anti-IgG humana de cabra com código de cor (vermelho) marcada com fosfatase alcalina em tampão Tris com estabilizadores de proteínas bovinas, detergente e 0.01% de MIT/<0.1% de CAA como conservante.
Substrato pronto a utilizar	45 mL	57302	Contém 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato e nitro azul de tetrazólio em dimetilformamida com 0.01% de MIT/<0.1% de CAA como conservante.
Solução de paragem	45 mL	57303	Contém ácido sulfúrico 0.1 mol/L.
Solução de lavagem	45 mL	57299	Contém tampão Tris com código de cor (azul) com cloreto de sódio, detergente e 0.02% de bromonitrodioxane como conservante, a diluir 5x em água destilada. A solução de lavagem diluída permanece estável durante 2 semanas, se conservada a uma temperatura entre 2 - 8°C.
Suporte de incubação	2	-	Com 11 cavidades cada.
Selantes adesivos	5	-	
Folha de relatório de dados	1	-	Para guardar tiras processadas.
Cartão de leitura	1	-	Para identificar linhas de antígenos reactivas.

Material necessário, mas não fornecido

- Água destilada ou desionizada.
- Luvas descartáveis.
- Pipetas de precisão com pontas descartáveis capazes de fornecerem 10 µL, 20 - 200 µL e 200 - 1000 µL, respectivamente.
- Agitador orbital ou oscilador (ver "Directrizes de incubação").
- Agitador vortex ou equivalente.
- Provetas graduadas: 10, 25, 50 e 100 mL.
- Cronómetro.
- Pinças de plástico ou inoxidáveis para manipulação das tiras.
- Opcional:
 - Ventoinha de ar quente (secador de cabelo) ou incubador seco a 37°C.
 - Pipeta de repetição com frascos descartáveis para a adição de solução de paragem, conjugado, substrato e solução de lavagem.
 - Aspirador de vácuo, com garrafa de resíduos contendo uma solução a 5% de hipoclorito de sódio.

Segurança e ambiente

Consulte a Folha de Dados de Segurança (FDS) e os rótulos do produto para obter informações sobre componentes potencialmente perigosos. A versão mais recente da FDS está disponível no sítio Web www.fujirebio-europe.com.

**atenção** SAMP DIL

Contém 2-cloroacetamida
H317 P261 P280 P302+P352 P333+P313 P362+P364

**perigo** SUBS BCIP/NBT 100x

Contém N,N-dimetilformamida
H360D P280 P201 P308+P313 P303+P361+P353 P305+P351+P338

Advertências de perigo

H317 Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.
H360D Pode afectar o nascituro.

Recomendações de prudência

- P201 Pedir instruções específicas antes da utilização.
P261 Evitar respirar as névoas/vapores/aerossóis.
P280 Usar luvas de protecção/vestuário de protecção/protecção ocular/ protecção facial.
- P302+P352 **SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar abundantemente com água/...**
- P303+P361+P353 **SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água/tomar um duche.**
- P305+P351+P338 **SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.**
- P308+P313 **EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: consulte um médico.**
P333+P313 **Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico.**
P362+P364 **Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.**
- Apenas técnicos com formação adequada devem efetuar este teste.
 - As amostras e os controlos negativos e positivos devem ser sempre manipuladas como potencialmente infecciosas.
 - O controlo positivo foi determinado como sendo negativo para anti-VIH 1/2, anti-HCV e HbsAg, e positivo para anti HTLV I/II. O controlo negativo foi determinado como sendo negativo para anti-VIH 1/2, anti-HCV e HbsAg. As amostras devem ser sempre manipuladas como potencialmente infecciosas. Todos os componentes sanguíneos e materiais biológicos devem ser considerados como sendo potencialmente infecciosos e devem ser manipulados em conformidade.
 - Todas os componentes sanguíneos e materiais biológicos devem ser eliminados em conformidade com os procedimentos de segurança estabelecidos.
 - Autoclavagem durante 15 minutos a 121°C no mínimo.
 - Incinere o material descartável.
 - Misture os resíduos líquidos com hipoclorito de sódio para que a concentração final seja de \pm 1% de hipoclorito de sódio. Deixar repousar durante a noite antes de eliminar os resíduos.
- CUIDADO: Neutralize o líquido residual que contenha ácido antes de adicionar o hipoclorito de sódio.**
- Use equipamento de protecção pessoal: luvas e óculos de segurança quando manipular agentes perigosos ou infecciosos.
 - Os resíduos devem ser manipulados de acordo com as directivas de eliminação de resíduos da instituição. Deve cumprir todos os regulamentos ambientais, federais, locais e nacionais.
 - Não aspire a solução de paragem para uma garrafa de resíduos, que contenha hipoclorito de sódio.
- Amostra (recolha e manuseamento)**
- O **INNO-LIA HTLV I/II Score** pode ser realizado em soro ou plasma humano colhido em tubos com citrato, heparina ou EDTA, como anticoagulantes.
 - Antes da conservação, o soro ou o plasma devem ser separados do coágulo ou das células sanguíneas por centrifugação.

- Conservar as amostras entre 2 - 8°C. Para conservar mais do que uma semana congelar a temperatura igual ou inferior de -20°C.
- As amostras congeladas e descongeladas repetidamente (mais de 3 vezes) podem produzir resultados incorrectos.

Observações e precauções

- Não misture reagentes de números de lote diferentes.
- Os reagentes congelados, por exemplo, armazenados erradamente no congelador, podem provocar resultados errados.
- Evite a contaminação microbiana dos reagentes.
- Certifique-se de que as amostras e os controlos estão homogéneos antes da utilização.
- Não toque na membrana da tira. Manipule as tiras sempre pelo suporte de plástico.
- Utilize uma ponta de pipeta nova para cada amostra.
- Certifique-se de que as tiras de teste são colocadas nas cavidades com o **lado da membrana virado para cima**.
- Todos os passos da incubação devem ser realizados com um agitador orbital ou oscilador (utilize o oscilador apenas para a incubação de um dia para outro). A agitação das soluções sobre as tiras é importante para a obtenção de uma coloração uniforme das linhas e a máxima sensibilidade. A superfície da tira deve ficar completamente submersa durante a agitação.
- Cubra as cavidades com um selante adesivo para evitar a secagem das tiras durante a incubação nocturna da amostra.
- As tiras não utilizadas ou processadas devem ser mantidas ao abrigo de luz forte e do calor.
- Este kit só deve ser utilizado por pessoal com formação em práticas clínicas de laboratório.
- A reutilização de tiras ou cavidades conduz a resultados incorrectos.
- As tiras cortadas conduzem a interpretações de resultados incorrectas.

Procedimento de teste manual (16 horas)

Leia atentamente Observações e precauções antes de realizar o teste.

1. Retire o número necessário de calhas de teste.
2. Para cada série de testes, pode analisar um controlo positivo e um controlo negativo para efeitos de controlo interno.
3. Identifique as calhas de teste como amostras (e controlos) e coloque-as no tabuleiro.
4. Certifique-se de que a amostra do doente ou controlo não se derrama sobre as outras calhas. Adicione cuidadosamente a amostra de controlo ou do doente e os reagentes durante o procedimento de teste manual completo para evitar a contaminação cruzada.
5. Adicione **1 mL de diluente da amostra** a cada cavidade de teste.
6. Adicione **10 µL da amostra** ou do **controlo** apropriado às cavidades devidamente rotuladas.
7. Remova a quantidade necessária de **tiras** de teste do recipiente e coloque uma tira em cada uma das cavidades de teste. A tira de teste é colocada com o lado da membrana virado para cima na cavidade com uma pinça.
AS TIRAS DEVEM FICAR COMPLETAMENTE SUBMERSAS.
8. **Cubra** as cavidades com um selante adesivo (ver "Observações e precauções"). Incube as amostras, colocando o suporte num agitador ou oscilador (ver "Directrizes de incubação"), e agite **DE UM DIA PARA O OUTRO (16 ± 2 h)** à temperatura ambiente (de 18 - 25°C).
NOTA: Remova cuidadosamente os selantes adesivos para evitar contaminação cruzada.
9. **Lave** cada tira de teste **3 vezes** (5 minutos) com **1 mL de solução de lavagem** (ver "Instruções para as lavagens").
10. Adicione **1 mL de solução de conjugado** a cada cavidade de teste.
11. **Incube** com o conjugado, colocando o suporte de teste no agitador ou oscilador, e agite durante 30 minutos à temperatura ambiente (de 18 - 25°C).
12. **Lave** cada tira de teste **3 vezes** (5 minutos) com **1 mL de solução de lavagem** (ver "Instruções para as lavagens").
13. Adicione **1 mL de solução de substrato** a cada cavidade de teste.

14. **Incube** com o substrato, colocando o suporte de teste no agitador ou oscilador, e agite durante 30 minutos à temperatura ambiente (de 18 - 25°C).
15. Aspire o líquido. Adicione **1 mL de solução de paragem** a cada cavidade.
16. **Incube** com a **solução de paragem**, colocando o suporte no agitador ou oscilador, e agite durante 10 - 30 minutos à temperatura ambiente (de 18 - 25°C).
17. Aspire a **solução de paragem**.
18. **Retire** as tiras das cavidades de teste e coloque-as, com o lado da membrana virado para cima, sobre papel absorvente com uma pinça. Quando as tiras secarem completamente, pode interpretar os resultados.
Para acelerar o processo de secagem, coloque as tiras numa estufa a 37°C durante 30 minutos ou utilize um secador durante 1 minuto. As tiras processadas mantêm a cor desde que sejam conservadas num local escuro.

Resumo do procedimento de teste na tabela seguinte:

Procedimento de incubação de amostras de 16 horas	
Diluyente da amostra	1 mL
Amostra	10 µL
Controlos	10 µL
Tiras de teste LIA	16 horas ± 2 horas
Lavagem	1 mL/3 x 5 min
Conjugado RTU*	1 mL/30 min
Lavagem	1 mL/3 x 5 min
Substrato RTU*	1 mL/30 min
Solução de paragem	1 mL/10 - 30 min

(*) RTU = Ready-to-use = pronto a utilizar

Instruções para as lavagens

- Após a incubação de 16 horas, remova cuidadosamente o selante adesivo.
- O líquido é aspirado da cavidade com uma pipeta, de preferência ligada a um aspirador de vácuo, que tem uma garrafa de resíduos que contém uma solução a 5% de hipoclorito de sódio. O suporte é mantido num ângulo que permita que o líquido esorra para um lado da cavidade (para a parte do reforço plástico não impregnado de cada tira).
- Adicione 1 mL de solução de lavagem diluída a cada cavidade e agite num agitador ou oscilador. O tempo de agitação é indicado no procedimento do ensaio.
- Repita estes passos tantas vezes quantas as indicadas no procedimento de teste.

NOTA:

- Não permita que as tiras sequem entre os passos de lavagem.
- Certifique-se de que não danificou a superfície das tiras de teste durante a aspiração.
- Utilize sempre um dispositivo de aspiração limpo com um desinfetante para evitar contaminações cruzadas.
- Certifique-se de que a tira foi cuidadosamente lavada por submersão completa na solução de lavagem.
- Adapte a velocidade do agitador ou oscilador, quando necessário.
- Evite salpicos de solução de lavagem sobre os limites dos poços teste.

Directrizes de incubação

- Todos os passos de incubação (amostra, conjugado, substrato e solução de paragem) e também os passos de lavagem devem ser realizados num agitador ou oscilador (utilize o oscilador para a incubação de amostras de um dia para outro).
- A superfície da tira deve estar completamente submersa com o lado da membrana virado para cima durante os passos de incubação e de lavagem.
- O agitador ou oscilador deve permitir um movimento recíproco (de vaivém) das tiras na cavidade e um movimento do líquido sobre as tiras sem transbordar da cavidade.
- As velocidades geradas por um agitador orbital ou longitudinal, ou um oscilador são críticas para a obtenção de uma linha de coloração homogénea e da sensibilidade máxima.

Recomendações para um agitador orbital:

- O diâmetro do movimento circular deve ser igual ou superior a 13 mm.
- A velocidade recomendada para um movimento circular de 13 mm é de 160 rpm.
- A velocidade recomendada para um movimento circular de 24 mm é de 90 rpm.

Recomendações para um oscilador:

- A velocidade recomendada para um ângulo de oscilação de 9° é 34 rpm.

Procedimento automático de teste

Os instrumentos e protocolos associados estão disponíveis pela Fujirebio Europe N.V. (ver www.fujirebio-europe.com/automation).

Resultados**Leitura**

A identidade e a localização dos antígenos e controlos impregnados na tira são:

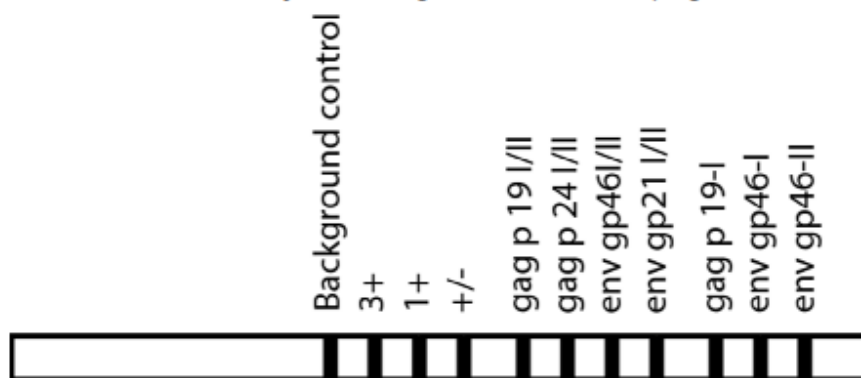


Figura 1: Tira de teste INNO-LIA HTLV I/II Score

A intensidade da reacção nas linhas de controlo de cada tira é utilizada para estabelecer os índices de reactividade para cada antígeno naquela tira:

Intensidade da linha de reacção do antígeno (R)		Índice
Menor que ±	$R < \pm$	-
Igual a ±	$R = \pm$	±
Maior que ± mas menor ou igual a 1+	$\pm < R \leq 1+$	1+
Maior que 1+ mas menor que 3+	$1+ < R < 3+$	2+
Igual a 3+	$R = 3+$	3+
Maior que 3+	$R > 3+$	4+

Tem de realizar um índice de reactividade independente para cada tira. Para uma interpretação correcta, utilize o cartão de leitura. A identificação das linhas é obtida pelo alinhamento da linha de controlo 3+ da tira em teste com a linha de controlo 3+ do cartão de leitura.

Validação

Antes de ler os resultados dos testes, deve verificar a validade dos níveis de controlo em cada tira que devem cumprir os seguintes critérios.

Validação de uma tira individual:

1. Os níveis de controlo 1+ e ±, assim como o nível de controlo positivo forte 3+ devem ser visíveis.
2. A intensidade do nível de controlo 3+ deve ser maior do que a do nível 1+ e a intensidade do nível 1+ deve ser maior do que a do nível ±.
3. A linha de controlo de fundo deve ter uma classificação negativa (a intensidade é mais fraca do que a linha de controlo ±).

Em caso de análise dos controlos positivo e negativo, deve verificar a validade das tiras dos controlos positivo e negativo antes de ler os resultados dos testes e cumprir os critérios seguintes.

1. A tira do controlo positivo tem que pelo menos mostrar uma reacção \pm na p19 I/II, p24 I/II, gp46 I/II, gp21 I/II e gp46-I. A linha de antígenos p19-I e gp46-II pode apresentar um índice negativo.
2. A tira de controlo negativo deve mostrar uma reacção negativa (nenhuma reacção ou inferior ao nível de controlo \pm) para todas as linhas de antígeno HTLV.

NOTA:

- A tira deve estar completamente seca para evitar qualquer má interpretação derivada de bandas fracamente visíveis que aparecem depois da adição da solução de paragem.
- Não coloque papel sobre as tiras enquanto estiverem húmidas.
- Linhas de controlo fracas podem ser observadas nas amostras com elevados níveis de IgG (acima da margem IgG normal).
- No caso de resultados imprevistos ou quando suspeitar de um erro no procedimento de teste, deve repetir o teste e incluir um controlo positivo e um controlo negativo numa nova série de testes.

Interpretação dos resultados**Confirmação**

Apenas as 4 linhas de confirmação (gag p19 I/II, gag p24 I/II, env gp46 I/II, env gp21 I/II) devem ser levadas em consideração.

	Resultado	Recomendação
<i>Sem linha:</i>	Negativo para anticorpos HTLV	
<i>Uma linha ($\geq \pm$):</i>		
- p19 I/II ou p24 I/II ou gp46 I/II	Negativo para anticorpos HTLV	Necessita de mais investigação *
- gp21	Indeterminado para anticorpos HTLV	
<i>Dois linhas ($\geq \pm$):</i>		
- gp21 NÃO reactiva	Indeterminado para anticorpos HTLV	Necessita de mais investigação * Discriminação (ver em baixo)
- gp21 reactiva	Positivo para anticorpos HTLV	
<i>Três ou mais linhas:</i>	Positivo para anticorpos HTLV	Discriminação (ver em baixo)

(*) Para as amostras com resultado indeterminado recomendamos um ensaio suplementar ou teste com nova amostra.

Discriminação

A discriminação é apenas possível nas amostras que nas linhas de confirmação indicam "positivo". Apenas os índices das 3 linhas de discriminação (env gp46-I, gag p19-I, env gp46-II) devem ser tidas em consideração.

NOTA:

- Total das intensidades = total dos índices, e uma intensidade \pm conta como 0.5
Quando a intensidade for inferior à linha de corte, esta não conta (= 0).

Se a soma (env gp46-I + gag p19-I) > env gp46-II positivo para anticorpos HTLV-I

Se a soma (env gp 46-I + gag p19-I) \leq env gp46-II positivo para anticorpos HTLV-II

E env gp46-II > env gp 46-I

Outras combinações Positivo para anticorpos HTLV (sem tipificação)

Software de interpretação: LIRAS para doença infecciosas

O LIRAS para software de doenças infecciosas foi concebido para ajudar a fazer a interpretação dos resultados da LIA. Para obter a versão mais recente, contacte o seu distribuidor local.

AVISO: Não utilize a interpretação automatizada sem considerar os limites do procedimento seguintes.

Limites do procedimento

- O protocolo fornecido deve ser aplicado rigorosamente para obter um desempenho óptimo do teste.
- Um resultado negativo não exclui a possibilidade de exposição ao HTLV ou de infecção com o vírus.
- No caso de ter reatividades nas seguintes linhas de antígenos (independentemente da reatividade na linha de controlo de fundo): gag p19 I/II, env gp46 I/II, gag p19 I, env gp46-I, e env gp46-II, é possível que tenha ocorrido uma reatividade inespecífica com alguns tipos de anticorpos anti-estreptavidina. Por conseguinte, a tira não pode ser determinada como positiva para anticorpos de HTLV. Recomendamos testes adicionais com outros métodos de teste.
- A utilização das amostras diluídas pode dar resultados incorrectos.
- Um resultado indeterminado no INNO-LIA HTLV I/II Score requer mais investigação. Testes adicionais são recomendáveis (avaliação de uma nova amostra ou PCR).
- As amostras de alguns doentes podem produzir uma reatividade com intensidade similar para todas as linhas de antígenos (em alguns casos, juntamente com a linha de controlo de fundo) na tira (as chamadas linhas de tampão). Quando estas reatividades têm a mesma intensidade à volta do nível de corte (classificação \pm), deve interpretar os resultados conforme indicado abaixo:
 - Reatividade igual em todas as linhas de antígenos (em alguns casos juntamente com a linha de controlo de fundo) entre o nível de corte (classificação \pm) e a classificação 1+ é considerada como INVÁLIDA e recomendamos testes adicionais com outros métodos de teste.
 - Reatividade igual em todas as linhas de antígenos inferior ao nível de corte (classificação \pm) é considerada como NEGATIVA desde que a reatividade da linha de controlo de fundo também esteja abaixo do nível de corte.
 - Reatividade igual em todas as linhas de antígenos mais elevada do que o nível 1+ é considerada como POSITIVA desde que a reatividade da linha de controlo de fundo esteja abaixo do nível de corte.

Desempenho do teste

Os resultados do INNO-LIA HTLV I/II Score com procedimento manual de incubação de amostras de 16 horas foram obtidos por testes internos de uma colecção de amostras caracterizadas incluindo painéis de SFTS & BBI.

Sensibilidade

Foi incluída nesta avaliação comparativa uma colecção de amostras positivas com 217 amostras positivas para HTLV-I e 111 positivas para HTLV-II provenientes de doentes infectados com HTLV identificados como positivos, resultados que foram confirmados pelo teste INNO-LIA HTLV I/II.

Foram testadas internamente um total de 328 amostras com o teste INNO-LIA HTLV I/II Score utilizando o procedimento manual de 16 horas de incubação das amostras. Destas 328 amostras, 214 amostras foram correctamente identificadas como positivas para anticorpos HTLV-I, 110 amostras foram correctamente identificadas como positivas para anticorpos HTLV-II e 4 positivas para anticorpos HTLV. No conjunto foi observada uma sensibilidade de 100% (328/328) no teste inicial. Como em 4 amostras não foi possível efectuar diferenciação entre HTLV-I (3 amostras) e HTLV-II (1 amostra), a capacidade de diferenciação é de 98.8% (324/328).

Especificidade**Dadores de sangue**

Foram analisadas internamente 305 amostras de dadores de sangue com o teste INNO-LIA HTLV I/II Score utilizando o procedimento manual de 16 horas de incubação de amostras.

Concluídos os testes, 304 amostras foram identificadas como negativas e uma amostra como indeterminada. Na sua totalidade a especificidade calculada é 99.7% (304/305) para os dadores de sangue.

Amostras clínicas

Uma colecção de 206 amostras clínicas em várias condições foi internamente analisada com o teste INNO-LIA HTLV I/II Score utilizando o procedimento manual de 16 horas de incubação de amostras. Uma amostra (clínica geriátrica) indicou um padrão indeterminado e uma outra amostra (mulher grávida) indicou um padrão positivo. Esta última amostra foi considerada positiva depois de repetir o teste em duplicado e com INNO-LIA HTLV-I/II, mas deu resultado negativo com o teste Murex screening ELISA e HTLV-I/II Western Blot.

O conjunto destas amostras indicou uma especificidade de 99.0% (204/206).

Amostras potencialmente interferentes

Um total de 75 amostras potencialmente interferentes incluindo marcadores de doenças infecciosas (HBV, HIV, HCV e Sífilis) e outras anomalias imunológicas (factores reumatóides, auto-ímmunes) foi internamente analisado utilizando o procedimento manual de incubação de amostras de 16 horas. Setenta e duas amostras deram resultados negativos com INNO-LIA HTLV I/II Score, duas foram identificadas como indeterminadas (subconjunto sífilis) e um foi considerado HTLV-I positivo (subconjunto HIV). Testes repetidos deram resultados negativos para todos os resultados inicialmente identificados como indeterminados e deram resultado positivo para o resultado inicialmente identificado com positivo. A última amostra deu positivo com Murex screening ELISA e deu indeterminado com HTLV-I/II Western Blot. Para este conjunto de amostras, foi obtida uma especificidade de 97.3% (72/74).

Excluindo a amostra positiva e após repetição do teste a especificidade obtida foi 100% (74/74).

Precisão

Um painel de 7 amostras positivas para HTLV em conjunto com o controlo positivo e o controlo negativo foram testados por diferentes técnicos com 3 lotes distintos utilizando o procedimento manual de 16 horas de incubação de amostras. Antes do teste as amostras HTLV positivas foram diluídas a um factor de diluição de 1/7 a 1/25.

A utilização de diferentes lotes e o desempenho por diferentes técnicos resultaram no mesmo resultado do teste nas amostras avaliadas.

Marcas comerciais

INNO-LIA, LiRAS e Auto-LIA são marcas comerciais da Fujirebio Europe N.V. registadas nos EUA e outros países.

Anexo 3 – Bula kit commercial de sorologia ELISA: Murex HTLV I + II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: População Migrante e Refugiada em Situação de Vulnerabilidade de Goiás: Epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais, Avaliação das Condições de Saúde e Violência

Pesquisador: Karla Antonieta Amorim Caetano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06671019.7.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.243.845

Apresentação do Projeto:

O presente projeto diz respeito ao fato de que a cada ano cresce entre a população brasileira o número de pessoas estrangeiras com diferentes status migratórios. Entre 2010 e 2016 houve aumento de 127% do número total de refugiados reconhecidos no país, chegando a 9.552 pessoas de 82 nacionalidades. Migrantes estrangeiros e refugiados no Brasil vivenciam obstáculos relacionados à inserção na sociedade, que os expõem a vulnerabilidades individual, social e programática, favorecendo a aquisição e transmissão de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e hepatites virais. Podem contribuir para este cenário outros fatores, como o padrão epidemiológico das Infecções e a cobertura vacinal no país de origem; o longo período de viagem, muitas vezes em condições insalubre e de segurança precária; a superlotação dos campos de refugiados, que favorece a ocorrência de surtos de doenças gastrointestinais e respiratórias; a marginalização e vulnerabilidade que leva ao abuso do álcool, situações de violência e a doenças relacionadas a pobreza. Em Goiás, não existe estimativa do número de migrantes estrangeiros e refugiados e poucas são as instituições que trabalham com esta temática em âmbito de monitoramento e auxílio, restringindo-se a órgãos públicos voltados para projetos embrionários sobre tráfico de pessoas, envolvendo nacionalidades como Bangladesh e Haiti. Não existem dados a respeito da condição de saúde dos migrantes estrangeiros e refugiados, tampouco estudos epidemiológicos abordando a prevalência e comportamentos associados às IST.

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Avenida Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-070
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Os pesquisadores acreditam que os migrantes e refugiados que vivem no estado de Goiás possuem maior prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis e hepatites virais comparados à população em geral da região, bem como maior frequência de comportamentos de risco para estas infecções. Para subsidiar uma proposta adequada de saúde pública, que responda às necessidades de saúde de um grupo populacional específico, é necessário conhecer primeiramente a distribuição da doença ou agravo e seus determinantes na população alvo. A presente proposta vai ao encontro da Estratégia do Setor Saúde Global 2016-2021 da Organização Mundial de Saúde, e Agenda de Desenvolvimento Sustentável 2030 da Organização das Nações Unidas, que definiu metas ambiciosas para eliminar as IST, HIV e hepatites virais como problema de saúde pública global.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Investigar a epidemiologia das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e hepatites virais, avaliar a condição de saúde e situações de violência em migrantes estrangeiros e refugiados em situação de vulnerabilidade residentes em Goiás.

Objetivos Específicos:

1. Identificar as características sociodemográficas dos migrantes estrangeiros e refugiados;
2. Caracterizar o status migratório e mapear os locais de moradia dos migrantes estrangeiros e refugiados;
3. Estimar a prevalência de HIV, HTLV-1 e 2, sífilis, hepatites virais A, B, C, D e E e infecção pelo HPV e herpesvírus em migrantes estrangeiros e refugiados;
4. Analisar os fatores preditivos para estas infecções em migrantes estrangeiros e refugiados;
5. Identificar os subtipos virais do HTLV circulantes em migrantes estrangeiros e refugiados;
6. Identificar os genótipos do HIV, HCV, HBV e HPV circulantes em migrantes estrangeiros e refugiados;
7. Avaliar a situação vacinal dos migrantes estrangeiros e refugiados;
8. Avaliar a situação de imunização contra hepatite B em migrantes estrangeiros e refugiados;
9. Vacinar, avaliar a adesão às três doses da vacina contra hepatite B e analisar a resposta vacinal nos migrantes estrangeiros e refugiados que completaram o esquema de imunização vacinal;
10. Vacinar e avaliar a completude do esquema vacinal contra HPV em crianças/adolescentes migrantes estrangeiras e/ou refugiadas;
11. Avaliar o uso abusivo de álcool em migrantes estrangeiros e refugiados;
12. Explorar as ideias com base cultural que suportam a percepção sobre vulnerabilidade para IST,



Continuação do Anexo 3.240.045

o processo de transmissão, o processo de transmissão, o processo de prevenção individual e para a parceria sexual, assim com o processo de autocuidado;

13. Compreender o Sistema Único de Saúde e os serviços de saúde brasileiros sob a ótica dos migrantes estrangeiros e refugiados;

14. Identificar na saúde sexual e reprodutiva dos migrantes estrangeiros e refugiados os fatores preventivos/expositivos às Infecções Sexualmente Transmissíveis;

15. Compreender as situações de vulnerabilidade social e violência sob a perspectiva dos migrantes estrangeiros e refugiados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS -

Os riscos relacionam-se à coleta de sangue, que será realizada por meio de punção venosa. Em alguns casos, pode ocorrer a formação de uma área arroxeada no local da picada no braço (hematoma), o qual desaparece após alguns dias. A vacina administrada pode levar a dor e o local pode ficar hiperemiado e rígido, mas que também desaparecem em poucos dias. As técnicas serão realizadas por profissional capacitado, e todos os materiais utilizados durante as etapas de testes rápido, coleta de sangue e vacinação serão estéreis e descartáveis. Caso apresente efeitos/reações adversas à vacina, deve entrar em contato, a qualquer horário, pelo número (+55-62) 3209-6280 Ramal: 206 ou (+55-62) 991215003 (aceita ligações a cobrar), para que possa ser encaminhado para atendimento em órgão de saúde público, referência para estas situações. Já, as coletas nas regiões genital e oral serão superficiais, portanto raramente causará dor, um pouco de desconforto pode ocorrer e por ser uma região muito irrigada de vasos sanguíneos, talvez possa sair um pouco de sangue durante e/ou após a coleta, mas é normal e desaparecerá nos próximos dias. Todos os procedimentos realizados (coleta de sangue, secreção e a vacinação) serão realizados por profissionais capacitados que seguem todas as recomendações para que não ocorram reações adversas. Além dos desconfortos físicos, o participante poderá se sentir incomodado em responder algumas perguntas de sua intimidade; assim, poderá escolher o local que considerar o mais privativo, mas caso deseje parar de responder as perguntas e não participar mais do estudo, poderá falar para o entrevistador, que imediatamente atenderá o pedido sem qualquer prejuízo.

BENEFÍCIOS: Os benefícios desse estudo incluem conhecimento da epidemiologia atual das hepatites virais, sífilis, HIV, herpesvirus, HPV e HTLV, situação que será determinante para elaboração de ações à Política Nacional de Atenção à Saúde aos Imigrantes e Refugiados no Brasil e que contribuirão para melhoria da qualidade de vida desses indivíduos. Além desses benefícios em

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Alameda Flamboyant, Qd K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-070
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 3.243.845

nível epidemiológico, todos terão a oportunidade de proteção e prevenção da hepatite B e HPV através da vacina oferecida, ainda, aqueles participantes que apresentarem positividade para alguma Infecção serão encaminhados para confirmação e/ou tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem grande relevância social e pode contribuir para o conhecimento sobre as condições de vida e de saúde desse grupo de imigrantes em Goiás e para a construção e consolidação da "Política Nacional de Atenção à Saúde aos Imigrantes e Refugiados". Permitirá mapear os locais de moradia dos migrantes e refugiados em situação de vulnerabilidade em Goiás, além disso será possível conhecer a epidemiologia atual das hepatites virais, bem como da sífilis, HIV, HPV e herpes virus em uma população em destaque para estas Infecções; Informações que serão valiosas para a implementação da nova "Política Nacional de Atenção à Saúde aos Imigrantes e Refugiados" em âmbito regional (Goiás). A utilização dos testes rápidos para HIV, sífilis, hepatite B e C permitirão em tempo real o diagnóstico da situação e encaminhamento para confirmação e ou tratamento da Infecção, o que contribuirá para a quebra da cadeia de transmissão das Infecções Sexualmente Transmissíveis e para a melhoria da qualidade de vida deste grupo. Além disso, a vacinação deste grupo será uma medida importante de prevenção à saúde. O desconhecimento do estado de saúde deste grupo dificulta a gestão do Sistema Único de Saúde para realizar o planejamento de ações específicas que atendam essa população alvo em suas necessidades de promoção, proteção e recuperação da saúde.

O estudo é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG-Brasil), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil) e Programa MITACS Globalink (Canadá).

O projeto será desenvolvido com os recursos obtidos por meio do Edital - Projeto da Chamada Pública 4/2017 - Chamada Pública n. 04/2017 Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde FAPEG/SES-GO/CNPq/MS-DECIT/2017 - PPSUS/GO de R\$ 90.000,00 (noventa mil reais) e ainda do Edital de Fomento (Chamada MCTIC/CNPq Nº 28/2018 - Universal/Faixa C - R\$ 120.000,00). O orçamento previsto no projeto é R\$117.000,00.

Será executado por meio de parceria entre a Universidade Federal de Goiás, Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, representada pela Secretaria Municipal de Assistência Social de Goiânia (SEMAS) e Secretaria Estadual de Saúde de Goiânia, representada pela Secretaria de Políticas para Mulheres e Promoção da Igualdade Racial de Goiás (SEMIRA), Superintendência de Política de Atenção Integral à Saúde e Gerência de Imunização e Rede de Frio. Além destas instituições, o estudo contará com o apoio de representantes da organização da sociedade civil (OSC), que

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-070
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 3.243.945

desenvolve atividades com imigrantes em Goiânia e Aparecida de Goiânia e também representantes do Consulado dos países noticiados como chave para Imigração no Brasil.

Também é parceira no estudo, a University Ryerson (Canadá), Programa MITACS Globalink (Canadá), que está financiando alunos de graduação canadenses para a execução da coleta de dados. Estes alunos somente realizarão a coleta de indivíduos com 18 anos ou mais.

O local do estudo ainda será estabelecido, pois em Goiás, não existe estimativa do número de migrantes estrangeiros e refugiados vivendo em situação de vulnerabilidade. Por outro lado, notícias na mídia evidenciam que cidades como Aparecida de Goiânia, Goiânia e Anápolis abrigam migrantes estrangeiros e refugiados de diferentes países.

A amostra mínima necessária, na ausência de um parâmetro regional será de 471 imigrantes. Para a etapa do estudo transversal, todos aqueles com idade igual ou superior a dois anos serão convidados a participarem do estudo. Considerando o desenho de coorte para vacinação, serão incluídos aqueles com idade entre 9 e 13 anos para vacinação para o HPV e todos aqueles com idade igual ou acima de 2 anos, que relataram não ter recebido a vacina contra hepatite B, para vacinação contra hepatite B.

Inicialmente será realizada uma pesquisa formativa para definição dos participantes-chave. Para tanto, será realizado movimento de aproximação, conhecimento, inserção e vínculo com migrantes estrangeiros e refugiados representantes dos vários subgrupos populacionais. Uma vez definidos os participantes-chave, em conjunto serão determinados os locais para a coleta de dados, para então iniciar o recrutamento dos indivíduos para o estudo. As coletas poderão ocorrer em unidades filantrópicas (igrejas, pastoral do migrante), organizações da sociedade civil, bem como unidades básicas de saúde (nível primário) próximas aos locais de moradia ou trabalho dos participantes da pesquisa. Entretanto, em relação aos locais das unidades básicas, não há como especificar em quais áreas serão executadas as ações, uma vez que se trata de um grupo de difícil acesso e não existem dados sobre o mapeamento em Goiânia.

Para atingir os objetivos propostos neste estudo, será realizada pesquisa de cunho QUANTITATIVO (estudo observacional, analítico, de corte transversal e uma coorte para a vacinação contra hepatite B) e QUALITATIVO (pesquisa descritiva do tipo Social Estratégica).

Dando continuidade à coleta, por meio da técnica RDS, durante os anos de 2019 à 2021 todos os participantes serão entrevistados em local privativo, contendo dados sociodemográficos, possíveis fatores de risco para as infecções investigadas, além de antecedentes de vacinação.

A seguir será aplicada a escala para avaliação do consumo de álcool AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). Após a entrevista, serão coletados 10mL de sangue, por punção venosa

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-470
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1165 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com

Página 33 de 38



Continuação do Parecer: 3.243.345

periférica, em membro superior, para realização dos Testes Rápidos (TR) e realização da sorologia complementar. Os migrantes e refugiados sexualmente ativos serão encaminhados para a coleta de secreções genital e bucal para estudo molecular do HPV. Em mulheres, a coleta do muco será realizada no colo do útero, vagina ou vulva, e em homens, a coleta de secreção ocorrerá na glândula, uretra ou pênis. Para ambos os sexos também serão realizadas coletas de secreção nas regiões bucal e anal.

Para verificar a situação vacinal dos migrantes estrangeiros e refugiados será solicitado o registro no cartão de vacina, e na ausência do documento, será considerado o relato de vacinação prévia.

As vacinas aplicadas contra HBV e contra HPV serão as mesmas utilizadas no Programa Nacional de Imunização (PNI), que será obtida por meio da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, GO:

- Vacina contra hepatite B - Todos os participantes que negarem vacinação prévia contra hepatite B serão convidados a participar da coorte de vacinação. A vacina será aplicada no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa, nos meses 0, 1 e 6 meses.

- Vacina contra HPV - Todas as crianças de 9 a 13 anos não vacinadas contra HPV serão convidadas a participar da coorte. Receberão a vacina, que será aplicada no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa, nos meses 0 e 6 meses.

Em relação aos resultados dos testes sorológicos e análise de secreções, serão entregues posteriormente; o participante será comunicado por telefone e/ou e-mail para agendamento de entrega, respeitando a confidencialidade e sua autonomia. A entrega dos resultados acontecerá na Faculdade de Enfermagem da UFG, horário comercial. Caso seja desejo do participante, poderá fazer contato a qualquer momento, para realizar o agendamento ou saber maiores informações, seja ligando a cobrar (+55-62-991215003) ou indo até a Faculdade de Enfermagem da UFG.

Resultados dos participantes menores de idade serão entregues por escrito no momento da visita e outra parte será entregue depois, mas a equipe entrará em contato com o responsável para marcar o melhor dia para ir receber os resultados dos exames. Se o teste sorológico for positivo para alguma das infecções, será encaminhado para tratamento e acompanhamento imediato.

Quem tiver 12 anos ou mais de idade, pode pedir para os membros da pesquisa que deseja receber o resultado dos exames sozinho, ou seja, sem a presença dos pais ou representante legal, e não precisará falar o resultado dos exames para ninguém. Esta conduta foi tomada com base no documento do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017), que orienta o manejo do HIV.

Para a etapa QUALITATIVA do estudo serão convidados a participar aqueles com idade igual ou

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Avenida Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-970
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefons: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.pri.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Contribuição da Parecer: 3.245.845

superior a 18 anos. Os dados serão coletados por meio da observação do campo e por entrevistas individuais semiestruturadas.

Os participantes serão convidados para fazer a entrevista no dia e horário que acordarem, será em local reservado, onde possam falar livremente sobre as questões feitas. Será gravada em gravador e posteriormente as falas serão transcritas pelo pesquisador, garantindo anonimato dos participantes.

Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, Termos de Assentimento e os Instrumentos de Investigação (questões para entrevista) serão traduzidos para língua estrangeira que permita comunicação efetiva com os participantes; para tal um profissional capacitado e qualificado será designado.

Os dados coletados serão armazenados na forma de arquivos de áudio digital que serão mantidos por um total de 5 anos salvos no computador dos pesquisadores principais como um arquivo eletrônico protegido por senha.

Para aqueles que autorizarem o armazenamento do material biológico, este será armazenado por 10 anos no Laboratório Multusuário de Pesquisa Clínica (LAMPEC) da Faculdade de Enfermagem/UFG.

O armazenamento poderá ser renovado mediante autorização ao CEP da UFG ou o material biológico será descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os documentos necessários ao seu desenvolvimento:

- Projeto aprovado na unidade de origem - Certidão de Ata do Conselho Diretor da Unidade
- Folha de Rosto;
- Termo de Compromisso assinado pelos Pesquisadores
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os participantes maiores de 18 anos de idade e para os pais dos menores de idade;
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) - para participantes menores de 18 anos;
- Instrumentos de Coleta de Dados quantitativos e roteiro de perguntas para entrevista;
- Cronograma de coleta de dados;
- Carta de Anuência da Secretaria Municipal de Saúde.

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Avenida Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-870
UF: GO Município: GOIANA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com

Página 07 de 08



Continuação do Parecer: 3.243.845

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto seguiu as recomendações éticas necessárias ao seu desenvolvimento, e pode ter início a coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 456/12 e Resolução CNS n. 510/16. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1235381.pdf	30/03/2019 01:59:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoAssentimentoMigrantesREVISADO.pdf	30/03/2019 01:57:41	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMigrantesREVISADOpals.pdf	30/03/2019 01:57:31	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaCEPmigrantes.pdf	30/03/2019 01:57:22	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAnuenciaSMS.pdf	30/03/2019 01:56:56	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MZanchettaTermoCompromissoCANADA.pdf	30/03/2019 01:56:39	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMigrantesREVISADO.pdf	30/03/2019 01:56:23	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMigrantesREVISADO.pdf	30/03/2019 01:56:02	Karla Antonieta Amorim Caetano	Aceito
Orçamento	OrçamentoMIGRANTES.pdf	03/02/2019	Karla Antonieta	Aceito

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação - Agência UFG de Inovação, Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2
Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-970
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.pipi.ufg@gmail.com

Anexo 4 - Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population (Artigo publicado em 2023)



OPEN ACCESS

EDITED BY
Toshiki Watanabe,
St. Marianna University School of Medicine,
Japan

REVIEWED BY
Mahmuda Yasmin,
University of Dhaka, Bangladesh
Aldemir Branco de Oliveira Filho,
Federal University of Pará, Brazil

*CORRESPONDENCE
Regina Maria Bringel Martins
✉ rbringel@ufg.br

RECEIVED 21 July 2023
ACCEPTED 19 September 2023
PUBLISHED 06 October 2023

CITATION
Marinho TA, Magalhães LS, dos Santos KC,
Martins TLS, Silva GRdCe, Silva AMdCe,
Carneiro MAdS, Caetano KAA, Teles SA and
Martins RMB (2023) Human T-lymphotropic
virus 1/2 infection among immigrants and
refugees in Central Brazil, an emerging
vulnerable population.
Front. Public Health 11:1265100.
doi: 10.3389/fpubh.2023.1265100

COPYRIGHT
© 2023 Marinho, Magalhães, dos Santos,
Martins, Silva, Silva, Carneiro, Caetano, Teles
and Martins. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Human T-lymphotropic virus 1/2 infection among immigrants and refugees in Central Brazil, an emerging vulnerable population

Thais Augusto Marinho¹, Larissa Silva Magalhães²,
Kamila Cardoso dos Santos², Thaynara Lorrane Silva Martins²,
Grazielle Rosa da Costa e Silva², Ágabo Macedo da Costa e Silva¹,
Megmar Aparecida dos Santos Carneiro¹,
Karlla Antonieta Amorim Caetano², Sheila Araújo Teles² and
Regina Maria Bringel Martins^{*2}

¹Institute of Tropical Medicine and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil, ²Faculty of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

Introduction: Migratory flows play a significant role in the spread of human T-lymphotropic virus 1/2 (HTLV-1/2). In the last decade, a substantial migration of individuals occurred from Haiti and Venezuela to Brazil. However, data on the prevalence of HTLV-1/2 infection among these international migrants in Brazil are scarce. This study describes the prevalence of this infection among immigrants and refugees in Central Brazil.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 537 international migrants in the State of Goiás, Central Brazil. Participants were interviewed, and blood samples were collected. Serological screening for anti-HTLV-1/2 was performed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Murex HTLV-I + II, DiaSorin, Dartford, UK), and seropositive samples were submitted for confirmation by a line immunoassay (INNO-LIA HTLV I/II, Fujirebio, Europe N.V., Belgium).

Results: The majority of participants were males (54.4%), between 18 and 50 years old (78%; mean age: 29.1 years), self-declared black (55.1%), reported 1 to 12 years of formal education (70.9%), and were either Venezuelans (47.9%) or Haitians (39.7%). Additionally, 50.1% were immigrants, 49% were refugees, and five were Brazilian children (0.9%) born to Haitian immigrant parents. The overall prevalence of anti-HTLV-1/2 was 0.95% (95% CI: 0.31–2.28), with HTLV-1 at 0.19% and HTLV-2 at 0.76%. All seropositive individuals ($n = 5$) were refugees from Venezuela, resulting in a rate of 2.26% for anti-HTLV-1/2, HTLV-1 (0.45%) and HTLV-2 (1.81%) among Venezuelan refugees. Of the demographic and behavioral characteristics evaluated, unprotected sexual intercourse and having more than one sexual partner (≥ 2) in the previous 12 months were associated with HTLV-1/2 seropositivity among Venezuelans.

Conclusion: This study revealed, despite the low seroprevalence of HTLV-1/2 among international migrants in Central Brazil, evidence of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Venezuelan refugees. In addition, their characteristics highlight that specific social and health programs should be implemented for these emergent and socially vulnerable migrant groups.

Anexo 5 - The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees—A Systematic Review and Meta-Analysis (Artigo publicado em 2024)



Systematic Review

The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees—A Systematic Review and Meta-Analysis

Thais Augusto Marinho ¹, Michele Tiemi Okita ¹, Rafael Alves Guimarães ^{1,2}, Ana Laura de Sene Amâncio Zara ³, Karlla Antonieta Amorim Caetano ², Sheila Araújo Teles ², Márcia Alves Dias de Matos ¹, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro ¹ and Regina Maria Bringel Martins ^{1,*}

¹ Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia 74605-050, Goiás, Brazil; thaismarinho@egresso.ufg.br (T.A.M.); okita.micheletiem@gmail.com (M.T.O.); rafaelalves@ufg.br (R.A.G.); marciaalves@ufg.br (M.A.D.d.M.); megmar@ufg.br (M.A.d.S.C.)

² Faculty of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia 74605-080, Goiás, Brazil; karlla@ufg.br (K.A.A.C.); sateles@ufg.br (S.A.T.)

³ Health Technology Assessment Center, Federal University of São Paulo, Diadema 09913-030, São Paulo, Brazil; analauraufg@gmail.com

* Correspondence: rbringel@ufg.br

Abstract: This is the first systematic review and meta-analysis to estimate the prevalence of human T-lymphotropic virus 1 and 2 (HTLV-1 and 2) infections among immigrants and refugees worldwide. PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science, and Virtual Health Library (VHL) databases were searched for studies published from their inception to 6 January 2023. A meta-analysis using a generalized linear mixed model with a random effect was performed for HTLV-1 and HTLV-2. Subgroup analyses were performed based on the decade of study, sample size, confirmatory methods, region of study, risk group, and region of origin. Of the 381 studies initially identified, 21 were included. The pooled prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 was 1.28% (95% CI: 0.58, 2.81) and 0.11% (95% CI: 0.04, 0.33), respectively. HTLV-1 prevalence differed significantly by region of origin, with the highest prevalence among those from the Western Pacific Region (7.27%; 95% CI: 2.94, 16.83). The subgroup analysis also showed significant differences between the estimates of HTLV-1 considering the decade of study, sample size, and region of study. For HTLV-2, significant differences were shown in relation to sample size, confirmatory methods, and risk group. The higher HTLV-1 prevalence found deserves public health attention in immigrant and refugee-receiving non-endemic countries.

Keywords: HTLV-1; HTLV-2; immigrant; refugee; prevalence; systematic review; meta-analysis



Citation: Marinho, T.A.; Okita, M.T.; Guimarães, R.A.; Zara, A.L.d.S.A.; Caetano, K.A.A.; Teles, S.A.; de Matos, M.A.D.; Carneiro, M.A.d.S.; Martins, R.M.B. The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses* **2024**, *16*, 1526. <https://doi.org/10.3390/v16101526>

Academic Editor: Toshiki Watanabe

Received: 1 September 2024

Revised: 21 September 2024

Accepted: 22 September 2024

Published: 27 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus that causes adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), and other inflammatory diseases [1–3]. Additionally, a World Health Organization (WHO) report stresses that HTLV-1 infection is associated with a 57% increase in all-cause mortality [4]. Although some neurological disorders are associated with HTLV-2 [5–7], its pathological role is still unclear. HTLV-1 and HTLV-2 are transmitted through unprotected sexual intercourse, transfusion/transplantation of contaminated blood/organs, or injection of drugs and from mother to child, mainly through breastfeeding [3,8,9].

The geographical distribution of HTLV-1 infection indicates that it is endemic in specific regions, including Southern Japan, Northeastern Iran, Romania, sub-Saharan Africa, South America, almost all Caribbean islands, Southeastern regions of the USA, Melanesia, and also in Indigenous Australians [10–19]. HTLV-2 infection is endemic in American Indigenous populations and people who inject drugs (PWID), as well as in some Indigenous people in the African region [20–23].