

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

***HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS 1 (HTLV – 1):
ASPECTOS BIOLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS,
DOENÇAS ASSOCIADAS, TRATAMENTO E
CONTROLE.***

CRISTIANE NUNES DE OLIVEIRA

**Belo Horizonte
2015**

CRISTIANE NUNES DE OLIVEIRA

***Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV – 1):
aspectos biológicos, epidemiológicos, doenças
associadas, tratamento e controle.***

*Monografia apresentada no Programa de
Pós-Graduação em Microbiologia do
Instituto de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para obtenção do
Título de Especialista em Microbiologia.*

Orientadora: Dra. Jaqueline Gontijo de Souza

**Belo Horizonte
2015**

AGRADECIMENTOS

Ao único que é digno de receber a honra e a glória. Obrigada Deus, obrigada Jesus pela morte de Cruz.

Minha amada mãe que nunca disse não para meus sonhos. Minha herança, Maria Luíza que mesmo sem entender me dá forças para conquistar meus objetivos. Ao meu esposo Dan, obrigada pela paciência e companherismo.

Meus irmãos e sobrinhos, que são minha família feliz. Aos amigos e colegas, muito obrigada.

Em especial a Coordenadora do curso, Professora Dra. Edel Figueiredo Barbosa Stancioli e minha Orientadora, Dra. Jaqueline Gontijo de Souza, quero agradecer pelo comprometimento, ensinamentos e auxílio nesta etapa final.

“Mesmo quando tudo parece desabar,
cabe a mim decidir entre rir ou chorar,
ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri,
no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir. “

Cora Coralina

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	12 2
3. OBJETIVO.....	13 3
3.1. GERAL.....	13 3
4. METODOLOGIA.....	14 4
5. REVISÃO DA LITERATURA	15 5
5.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.....	15 5
5.2. ESTRUTURA DA PARTÍCULA.....	15 2
5.2.1. ESTRUTURA DA PARTÍCULA.....	66 66
5.3. ESTRUTURA GENÔMICA E SEUS PRODUTOS PROTEICOS.....	17
5.4. CICLO DE MULTIPLICAÇÃO DO HTLV-1	25 22
5.5. DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1.....	28 25
5.5.1. MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV/ (HAM/TSP).....	32 25
5.5.2. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL).	32 26
5.5.3. OUTRAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS	32 27
5.6. EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1.....	32 28
5.6.1. OCORRÊNCIA DO HTLV-1 NO BRASIL	30
5.7. TRANSMISSÃO	33 22
5.7.1. TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA	36 33
5.8. DIAGNÓSTICO	38 36
5.9. PREVENÇÃO E CONTROLE TRATAMENTO.....	39 38
5.9.1. TRATAMENTO.....	39 39
6. CONCLUSÕES.....	40
7. BIBLIOGRAFIA	41

RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (*Human T-lymphotropic virus* - HTLV) são retrovírus que pertencem à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*, tendo sido descobertos até o momento, quatro tipos de HTLV: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. O HTLV-1 é um vírus oncogênico que infecta preferencialmente linfócitos T CD4+ e foi o primeiro retrovírus humano descrito e associado a doenças humanas. Atualmente é endêmico no Japão, Caribe, Américas do Sul e Central, África Equatorial, Oriente Médio, Ilhas Melanésias e nordeste do Irã. No Brasil, o HTLV-1 foi primeiramente descrito em 1986, em indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão, e radicados em Campo Grande (MS). A infecção por este vírus pode levar a doenças crônicas e progressivas como a HAM/TSP e a ATL, além de outras doenças inflamatórias. Cerca de 5% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam alguma doença associada a este vírus. As doenças causadas podem ser doenças crônicas e progressivas, como a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) e a Leucemia/Linfoma de Células T em Adultos (ATL), além de outras. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre este agente, abordando aspectos estruturais, taxonômicos, clínicos e epidemiológicos do *Human T-lymphotropic virus 1*.

Palavras-chave: *Human T-lymphotropic virus 1*; HTLV-1; HAM/TSP

ABSTRACT

The human T-lymphotropic virus (HTLV) are retroviruses that belong to the *Retroviridae* family, *Orthoretrovirinae* subfamily, genus *Deltaretrovirus* having been discovered so far HTLV four types: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. HTLV-1 is an oncogenic virus preferentially infects CD4 + T lymphocytes and was the first retrovirus associated with human diseases discovered. Currently is endemic in Japan, the Caribbean, South and Central America, Equatorial Africa, Middle East, Melanesian Islands and northeast Iran. In Brazil, the HTLV-1 was first described in 1986 in individuals from Okinawa, southern Japan, and based in Campo Grande (MS). Infection with the virus can lead to chronic and progressive diseases such as HAM / TSP and ATL, as well as other inflammatory diseases. About 5% of individuals infected with HTLV-1 have an illness associated with this virus. The diseases can be chronic and progressive diseases such as tropical spastic paraparesis / HTLV associated myelopathy (HAM / TSP) and the Leukemia / T cell lymphoma in adults (ATL), and others. Thus, this study aimed to make a review on this agent, addressing structural, taxonomic, clinical and epidemiological of *Human T-lymphotropic virus*.

Keywords: *Human T-lymphotropic virus 1*; HTLV-1; HAM/TSP

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da partícula viral dos retrovírus.

Figura 2: Representação esquemática do genoma do provírus do HTLV.

Figura 3: Representação esquemática do ciclo de multiplicação dos retrovírus.

Figura 4: Representação esquemática da morfogênese dos retrovírus com partículas do tipo C.

Figura 5: Lesões na pele de um indivíduo com leucemia de células T em adultos.

Figura 6: Distribuição mundial dos focos de infecção por HTLV-1.

Figura 7: Modelos de transmissão célula-célula do HTLV-1.

Figura 8: Distribuição dos focos de infecção por HTLV no Brasil entre doadores de sangue nas capitais de 26 estados e no Distrito Federal.

Figura 9: Sinapse viral.

Figura 10: Representação esquemática das etapas de triagem para o diagnóstico sorológico de HTLV-1 e 2.

LISTA DE ABREVIATURAS

HTLV-1 – *Human T-lymphotropic virus 1*

HTLV-2 – *Human T-lymphotropic virus 2*

HTLV-3 – *Human T-lymphotropic virus 3*

HTLV-4 – *Human T-lymphotropic virus 4*

HAM/TSP – Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

mRNA – RNA mensageiro

ATL - Leucemia de Células T de Adultos

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

ELISA - Ensaio imunoenzimático (do inglês, *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*)

LTR - Terminação Longa de Repetida (do inglês, *Long Terminal Repeat*)

RT - Transcriptase Reversa

IN – Integrase

SU – Receptor de ligação (Unidade de Superfície do inglês, *Surface Unity*)

TM – Proteína Transmembrana

MA – Proteína de Matriz

NC - Nucleoproteínas

IL - Interleucinas

kDa - Kilodaltons

gp – Glicoproteína

GM-CSF - Fator de Crescimento de Granulócitos

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intracelular 1

MTOC – Centro de Organização dos Microtúbulos

LFA-1 – Antígeno associado ao Linfócito 1

1. INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (*Human T-lymphotropic virus* - HTLV) são retrovírus que pertencem à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*. O HTLV possui quatro tipos já descritos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. Dentre estes, os dois primeiros são os mais estudados e correlacionados a adoecimentos em seres humanos, com destaque para o HTLV-1, que é um vírus oncogênico e foi o primeiro retrovírus descoberto associado a doenças humanas (COOPER *et al.*, 2009; GESSAIN e MAHIEUX, 2012; ICTV, 2015).

Estes vírus possuem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética semelhante à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima a extremidade 3' conhecida como região pX, que contém os genes *tax* e *rex*, codificadores das proteínas regulatórias de mesmo nome, além de outros genes codificadores de importantes proteínas acessórias (GREENE *et al.*, 1986).

O HTLV possui tropismo para linfócitos T, sendo que o HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-2 tem tropismo para linfócitos T CD8+, apresentando efeito hematológico diferente do HTLV-1 (BORDUCCHI *et al.*, 1999; SANTOS e LIMA, 2005; ROMANOS *et al.*, 2008; ZAGO *et al.*, 2005).

Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 no mundo, no entanto, a prevalência varia de acordo com a região geográfica, os padrões sócio comportamentais e étnicos das populações (PROIETTI *et al.*, 2005). Atualmente, as principais áreas endêmicas para infecção por HTLV compreendem África, América do Sul e Central, Caribe, Japão, Melanésia e Oriente Médio. Na América do Sul e Central se destacam Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Honduras, Panamá, Peru e Venezuela (ALCÂNTARA, 2002;).

No Brasil, o HTLV-1 foi primeiramente descrito em 1986, em indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão, e radicados em Campo Grande (MS) (SOARES e MORAES JUNIOR, 2000).

Em 1984, o HTLV-1 foi relatado estar associado com paraparesia espástica tropical (TSP) (GESSAIN *et al.*, 1985), e a mesma doença foi relatada no Japão como HTLV-1 associado à mielopatia (HAM) (OSAME *et al.*, 1986). Ambas as doenças foram subsequentemente classificadas como a mesma doença e foram referidas como HAM/TSP (GESSAIN e MAHIEUX, 2012). Outras doenças inflamatórias foram descobertas por estarem associadas a este vírus, como uveítes (MOCHIZUKI *et al.*, 1992), doenças pulmonares (SUGIMOTO *et al.*, 1987), dermatites infecciosas na infância, miosites (SILVA *et al.*, 2002; FUJII e MATSOUKA, 2013).

O HTLV-2 foi descoberto em linhagens celulares de amostras de pacientes com uma leucemia celular com uma variante de célula T. Além do HTLV-1 e HTLV-2, foram isolados o HTLV-3 (CALATTINI *et al.*, 2005) e HTLV-4, a partir de caçadores em Camarões (WOLFE *et al.*, 2005). Os estudos atuais sobre estes dois vírus recentemente descobertos têm buscado determinar a prevalência, distribuição e modos de transmissão desses vírus, bem como a sua possível associação com doenças humanas (MAHIEUX e GESSAIN, 2011).

2. JUSTIFICATIVA

O HTLV-1 (*Human T-lymphotropic virus 1* - HTLV-1) encontra-se disseminado mundialmente e existem aproximadamente 20 milhões de pessoas infectadas pelo vírus no mundo. O Brasil apresenta o maior número de casos absolutos de indivíduos infectados pelo HTLV-1, com cerca de 2,5 milhões de acometidos. A maioria destas pessoas infectadas são portadores assintomáticos, sendo portanto, potenciais disseminadores da infecção. Desta forma, o HTLV-1 poderá se tornar um grande problema de saúde pública mundial em pouco tempo.

O HTLV-1 é responsável pelo acometimento de várias doenças, dentre elas: a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL), a Mielopatia Associada ao HTLV/ Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), que, apesar da maior expectativa de vida, a qualidade desta tende a ser muito limitada, e, outras doenças auto-imunes, caracterizadas por infiltrados de Linfócitos, incluindo uveíte, artrite, polimiosite, síndrome de Sjögren, dermatite atópica e alveolite. Apesar de 95% dos infectados serem assintomáticos, 5% podem apresentar doenças neurológicas, inflamatórias e/ou hematológicas graves citadas acima. Os portadores assintomáticos constituem outro problema, uma vez que os mesmos podem transmitir o vírus por vias de amamentação, transplacentária, canal de parto além da relação sexual desprotegida.

A importância deste trabalho reside no fato de que o HTLV-1 é um vírus que além de acometer muitas pessoas, é negligenciado pela maioria das políticas públicas. Faz-se necessário um estudo aprofundado do HTLV-1, a respeito de seus aspectos biológicos, epidemiológicos, doenças associadas, tratamento e controle, bem como a divulgação destes dados junto a muitos médicos e outros profissionais de saúde que ainda desconhecem este vírus.

Assim, o presente trabalho nos permitiu registrar dados bibliográficos relevantes para a infecção pelo HTLV-1, que poderão ser utilizados para despertar o interesse de autoridades públicas para a importância de disponibilizar recursos financeiros e pessoal qualificado para acompanhar os indivíduos infectados, contribuindo assim com uma melhora da qualidade de vida dos mesmos. Além disso, buscar investimentos em pesquisas que possam elucidar tratamentos mais efetivos para estas doenças que ora são totalmente menosprezadas.

3. OBJETIVO

3.1. GERAL

Avaliar na literatura nacional e internacional a produção científica relacionada ao Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (*Human T-lymphotropic vírus 1* – HTLV-1) e destacar os estudos sobre epidemiologia no Brasil e no mundo, características biológicas, doenças associadas, tratamento e controle.

4. METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma revisão integrativa, que GANONG (1987) afirma ser parte valiosa do processo de criar e organizar um corpo da literatura, e que deve ter os mesmos níveis de clareza, rigor e replicação das pesquisas primárias. Esta escolha viabiliza a caracterização do conhecimento produzido com relação às infecções causadas pelo vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV), proposto pelo objetivo do estudo.

A literatura avaliada incluiu os artigos sobre a etiologia das infecções causadas por HTLV na literatura nacional e internacional indexada nos bancos de dados PUBMED (*United States National Library of Medicine National Institutes of Health*) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), utilizando os descritores: *Human T-lymphotropic virus*, HTLV-1, HTLV-2, Retrovírus; e material obtido na Biblioteca do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e os Cadernos HEMOMINAS: HTLV.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A descoberta dos retrovírus oncogênicos em animais levou a pesquisas de retrovírus em células humanas cancerosas. Na década 80, o primeiro retrovírus humano foi descoberto a partir de uma linhagem de células T coletadas de pacientes com micoses fúngicas (FUJII e MATSOUKA, 2013). Este retrovírus foi posteriormente associado a doenças inflamatórias humanas (GESSAIN *et al.*, 1985; OSAME *et al.*, 1986; SUGIMOTO *et al.*, 1987; GESSAIN e MAHIEUX, 2012; MOCHIZUKI *et al.*, 1992; SILVA *et al.*, 2002; FUJII e MATSOUKA, 2013).

O HTLV-1 foi identificado a partir de linhagens celulares derivadas de pacientes com leucemia cutânea de células T (POIESZ *et al.*, 1980). A infecção por HTLV-2 foi encontrada na população nativa da América do Sul, Central e do Norte, em pessoas na África Ocidental e Central, e em usuários de drogas nos EUA e Europa (FEUER e GREEN, 2005). O HTLV-2 tem sido relatado por causar uma doença neurodegenerativa semelhante à HAM/TSP (HJELLE *et al.*, 1992). Há um número limitado de indivíduos infectados com o HTLV-3 e HTLV-4, por esse motivo seu papel patológico nas doenças humanas ainda não está claro (FUJII e MATSOUKA, 2013).

No Brasil muitos indivíduos descobriram que eram portadores do HTLV – 1 ou 2, a partir da obrigatoriedade da triagem em bancos de sangue, em 1993 (SEGURADO *et al.*, 2002).

Rego e colaboradores (2008) fizeram um estudo na região LTR do HTLV isolado em populações de Salvador (Bahia, Brasil), e concluíram que todos os casos positivos eram do mesmo grupo encontrado no sul da África, região de onde vieram os escravos para o Brasil, entre o século XVI e XIX.

5.2 ESTRUTURA DA PARTÍCULA

O HTLV-1 é um vírus complexo com morfologia do tipo C (morfologia relacionada com a montagem da partícula, que ocorre na membrana plasmática e contém um cerne viral esférico localizado simetricamente no centro da partícula) (GOFF, 2013). As partículas virais são envelopadas, medindo cerca de 100nm de diâmetro, o genoma é de RNA fita simples, diploide, e carrega a informação genética para proteínas estruturais, acessórias e enzimas (Fig. 2) (FRANCHINI *et al.*, 1995; GOFF, 2013). O vírion possui um capsídeo icosaédrico, circundado por um envelope constituído por bicamada lipídica que é adquirido no processo de liberação da partícula através do brotamento a partir da membrana plasmática (GOFF, 2013).

Externamente no envelope é encontrado uma proteína de superfície extracelular, que age como receptor de ligação (SU) e uma proteína transmembrana (TM) que atravessa essa estrutura e ancora a SU. Junto à membrana do envelope se encontra a proteína matriz (MA), a proteína Gag que está adicionada a um ácido graxo e na região aminoterminal apresenta uma modificação característica de muitas proteínas que se situam na face interna da membrana celular. O capsídeo possui uma simetria icosaédrica, e é composto principalmente pelas proteínas codificadas pelo gene *gag* e constitui o cerne da partícula viral. Esta estrutura abriga, em seu interior, o genoma viral composto por duas fitas de RNA, polaridade positiva, às quais estão associadas a várias pequenas proteínas básicas, chamadas de nucleoproteínas (NC). Outras proteínas também estão presentes no interior do capsídeo, como a transcriptase reversa (RT) e a integrase (IN), essenciais no processo de integração do DNA proviral ao genoma da célula hospedeira (GOFF, 2013). Na figura 2 podem ser observadas todas as estruturas acima citadas.

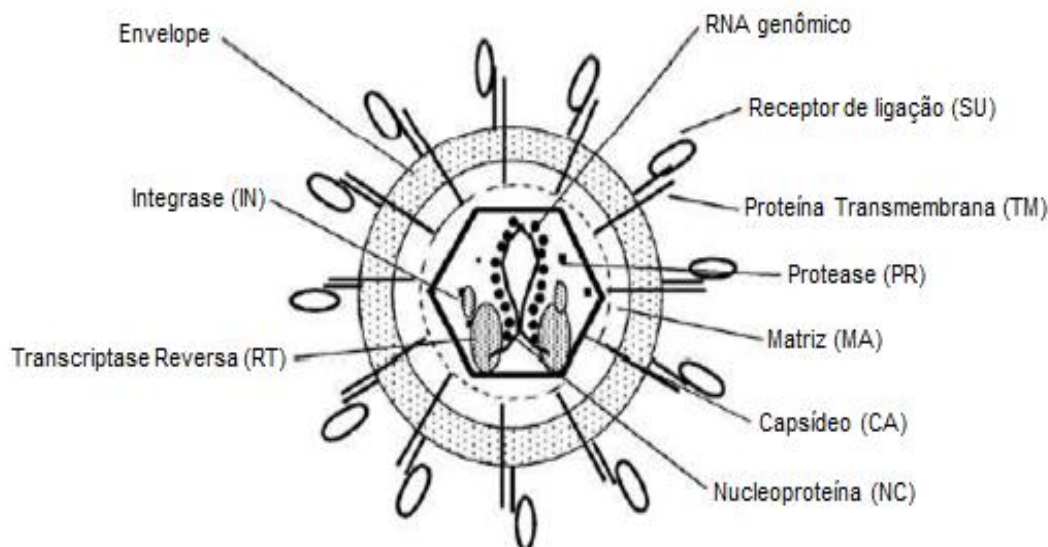


Figura 2: Representação esquemática da partícula viral dos retrovírus. Partícula viral dos retrovírus com as estruturas e componentes.

Fonte: Goff, 2013 – modificado.

5.3. ESTRUTURA GENÔMICA E SEUS PRODUTOS PROTÉICOS

Análises moleculares revelam que o provírus do HTLV é constituído por 9032 nucleotídeos, apresentando nas porções finais uma região denominada terminação longa repetida (LTR). Os genes reguladores apresentam uma sequência de 1585 nucleotídeos, localizada entre a extremidade 3' do precursor do gene *env* e a região LTR, conhecida como região pX. Nesta região são codificados: um mRNA policistrônico e três proteínas: Tax (p40x), Rex (p27) e p21 (GREENE *et al.*, 1986).

As estruturas do envelope, do cerne e a transcriptase reversa são codificadas por genes denominados *env*, *gag* e *pol*, respectivamente. O gene *gag*, quando codificado, dá origem a proteínas estruturais, como à proteína da matriz de 19 kDa (p19), à proteína do capsídeo de 24 kDa (p24) e à proteína do nucleocapsídeo de 15 kDa (p15) (DELAMARRE *et al.*, 1996; GOFF, 2013).

O gene *pol*, localizado na extremidade 3' do gene *gag*, codifica a proteína transcriptase reversa, que é fundamental para a transcrição do RNA viral em DNA (Fig. 3) e sua incorporação ao genoma da célula hospedeira,

além da RNase, da endonuclease e da protease. A protease é codificada pela sequência que compreende a parte 3' da região *gag* e a parte 5' da região *pol*. Assim, a síntese da protease é feita como parte do precursor poliprotéico *gag*, acompanhado por desvio de leitura ribossomal. A protease é responsável pelo processamento dos produtos *gag* e pela sua própria clivagem, para gerar a molécula de protease madura (LE BLAN *et al.*, 2002).

O gene *env* é responsável por codificar glicoproteínas externas do envelope (proteína precursora de gp61/68 e sua derivada gp46) e a proteína transmembrana (gp21) (DELAMARRE *et al.*, 1996).

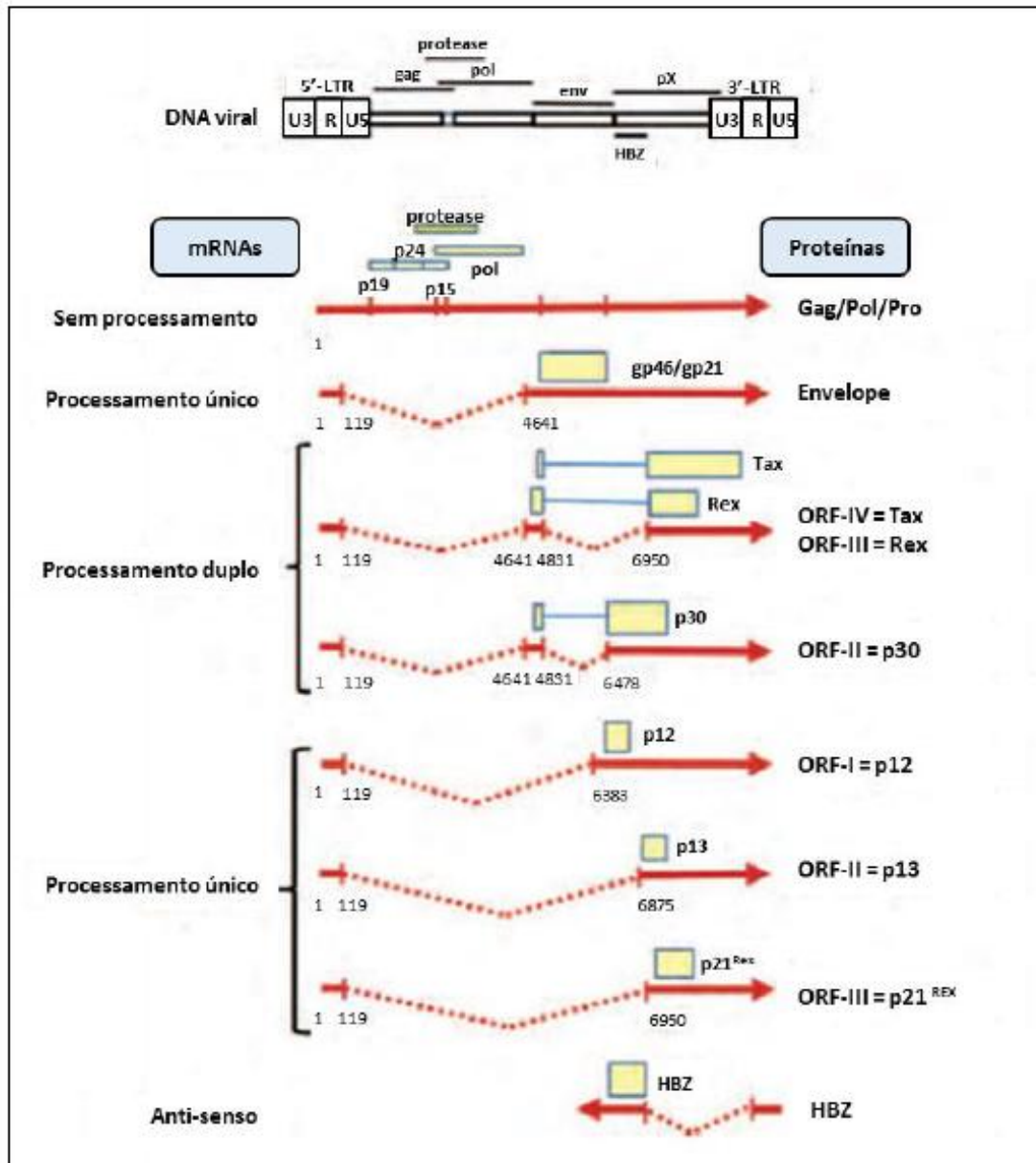


Figura 3: Representação esquemática do genoma do provírus do HTLV. São demonstrados genes estruturais, regulatórios e acessórios e fases abertas de leitura. As proteínas do envelope (gp46 e gp21) e as proteínas acessórias (p12, p13 e p21), sofrem um único processamento pós-transcricional, enquanto Tax e Rex (proteínas regulatórias) e p30 sofrem processamento duplo. O transcrito HBZ é sintetizado de forma anti-senso a partir da fita molde.

Fonte: Fujii e Matsuoka, 2013 – modificado.

Tax e Rex são proteínas com funções regulatórias do genoma viral, sendo que ambas são codificadas pela região pX do genoma (FUJII e MATSOUKA, 2013). O gene *rex* é responsável pela codificação das proteínas p27 (que é responsável pela regulação pós-transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus), também atua na estabilização de mRNAs, parcialmente processados e utiliza o sistema celular (CRM-1) para exportá-los do núcleo ao citoplasma. Rex também se auto-regula através de eventos de fosforilação induzidos por moléculas celulares somente quando eventos específicos mostram que a célula hospedeira oferece as melhores condições para a produção viral. Rex é indispensável para um ciclo de multiplicação, infecção e disseminação viral eficientes (YOUNIS e GREEN, 2005; GESSAIN e MAHIEUX, 2012; FUJII e MATSOUKA, 2013).

Tax é uma fosfoproteína localizada no núcleo e no citoplasma (FUJII e MATSOUKA, 2013) e regula, indiretamente, a transcrição do genoma proviral, ao interagir com fatores de transcrição celular e induz sua ligação a sítios específicos na LTR, ativando sua transcrição. Ao interagir com proteínas regulatórias celulares, a Tax pode induzir, indiretamente, a expressão de genes celulares (FRANCHINI *et al.*, 1995; FUJII e MATSOUKA, 2013). O gene *tax* codifica a proteína p40, transativadora da região U3 do segmento LTR do genoma viral e também de genes da célula infectada, tais como os que codificam a cadeia α do receptor da IL-2, a própria IL-2, a IL-1, a IL-3, a IL-6, a TGF- β , fator de crescimento de granulócitos (GM-CSF), entre outros (GREENE *et al.*, 1989). A atividade transativadora de genes celulares, da proteína p40, ocorre por vias intracelulares que envolvem fatores de transcrição como NF- κ B e SRF (LANOIX *et al.*, 1994).

O transcrito HBZ é produzido a partir do promotor LTR da extremidade 3' na fita negativa do provirus, e codifica a proteína fator de zíper de leucina básico (GAUDRAY *et al.*, 2002). Transcritos de *HBZ* são encontrados em todas as células infectadas por HTLV-1 (GESSAIN e MAHIEUX, 2012). Em um estudo realizado por Saito e colaboradores (2009), foi detectado a expressão de mRNA *HBZ* em células T de portadores assintomáticos do HTLV-1.

Para o desenvolvimento de doenças associadas a infecção viral, existem as proteínas acessórias do HTLV-1 tais como p12, p8, p13 e p30 que facilitam a infectividade viral, manutenção de altas cargas virais, ativação das

células do hospedeiro e regulação da transcrição gênica (MATSUOKA; JEANG, 2007).

A p12, é codificada pela ORF-1 do genoma viral. De acordo com Fukumoto e colaboradores (2009), essa proteína viral p12 pode contribuir para a sobrevivência e proliferação das células infectadas no hospedeiro, através da interação e interferência nos receptores de diferentes compartimentos celulares, como por exemplo: as cadeias do receptor de interleucina 2 (IL-2R), a cadeia pesada do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC-I). A p12 pode sofrer proteólise na extremidade aminoterminal e gerar a proteína p8, através da segunda clivagem proteolítica sofrida enquanto que a primeira clivagem remove o sinal de retenção do retículo endoplasmático (RE).

A proteína p12 e p8 possuem funções e localizações celulares distintas. Localizada no sistema celular de endomembranas, a p12 está no RE e complexo de Golgi, já a p8 é levada para as balsas lipídicas da membrana celular com função para sinapse imunológica pela ligação com receptor da célula T (TCR) (FUKUMOTO *et al.*, 2009).

A proteína p13 como uma proteína integrada, acumula-se na membrana mitocondrial interna, fazendo com que possa controlar a permeabilidade mitocondrial e também a fosforilação oxidativa. Sua expressão altera a arquitetura e morfologia mitocondrial, o potencial da membrana interna mitocondrial, que gera uma dilatação mitocondrial e fragmentação da sua rede, causando seu papel na apoptose.

A proteína p30 é localizada no núcleo com regiões ricas em serina e treonina, sua ação é como um fator de transcrição. Pode reduzir a eliminação imune das células infectadas pelo HTLV-1 devido as altas concentrações que suporta a persistência viral por reduzir a expressão de genes virais. A proteína p30 promove a transcrição viral, proliferação celular gerando a disseminação do vírus *in vivo*. Altera a expressão de genes envolvidos em estágios de ativação de células T. Desregula genes envolvidos em efeitos pré-apoptóticos e anti-apoptóticos, altera a expressão de genes envolvidos na regulação do ciclo celular, em diferentes estágios e altera a adesão celular. Diretamente retem os mRNA Tax/Rex no núcleo ao se ligar a eles favorecendo a propagação dos genomas provirais do HTLV-1 por expansão clonal que ocorre a divisão celular de células infectadas.

5.4 CICLO DE MULTIPLICAÇÃO DO HTLV-1

O ciclo de multiplicação do HTLV é típico dos retrovírus (Fig. 4). Inicia-se com a adsorção e penetração da partícula à célula hospedeira. A partícula viral se liga a receptores proteoglicanos de heparan-sulfato (HSPGs), presentes na membrana celular (JONES *et al.*, 2006), com posterior fusão das membranas que é favorecido pela formação do complexo HSPG/NRP-1/GLUT-1. Este complexo é formado a partir da interação entre os receptores HSPG com a neuropilina-1 (NRP-1; que é necessária para a ligação entre o envelope viral e membrana celular) e o transportador de glicose-1 (GLUT-1) (LAMBERT *et al.*, 2009).

Em seguida o cerne viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira. A transcrição reversa do genoma viral de RNA para DNA, através da enzima transcriptase reversa, se inicia logo após a penetração do cerne viral, o curso da transcrição reversa é complexo e altamente ordenado (MANEL *et al.*, 2005; GOFF, 2013).

A próxima etapa do ciclo é a integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira. Neste processo a enzima que atua é a integrase, que é responsável por esta integração originando o provirus. Esta etapa marca o fim da fase precoce do ciclo de multiplicação e inicia a fase tardia que é mediada por enzimas do hospedeiro. Após a formação do DNA proviral ocorre a síntese do RNA viral utilizando este DNA como molde. A síntese do RNA viral leva à formação de um longo transcrito primário, que é processado para formar os mRNAs e o RNA genômico. As proteínas são sintetizadas no ribossomo a partir dos mRNAs e algumas são processadas pós-traducionalmente. O RNA genômico é empacotado devido à presença de sequências específicas na terminação 5', denominadas sequências de empacotamento ou regiões *Psi*. A partícula viral madura contém um RNA dimérico que é altamente condensado em uma estrutura estável, compactamente enovelada. Um aspecto importante na etapa de empacotamento é a incorporação do tRNA junto com o genoma para servir de iniciador para a síntese da fita negativa de DNA (MANEL *et al.*, 2005; GOFF, 2013).

A montagem das partículas é direcionada primeiramente pela proteína precursora de Gag. Gag é requerida para a formação da partícula, e é

suficiente para mediar à montagem e liberação da partícula imatura. Para os vírus com morfologia tipo C, a montagem ocorre na membrana plasmática seguida pela liberação por brotamento (GOFF, 2013). A partícula liberada ainda é imatura, após o brotamento a enzima protease é ativada e atua na maturação da partícula. A maturação é um processo complexo necessário para a formação do vírus infeccioso. Após a liberação da célula, a morfologia da partícula é alterada para uma estrutura condensada, com um core central isolado circundado por um envelope. Para o gênero *Deltaretrovirus* o cerne é esférico e concêntrico circundado por um envelope (Fig. 5) (GOFF, 2013).

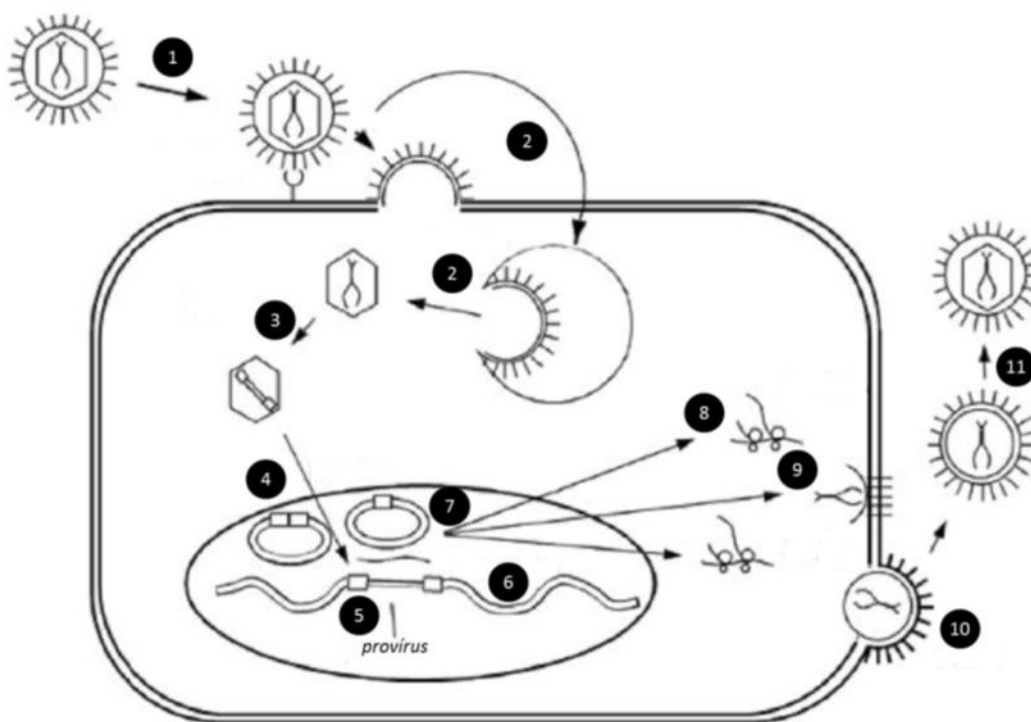


Figura 4: Representação esquemática do ciclo de multiplicação dos retrovírus. (1): ligação entre receptores virais e celulares; (2) penetração seguida pelo desnudamento; (3) transcrição reversa; (4) transporte do DNA proviral no núcleo da célula; (5) integração do DNA proviral ao DNA genômico celular; (6) transcrição do provírus; (7) processamento dos RNAs mensageiros virais; (8) tradução; (9) montagem da partícula viral; (10) liberação do vírus por brotamento; (11) maturação.

Fonte: Goff, 2007 - modificado.

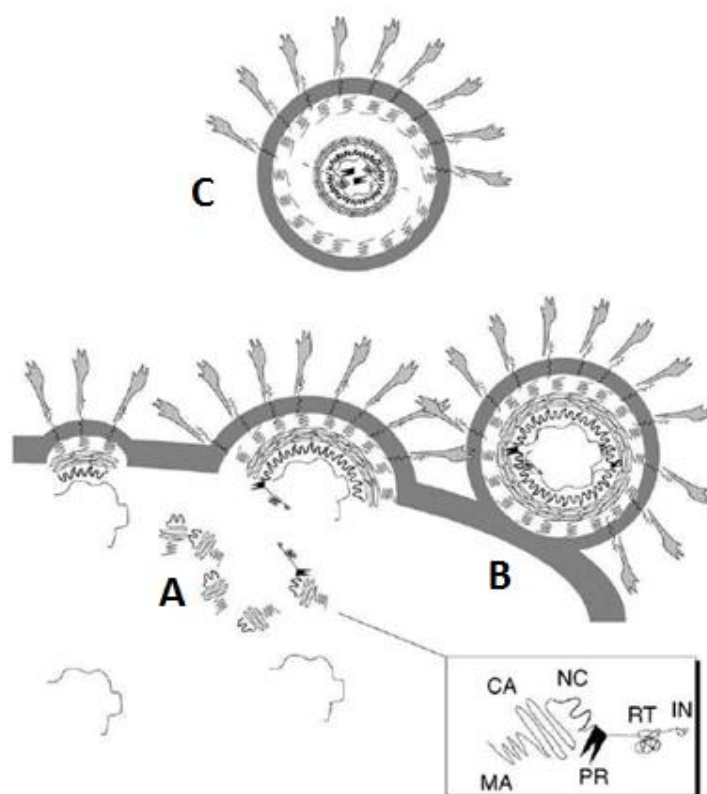


Figura 5: Representação esquemática do processo de montagem, liberação e maturação da partícula. MA: matriz; CA: capsídeo; NC: nucleocapsídeo; PR: protease; RT: transcriptase reversa; IN: integrase. (A) As proteínas se organizam na extremidade da célula infectada; (B) A partícula viral é liberada a partir do processo de brotamento; (C) A maturação da partícula ocorre após a liberação, no qual ocorre a organização das proteínas pela protease viral, originando a partícula infecciosa.

Fonte: Goff, 2013 – modificado.

5.5 DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

Segundo Osame e colaboradores (2002), cerca de 5% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam alguma doença associada a este vírus. As doenças causadas podem ser doenças crônicas e progressivas, como a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) e a Leucemia/Linfoma de Células T em Adultos (ATL), além de outras (UCHIYAMA *et al.*, 1997).

5.5.1 Mielopatia associada ao HTLV/ Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

A HAM/TSP é definida como uma doença que apresenta um quadro clínico progressivo e leva à cronicidade, normalmente de início insidioso, que acomete de 1 a 5% dos portadores e está associada a um grau variável de disfunções esfinterianas e sensitivas. Corresponde a cerca de 40 a 60% das mielopatias de origem indeterminada, com incidência predominante em regiões tropicais e subtropicais (GESSAIN e GOUT, 1992; OSAME, 1992; SANTOS e LIMA, 2005).

No curso da doença pode haver o comprometimento da medula torácica, com espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. Os achados histopatológicos incluem infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose (SANTOS e LIMA, 2005). A intensidade da reação inflamatória está relacionada com a duração da doença. Ocorre uma degeneração da substância branca de forma progressiva, especialmente do trato córtico-espinhal lateral, com pouco envolvimento da substância cinzenta (GESSAIN *et al.*, 1992; IWASAKI *et al.*, 1993). Há grande discussão no que se refere ao acometimento neuro-degenerativo, principalmente na região lombar, ocasionando um intenso processo de fluxo de células do sistema imune nessa área da coluna vertebral (JOHNSON *et al.*, 2001).

As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor, porém há relatos de dormências e formigamentos ao longo dos membros

inferiores. As infecções urinárias de repetição, a litíase do trato urinário e até quadros graves de pielonefrite crônica ou de insuficiência renal, constituem complicações comuns. A disfunção erétil no homem pode ocorrer precocemente, se não, ocorre com a evolução da doença. O tônus muscular do paciente torna-se aumentado e a espasticidade limita a plena mobilização passiva dos membros inferiores (RIBAS e MELO *et al.*, 2002).

5.5.2 Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL)

A ATL é caracterizada por características clínicas graves, incluindo lesões na pele, hipercalcemia, presença de células leucêmicas com núcleo multilobulados, e um curso clínico agressivo. Esta doença é comumente observada em pacientes japoneses (FUJII e MATSOUKA, 2013) e é categorizada em quatro tipos: aguda, crônica, latente e linfoma, sendo a forma aguda a mais comum e rapidamente fatal (COOK *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos mais evidentes ao exame físico são adenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões dérmicas e ósseas (BORDUCCHI *et al.*, 1999). Os pacientes com ATL são geralmente imunodeficientes e têm predisposição constante a infecções oportunistas (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002).

Algumas lesões de pele, como dermatites infecciosas, sarna crostosa, entre outras, são comumente associadas ao HTLV-1, tendo grande importância por ser o primeiro sinal de desenvolvimento de ATL ou HAM/TSP em pacientes assintomáticos (Fig. 6) (GONÇALVES *et al.*, 2003).



Figura 6: Lesões na pele de um indivíduo com leucemia de células T em adultos. Nessa doença frequentemente envolve lesões de pele de várias formas, neste indivíduo as lesões são em formas de tumores.

Fonte: Fujii e Matsuoka, 2013 – modificado.

5.5.3 Outras doenças inflamatórias associadas ao HTLV-1

O HTLV-1 tem sido relacionado na patogênese de diversas doenças auto-imunes, doenças inflamatórias, dentre estas a uveíte, dermatites infecciosas, polimiosites, doenças crônicas respiratórias, artropatias associadas ao HTLV-1, síndrome de Sjögren e certas leucemias mielóides agudas (LAIRMORE *et al.*, 2011).

Em um indivíduo infectado pelo HTLV-1, a doença caracterizada em sua infância é a dermatite infecciosa. Sendo a média para ocorrência de 2 anos , prevalente em mulheres. A dermatite caracteriza-se por uma descontrole do sistema imune, prevalecendo a resposta Th1 com intensa linfoproliferação e liberação de citocinas (LEE & SCHWARTZ *et al.*, 2010).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica que acomete aproximadamente 1% da população mundial. É de natureza auto-imune e caracterizada por inflamação crônica do tecido sinovial podendo levar a destruição articular. Os linfócitos infectados produzem maior quantidade de citocinas, o que estimula a proliferação das células sinoviais, sendo um mecanismo para o aumento da frequência de (AR) em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

A síndrome de Sjögren (SS) é um distúrbio auto-imune sistêmico que se manifesta por xerostomia (boca seca) e xeroftalmia (cerato conjuntivite seca), devido a infiltração linfocitária das glândulas salivares e lacrimais (NAKAMURA, et al., 1997).

A miopatia idiopática inflamatória associada ao HTLV-1 (HAIM) foi descrita inicialmente como um sintoma de HAM/TSP, porém tem se desenvolvido sozinha sem ter associação com HAM/TSP. Esta doença é caracterizada por fraqueza do músculo esquelético, mialgia e inflamação, levando a perda de mobilidade (DESDOUIITS *et al.*, 2013).

5.6 EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1

A variabilidade genética observada entre as amostras, tanto do HTLV-1 quanto do HTLV-2, levou à descrição de subtipos e as análises filogenéticas mostram as relações evolutivas entre eles. O HTLV-1 é classificado em 7 subtipos (A-G). O subtipo A (cosmopolita) é o mais disseminado e encontrado em muitas populações e áreas geográficas e compreende cinco grupos moleculares, o japonês, o transcontinental, o do norte da África, do oeste da África e Negros (Peru). Parece não existir relação entre subtipo viral e doença causada pelo vírus, sendo a variabilidade genética do HTLV-1 muito mais dependente da sua origem geográfica (MIURA *et al.*, 1994; VAN DOOREN *et al.*, 2004).

Algumas pesquisas sugerem que o HTLV-1 tenha surgido na África, por transmissão interespecie, a partir de primatas não humanos, e tenha sido levado a outros países através do tráfico de escravos (GESSAIN *et al.*, 1992). Porém outros estudos sugerem que o HTLV-1 tenha se originado do *Simian T-*

lymphotropic virus 1 (STLV-1) e diferentes amostras do mesmo podem ser encontradas em primatas não-humanos na Ásia e África (GALLO, 2011; GESSAIN e CASSAR, 2012). Estudos epidemiológicos e filogenéticos do HTLV-1 e STLV-1 sugerem que o HTLV-1 tenha infectado humanos há milhares de anos (transmissão símio-humano) e que o STLV-1 infecta primatas não-humanos (COOPER *et al.*, 2009; GESSAIN e CASSAR, 2012).

Aparentemente, o HTLV veio para a América através de migrações vindas da Ásia há cerca de 12.000 anos (GABBAL *et al.*, 1998; GOTUZZO *et al.*, 2000). Foram identificados no Caribe agrupamentos compatíveis com origem africana, através do tráfico de escravos. No Japão, os estudos sugerem que o vírus foi introduzido através de sucessivas migrações humanas em épocas remotas (2.300 a 10.000 anos atrás) (BORDUCCHI *et al.*, 1999). As regiões consideradas endêmicas são: Japão, Caribe, Américas do Sul e Central, África Equatorial, Oriente Médio, Ilhas Melanésias e nordeste do Irã (Fig. 7), todavia, a prevalência nessas áreas não é uniforme (ABBASZADEGAN *et al.*, 2003; KROON E PROIETTI, 2006; BALESTRIERI *et al.*, 2008; DINIZ *et al.*, 2009; LAIRMORE *et al.*, 2011; KOZAKO, 2011; WATANABE, 2011; GESSAIN e CASSAR, 2012; RAFATPANAH *et al.*, 2012).

A distribuição mundial do HTLV-1 varia de acordo com a localização geográfica, fatores étnicos e raciais ou em grupos populacionais mais expostos aos fatores de risco (ALCÂNTARA, 2002; PROIETTI *et al.*, 2005). A prevalência das infecções por HTLV-1 em determinadas áreas ainda é pouco conhecida, mas sabe-se que varia de acordo com a idade, sexo (prevalência maior em mulheres), nível socioeconômico, baixos níveis educacionais, afro-descendência, histórico de transfusões sanguíneas e uso de drogas ilegais intravenosas (DINIZ *et al.*, 2009; WATANABE, 2011; GESSAIN e CASSAR, 2012; ROMANELLI *et al.*, 2013).

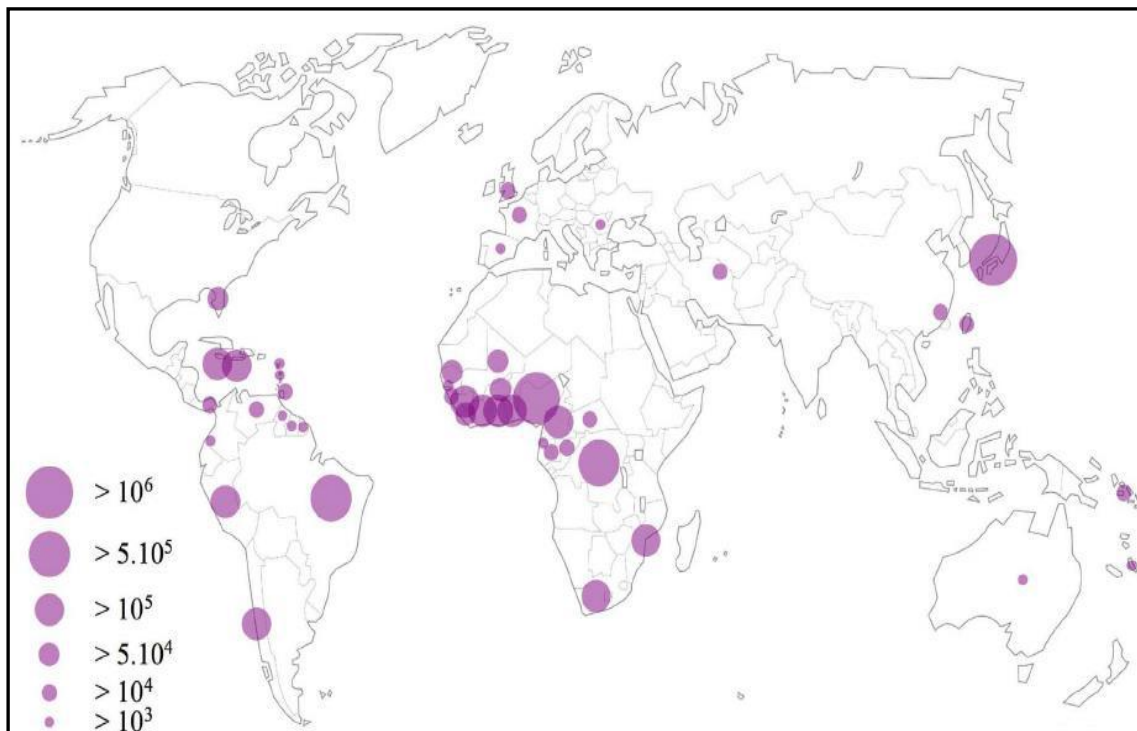


Figura 7: Distribuição mundial dos focos de infecção por HTLV-1. É estimado que o número de indivíduos infectados pelo HTLV-1 seja de cerca 1,5 bilhões de indivíduos, todos residentes de áreas endêmicas. Os dados foram obtidos a partir de amostras de mulheres grávidas e candidatos à doação de sangue. Os círculos roxos indicam o número estimado de indivíduos.

Fonte: Gessain e Cassar, 2012.

5.6.1 OCORRÊNCIA DO HTLV-1 NO BRASIL

No Brasil, o HTLV-1 foi primeiramente descrito em 1986, por Kitagawa e colaboradores, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13%, sendo a maioria dos indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão. Atualmente, é estimado que aproximadamente 2,5 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HTLV-1, o que torna o Brasil o país com o maior número absoluto de casos (PROIETTI *et al.*, 1994; GOTUZZO *et al.*, 2000; PROIETTI, 2000; CATALAN-SOARES *et al.*, 2005).

Prevalências mais altas, de 17,5% e 13,7% foram demonstradas em inquéritos epidemiológicos realizados, respectivamente em 13 populações

indígenas de Mato Grosso, Amazonas e Pará e na população presidiária feminina em São Paulo 13,7%. Contudo, a maior prevalência no Brasil foi observada em usuários de drogas endovenosas, no município de Salvador (25,3%) (YDY *et al.*, 2009).

Alguns trabalhos realizados também no Brasil em doadores de sangue mostraram prevalência nos estados do Maranhão (São Luís – 10.0/1000 doadores de sangue), Bahia (Salvador – 1,8% na população geral ou 9.4/1000 doadores de sangue), Pará (Belém – 9.1/1000 doadores de sangue) e Pernambuco (Recife – 7.5/1000 doadores de sangue) (Fig. 8).

Outros trabalhos mostraram a prevalência em 0,04% em Florianópolis (SC), 0,9% no Pará, 0,82% em Pernambuco, 1,35% em Salvador, 0,43% no Rio de Janeiro, 0,47% em São Paulo, 0,84% no Ceará, 33% em Manaus, 0,07% em Maringá (PR), 1% no Maranhão e 1,3% em Salvador (BA), sendo a cidade com maior prevalência (BORDUCCHI *et al.*, 1999; CATALAN-SOARES *et al.*, 2005; VEIT *et al.*, 2006; GESSAIN e CASSAR, 2012). A prevalência média do HTLV-1 e HTLV-2 em doadores de sangue da Fundação HEMOMINAS, no período 1993-2007 foi de 0,1%, bem como sua distribuição geográfica no Estado de Minas Gerais, Brasil (DIAS-BASTOS *et al.*, 2010).

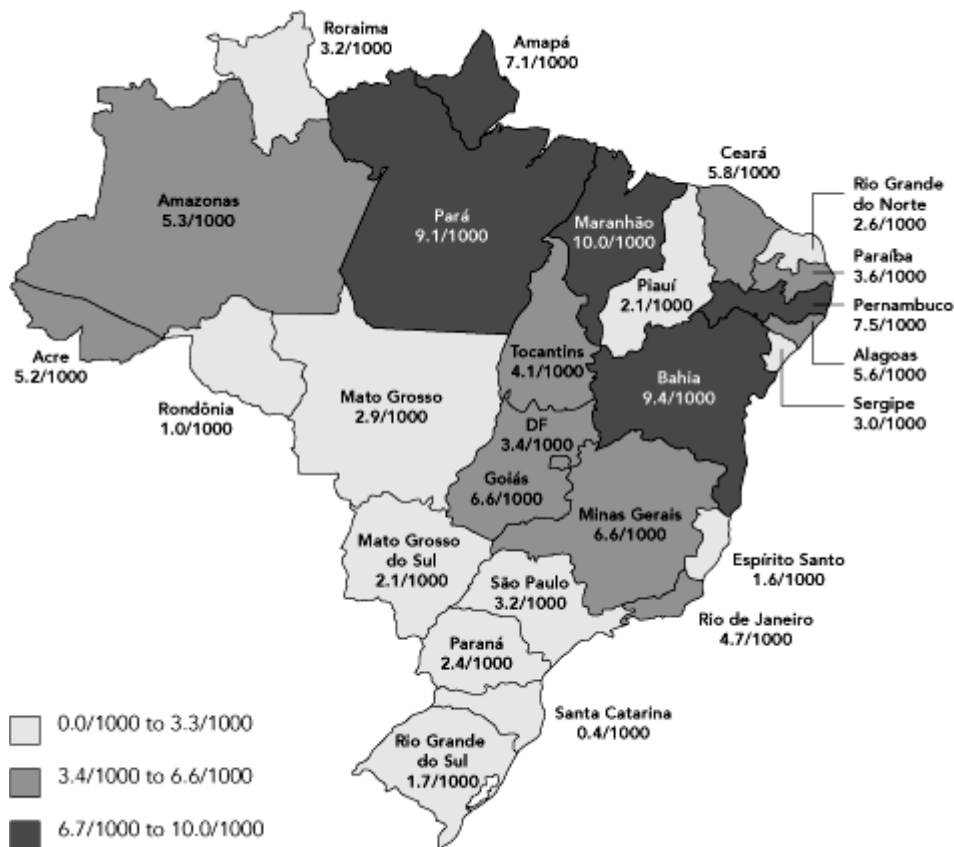


Figura 8: Distribuição dos focos de infecção por HTLV-1 no Brasil entre doadores de sangue em capitais de 26 estados e no Distrito Federal.

Fonte: Adaptado de CATALAN-SOARES *et al.*, 2004.

5.7. TRANSMISSÃO

O HTLV é transmitido via parenteral, pelo contato direto com seringas e agulhas contaminadas, transfusão sanguínea. Pelo contato sexual, com maior eficiência no sentido homem-mulher e através da transmissão vertical, especialmente pelo aleitamento materno (MURPHY *et al.*, 1989; KHABBAZ *et al.*, 1992; HORI *et al.*, 1995; BITTENCOURT, 1998; PETERS *et al.*, 1999; VANDAMME *et al.*, 2001; FERREIRA e ÁVILA, 2001). Sendo a transfusão sanguínea uma fonte de preocupação de saúde pública, principalmente nos países endêmicos, representando cerca de 15 a 60% das infecções (COOPER *et al.*, 2009).

Segundo o Ministério da Saúde, o aleitamento materno é contraindicado em casos de mães HTLV positivas. Estudos apontam um risco de transmissão do vírus de 13 a 22%, e quanto mais tempo à criança é amamentada, maior a chance de ocorrer à infecção (BRASIL, 2004 - a). Após o parto, a lactação deverá ser inibida com enfaixamento das mamas e medicação inibidora da lactação, sendo assim, a criança será alimentada através de fórmula infantil durante os seis primeiros meses de vida.

5.7.1. TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA

O HTLV-1 é transmitido célula-célula através do processo de expansão clonal, que ocorre durante a divisão da célula infectada, através da multiplicação do provírus integrado no genoma da célula hospedeira (PIQUE e JONES, 2012). A transmissão célula-célula pode ocorrer de quatro formas: sinapse viral, formação de conduítes celulares, a presença de estruturas adesivas extracelulares durante a montagem do vírus e através de células dendríticas (Fig. 9).

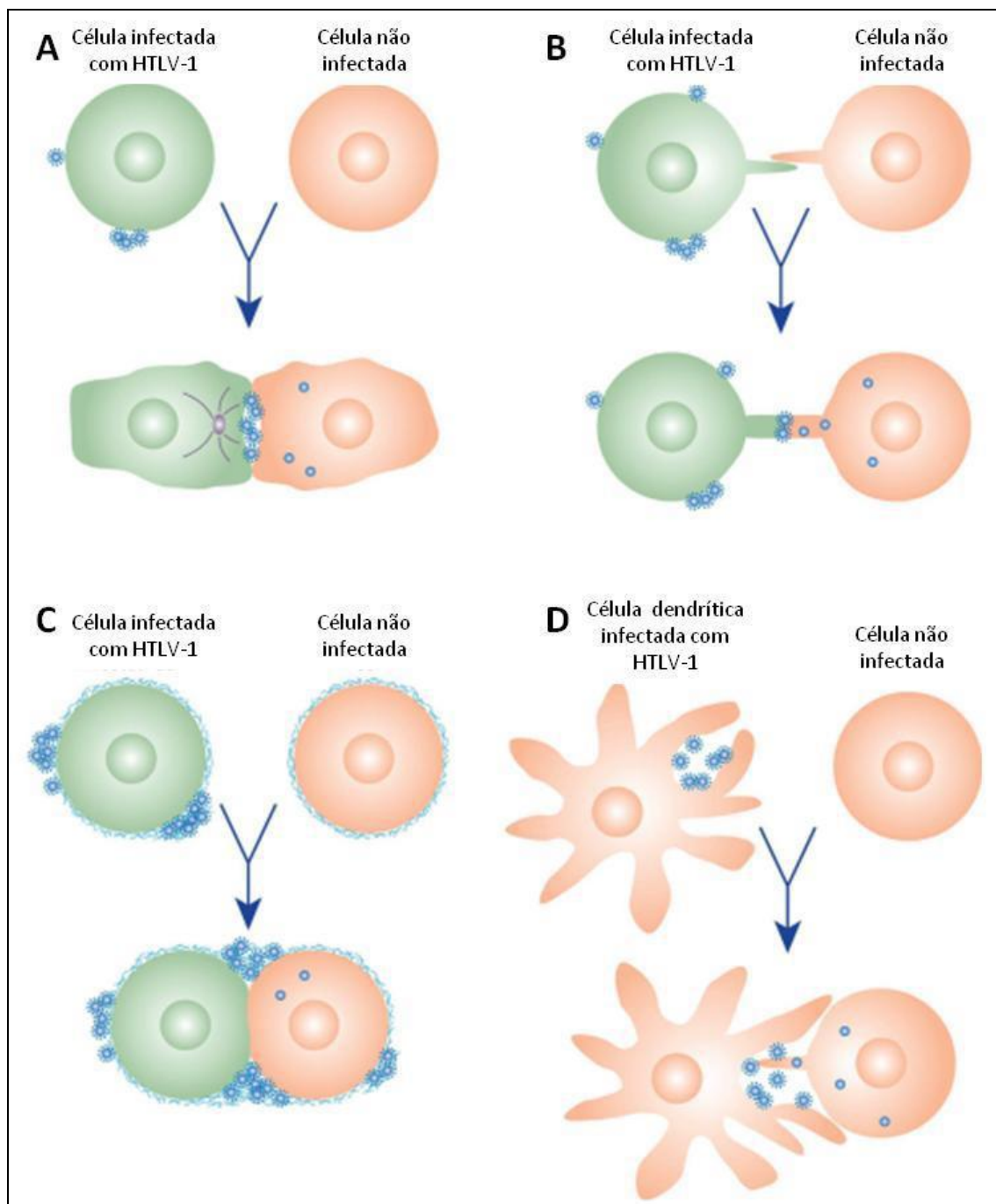


Figura 9: Modelos de transmissão célula-célula do HTLV-1. (A) Sinapse viral, quando células infectadas com HTLV-1 entram em contato com células não infectadas, a sinapse é formada por interações específicas entre as proteínas das células infectadas e células não infectadas. (B) Formação de condúites, células infectadas com HTLV-1 podem transferir o vírus às células não infectadas através de extensões transitentes de membrana. (C) Estruturas adesivas e montagem viral extracelular, após a montagem através da membrana da célula hospedeira, o HTLV-1 permanece associado a célula que está embebida em uma matriz que favorece a adesão entre as células. (D) Células dendríticas, que armazenam de forma transitente o HTLV-1 em sua superfície e ao capturar as células não infectadas, transferem as partículas virais para as mesmas..

Fonte: Pique e Jones, 2012 - modificado.

A transmissão célula-célula via sinapse viral ocorre através da interação entre a proteína Tax e ICAM-1 (molécula de adesão intracelular 1), que aumenta a polarização do MTOC (centro de organização dos microtúbulos) no ponto de contato entre as células e facilita a interação entre o ICAM-1 e o LFA-1 (antígeno associado ao linfócito 1), regulando positivamente a transmissão do vírus (Fig. 10) (IGAKURA *et al.*, 2003; PIQUE e JONES, 2012).

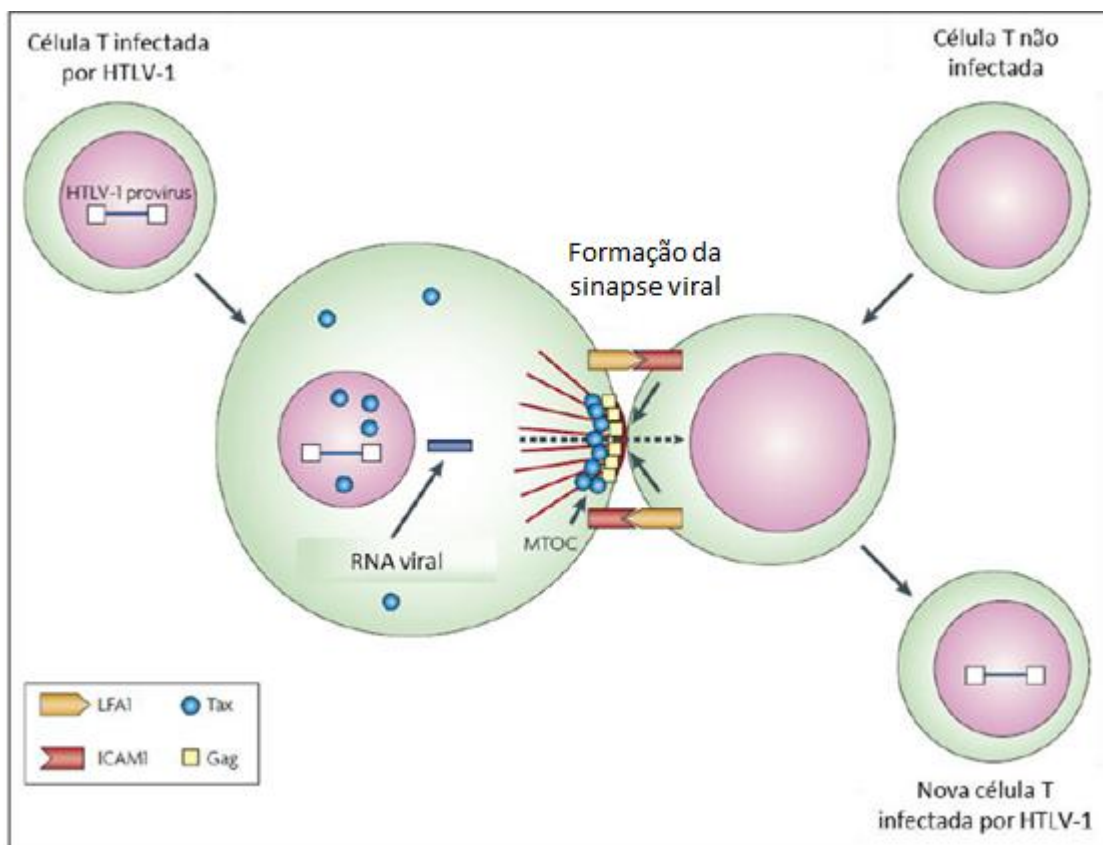


Figura 10: Sinapse viral. Quando uma célula infectada entra em contato com a célula não infectada, o centro de organização de microtúbulos (MTOC) é polarizado para a junção celular onde a sinapse é formada, fenômeno mediado por Tax.

Fonte: Matsuoka e Jeang, 2007.

5.8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-1 baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do vírus (cerne e envelope) e é feito em duas etapas: triagem e confirmação (Fig. 11) (POIESZ *et al.*, 2000).

Para esta etapa de triagem são utilizados os testes sorológicos, que detectam indiretamente estes agentes, isto é, testam a presença de anticorpos contra o vírus, como ELISA (ensaio imunoenzimático) e o ensaio de aglutinação de partículas. A segunda etapa compreende o uso de testes confirmatórios como *Western blot*, INNO-LIA (*Innogenetics line immunoassay*), imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa ou qualitativa (POIESZ *et al.*, 2000; GESSAIN e CASSAR, 2012).

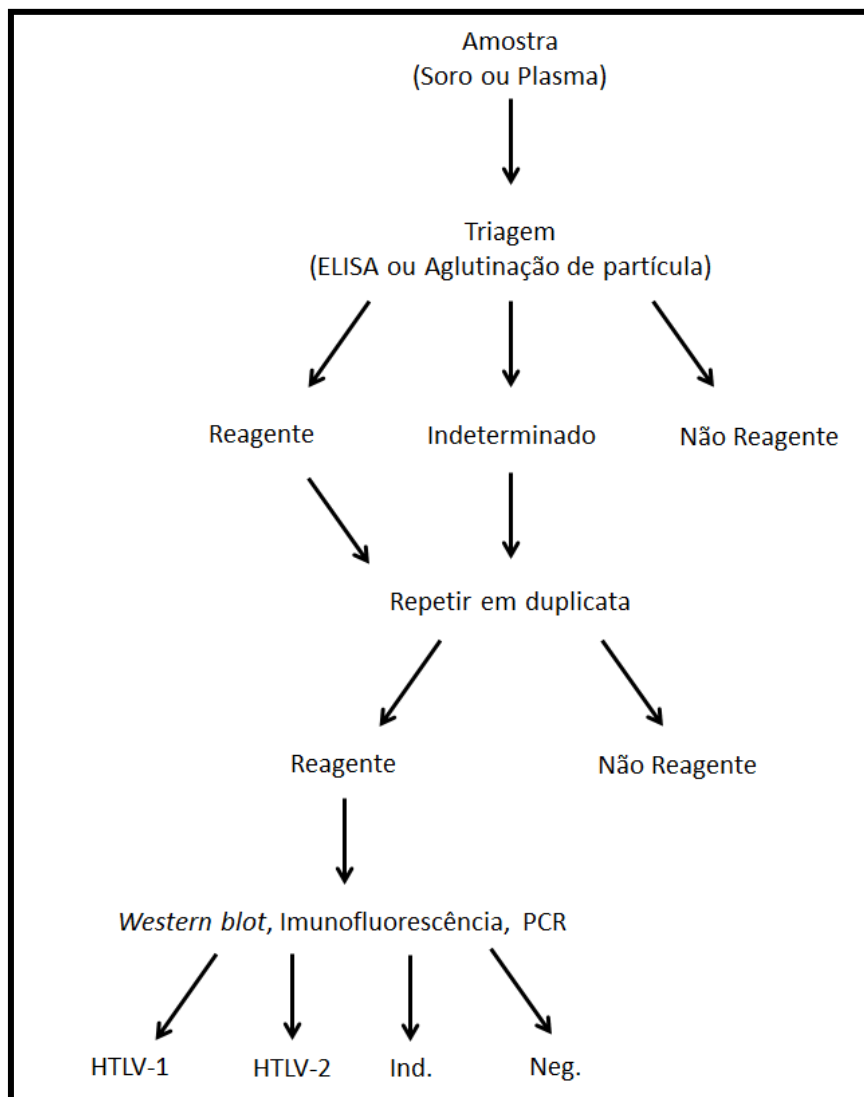


Figura 11: Representação esquemática das etapas de triagem para o diagnóstico sorológico de HTLV-1 e 2.

Fonte: Carneiro-Proietti *et al.*, 2002 – modificado

Devido à similaridade de aproximadamente 65% na sequência de nucleotídeos do HTLV-1 e 2, podem ocorrer reatividades cruzadas nos testes sorológicos (BRASIL, 2004b; CASTRO *et al.*, 2013). Se os testes sorológicos apresentarem resultados indeterminados na triagem, os mesmos devem ser repetidos e os testes confirmatórios devem ser realizados (CASTRO *et al.*, 2013).

Os resultados indeterminados podem ocorrer: (1) devido ao período de janela imunológica (soroconversão); (2) presença de alguma variante viral ou reação inespecífica do soro do paciente; (3) infecção por HTLV-3 ou HTLV-4,

sendo necessário realizar PCR para detectar o DNA pro-viral do HTLV-1 em células do sangue periférico (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Em novembro de 1993, no Brasil a triagem sorológica para HTLV-1 e 2 em bancos de sangue tornou-se obrigatória (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2010).

5.9. PREVENÇÃO E CONTROLE

A triagem dos candidatos a doadores de sangue tem demonstrado ser uma estratégia eficaz na prevenção da transmissão de HTLV-1. Tornou-se obrigatória em bancos de sangue desde 1993. No entanto, as estratégias mais rentáveis para a triagem de doação de sangue precisam ser avaliadas para países em desenvolvimento, devido ao custo elevado dos teste (GONÇALVES *et al.*, 2010). Em países africanos, a transfusão de sangue ainda representa um risco de infecção pelo HTLV-1, bem como para outras áreas menos desenvolvidas que carecem de políticas e de infraestrutura nos serviços públicos de transfusão (PROIETTI *et al.*, 2005).

Indivíduos HTLV-1-soropositivos devem ser aconselhados a não doar sangue, sêmen, órgãos, ou leite. Triagem pré-natal para HTLV-1 deve ser realizada, principalmente em áreas endêmicas, associando o aconselhamento de mães soropositivas sobre a transmissão através da amamentação (GONÇALVES *et al.*, 2010; FUJII e MATSOUKA, 2013). Ausência de aleitamento materno é fundamental, uma vez que é a principal forma de transmissão vertical do HTLV-1 (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002-b). Devido ao risco de desnutrição nos países em desenvolvimento, políticas públicas de saúde devem considerar este efeito adverso e recomendar uma fórmula de alimentação alternativa para crianças em risco de contrair a infecção pelo HTLV-1 através do leite materno (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002-b).

A prática do aleitamento cruzada também deve ser contra-indicada devido à possibilidade de uma "mãe de leite" ser soropositiva. O uso de mamadeiras deve ser incentivado (GONÇALVES *et al.*, 2010; FUJII e MATSOUKA, 2013). No caso de gravidez, uma cesariana deve ser

recomendada, para minimizar o risco de transmissão perinatal (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Recomendações para prevenir infecções sexualmente transmissíveis devem ser enfatizados, incluindo o uso de preservativos e evitando múltiplos e desconhecidos parceiros sexuais. Quando um dos parceiros em um relacionamento estável é negativo, a necessidade de uso de preservativos devem ser enfatizados (GONÇALVES *et al.*, 2010; FUJII e MATSOUKA, 2013).

O aconselhamento deve incluir a orientação sobre a transmissão do vírus e a possível fonte da infecção e uma oferta de testes para o parceiro / cônjuge e filhos. Isto é verdadeiro especialmente quando se aconselham os candidatos a doadores de sangue, porque eles são geralmente jovens, assintomáticos e estão em uma idade reprodutiva (GONÇALVES *et al.*, 2010; FUJII e MATSOUKA, 2013).

5.9.1. TRATAMENTO

As doenças associadas ao HTLV devem ser tratadas. Para a ATL, a estratégia de tratamento tem de ser baseada na subclassificação clínica da ATL e fatores prognósticos, incluindo abordagem vigilante expectante, quimioterapia, terapia antiviral e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TAYLOR *et al.*, 2005; TSUKASAKI *et al.*, 2009; FUJII e MATSOUKA, 2013). Para o tratamento de pacientes com HAM/TSP, a administração oral de prednisona ou IFN α injetável provê uma eficácia benéfica transiente (FUJII e MATSOUKA, 2013).

O tratamento da uveíte é baseado em corticosteróides tópicos e sistêmicos. A resposta à terapia é satisfatória, apesar de recorrência é comum. Colírios lubrificantes são indicado para tratar ceratoconjuntivite seca leve e moderada, e utilizados para reduzir a morbidade e prevenir as complicações oculares, tais como úlceras de córnea (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002-b).

6. CONCLUSÕES

Após o levantamento e leitura dos artigos na base de dados, foi observado que o HTLV-1 é um importante retrovírus causador de infecções em seres humanos, que pode levar a casos de leucemias e de doenças neurológicas.

A prevalência da infecção por HTLV-1 se apresenta sob caráter endêmico entre grupos particularmente distintos, seja por sua origem étnica (ameríndios e negros) seja por fatores comportamentais (usuários de drogas injetáveis, número de parceiros sexual), ou mesmo entre indivíduos submetidos a procedimentos clínicos de risco (transfusão de sangue, transplante de órgãos e hemodiálise).

O presente estudo fornece evidências de que a literatura especializada ainda carece de informações sobre a população geral, pois a maioria dos estudos soropidemiológicos realizados tem como alvo grupos específicos, principalmente doadores de sangue, usuários de drogas injetáveis, pacientes com HAM/TSP ou ATL. As medidas para prevenir a disseminação do HTLV devem ser mais enfatizadas, pois não existem maneiras efetivas de controlar as doenças causadas por este vírus. A disponibilidade de testes sorológicos para familiares de indivíduos infectados, a introdução desses testes no pré-natal e o aconselhamento e acompanhamento dos infectados em centros de referência são necessários para, juntamente com a triagem evitar a disseminação do HTLV.

7. BIBLIOGRAFIA

ABBASZADEGAN, M.R.; GHOLAMIN, M.; TABATABAFE, A.; FARID, R.; HOUSHMAND, M.; ABBASZADEGAN, M. Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 among Blood Donors from Mashhad, Iran. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 6, p. 2593-2595, 2003.

ALCÂNTARA, L.C.J. Estudo do polimorfismo genético dos vírus linfotrópicos de células-T humanas dos tipos I e II (HTLV-I e HTLV-II) em Salvador, Bahia e em tribos indígenas brasileiras. **Tese de Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz**, Salvador, BA, 2002.

BALESTRIERI, E.; ASCOLANI, A.; IGARASHI, Y.; OKI, T.; MASTINO, A.; BALZARINI, J.; MACCHI, B.; Inhibition of cell-to-cell transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 in vitro by carbohydrate-binding agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 8, p. 2771-2779. 2008.

BITTENCOURT, A.L. Vertical Transmission of HTLV-I/II: A Review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, n. 4, p. 245-251, 1998.

BORDUCCHI, D.M.M.; KERBAUY, J.; DE OLIVEIRA, J.S.R. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 63-70, 1999.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual Normativo para Profissionais de Saúde de Maternidades – Referência para mulheres que não podem amamentar**. Brasília, 2004a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. **Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV**. Brasília, 2004b.

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

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN-SOARES, B.C.; PROIETTI, F.A. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? **J. Biomed. Sci.** v. 9, p. 587–595, 2002-b.

CASTRO, G.M.; BALANGERO, M.C., MATURANO, E.; MANGEAUD, A.; GALLEG0, S.V. Development and validation of a real-time PCR assay for a novel HTLV-1 tax sequence detectio and proviral load quantitation. **Journal of Virological Methods**, p. 1-5. 2013.

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

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.E.; PROIETTI, F.A.; GIPH. Heterogeneous geographic distribution of Human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 926-931. 2005.

COOK, L.B.; MARJET, E.; ROWAN, A.G.; ASQUITH, B. HTLV-1: Persistence and pathogenesis. **Virology**, v. 435, p. 131–140, 2013.

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

DELAMARRE, L.; ROSENBERG, A.R.; PIQUE, C.; PHAM, D.; CALLEBAUT, I.; DOKHELAR, M.C. The HTLV-1 envelop glycoproteins: structure and functions. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 13, suppl. 1, p. S85-S91, 1996.

DESDOUIITS, M.; CASSAR, O.; MAISONOBE, T.; DESRAMES, A. *et al.* HTLV-1-associated inflammatory myelopathies: low proviral load and moderate inflammation in 13 patients from West Indies and West Africa. **Journal of Clinical Virology**, v. 57, p. 70-76. 2013.

DINIZ, M.S.C.; FELDNER, P.C.; CASTRO, R.A.; SARTORI, M.G.F.; GIRÃO, M.J.B.C. Impacto f HTLV-1 in quality of life in urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 147, p. 230-233. 2009.

FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, ed. 2, p. 103-110, 2001.

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.

FRANCHINI, G. Molecular mechanisms of HTLV-1. **Blood.**, v. 86, p. 1619-1639, 1995.

FUJII, M.; MATSUOKA, M. Human T-Cell Leukemia Virus types 1 and 2. In: **Fields Virology**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2013, ed. 6, v. 2, cap. 48, p. 1474-1501.

FUKUMOTO, R.; VIBEKE, A.; BIALUK, I.; CECCHINATO, V.; WALSER, J.; VALERI, V.W.; NAUROTH, J.M.; GESSAIN, A.; NICOT, C.; FRANCHINI, G. In vivo genetic mutations define predominant functions of the human T-cell leukemia/lymphoma virus p12I protein. **Blood**. v.113(16), p.3726–3734, 2009.

GABBAI, A.A. *et al.* Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. **American Journal of Tropical Medical Hygiene**, v. 49, p. 664- 671, 1993.

GALLO, R.C.; Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. **Best Practice & Research Clinical Hematology**, v. 24, p. 559-565. 2011.

GAUDRAY, G.; GACHON, F.; BASBOUS, J.; BIARD-PIECHACZYK, M.; DEVAUX, C.; MESNARD, J.M. The complementary strand of 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.; BARIN, F.; VERNANT, J.C.; GOUT, O.; MAURS, L.; CALENDER, A.; THÉ, G. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. **The Lancet**, p. 407-409. 1985.

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. **J Virol.**, v. 66, n. 4, p. 2288-2295, 1992.

GESSAIN, A.; GOUT, O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic type-1 (HTLV-1). **Ann. of Int. Med.**, v. 117, p. 933-946, 1992.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 388, p. 1-23. 2012.

GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. **Revue Neurologique**, v. 168, p. 257-269. 2012.

GOFF, S.P. Retroviridae: The Retroviruses and Their Replication. In: **Fields Virology**. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2007, ed. 5, v. 2, cap. 55, p. 2000-2069.

GOFF, S. P. Retroviridae: The Retroviruses and Their Replication. In: **Fields Virology**. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2013, ed. 6, v. 2, cap. 47, p. 1424-1473.

GONÇALVES, D.U.; GUEDES, A.C.M.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; MARTINS, M.L.; PROIETTI, F.A.; LAMBERTUCCI, J.R.; GIPH. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for Human T-cell lymphotropic virus type-1. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 68, n. 5, p. 562-565. 2003.

GONÇALVES, D.U.; PROIETTI, F.A.; RIBAS, J.G.R.; ARAÚJO, N.G.; PINHEIRO, S.R.; GUEDES, A.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. Epidemiology, treatment, and prevention of Human T-cell Leukemia Virus Type 1-associated diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 577-589. 2010.

GOTUZZO, E.; ARANGO, C.; DE QUEIROZ-CAMPOS, A.; ISTÚRIZ, R.E. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. **Infect Dis Clin North Am.**, v. 14, n. 1, p. 211-239, 2000.

GREENE, W.C.; BOHNLEIN, E.; BALLARD, D.W. HIV-1, HTLV-1 and T-cell growth: transcriptional strategies and surprise. **Imm. Today.**, v. 10, p. 272-277, 1989.

GREENE, R.A.; JAPOUR, A.J.; BREWSTER, F.; JOSEPH, R.A.; CHUNG, P.H.; KASILA, P.A.; CHATIS, P.A. Determination of HIV-1 susceptibility to reverse transcriptase (RT) inhibitor by a quantitative cell-free RT assay. **Clinical and Diagnostic Virology**, v. 7, p. 111-119. 1996.

HJELLE, B.; APPENZELLER, O.; MILLS, R. *et al.* Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. **Lancet**, v. 339, n. 8794, p. 645–646, 1992.

HORI, M.; AMI, Y.; KUSHIDA, S.; KOBAYASHI, M.; UCHIDA, K.; ABE, T.; MIWA, M. Intrauterine transmission of Human T-cell leukemia virus type I in rats. **Journal of Virology**, v. 96, n. 2, p. 1302-1305. 1995.

IGAKURA, T.; STINCHCOMBE, J.C.; GOON, P.K.C.; TAYLOR, G.; WEBER, J.N.; GRIFFITHS, G.M.; TANAKA, Y.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R.M. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. **Science**, vol. 299, p. 1713-1716, 2003.

IWASAKI, Y. Human T cell leukemia virus type 1 infection and chronic myelopathy. **Brain Path.**, v. 3, p. 1-10, 1993.

JONES, K.S.; FUGO, K.; PETROW-SADOWSKI, C.; HUANG, Y.; BERTOLETTE, D.C.; LISINSKI, I.; CUSHMAN, S.W.; JACOBSON, S. RUSCETTI, F.W. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Use Different Receptor Complexes To Enter T Cells. **Journal of Virology**, vol. 80, p. 8291-8302, 2006.

JOHNSON, J.M.; HARROD, R.; FRANCHINI, G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). **J. Exp. Path.**, v. 82, p. 135-147, 2001.

KHABBAZ, R.F.; ONORAO, I.M.; CANNON, R.O.; HARTLEY, T.M.; ROBERTS, B.; HOSEIN, B.; KAPLAN, J.E. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. **The New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 6, p. 375-380. 1992.

KOZAKO, T. New strategy of Adult T-cell Leukemia treatment targeted for anti-tumor immunity and a longevity gene-encoded protein. **The Pharmaceutical Society of Japan**, v. 131, n. 7, p. 1061-1072. 2011.

KROON, E.G.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Cadernos Hemominas. **Vírus linfotrópico de células T humanas Tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) – histórico,**

estruturas e ciclo de multiplicação viral., ed. 4, Belo Horizonte: Fundação Hemominas, cap. 1, p. 11-20, 2006.

LEE, R.; SCHWARTZ, R.A. Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. **J Am Acad Dermatol.** V.64(1), p.152-60, 2010.

LAIRMORE, M.D.; ANUPAM, R.; BOWDEN, N.; HAINES, R.; HAYNES II, R.A.H.; RATNER, L.; GREEN, P.L. Molecular determinants of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 transmission and spread. **Viruses**, v. 3, p. 1131-1165, 2011.

LANOIX, T.; HIRAI, H.; FUJISAWA, J. et al. Overproduction of NF- κ B2 (I κ B) and c-Rel: a mechanism for HTLV-1 tax-mediated trans-activation via the NF- κ B signaling pathway. **Oncogene.**, v. 9, p. 841, 1994.

LE BLANC, I.; PRÉVOST, M.C.; DOKHÉLAR, M.C.; ROSENBERG, A.R. The PPPY Motif of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Gag Protein Is Required Early in the Budding Process. **J. Virol.**, v. 76, n. 16, p. 10024-10029, 2002.

MATSUOKA, M.; JEANG, K.T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nat Rev Cancer.**, v.4, p.270-80, 2007.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. **Viruses**, v.3(7), p.1074-90, 2011.

MANEL, N.; BATTINI, J.L.; TAYLOR, N.; SITBON, M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. **Oncogene**, v. 24, p. 6016-6025. 2005.

MIURA, T.; FUKUNAGA, T.; IGARASHI, T. phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type 1 and their relations to the anthropological background. **PNAa USA.**, v. 91, p. 1124-1127, 1994.

MOCHIZUKI, M.; YAMAGUCHI, K.; TAKATSUKI, K. et al. HTLV-I and uveitis. **Lancet.** v. 339, p. 1110, 1992.

MURPHY, E.L.; HANCHARD, B.; FIGUEROA, J.P.; GIBBS, W.N.; LOFTERS, W.S.; CAMPBELL, M.; GEODERT, J.J.; BLATTNER, W.A. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with Human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, v. 43, p. 250-253. 1989.

NAKAMURA, M.; TAKASAWA, N.; OHBO, K.; HIGASHIMURA, N.; OHTANI, K.; TANAKA, Y.; SUGAMURA, K. HTLV-I Tax trans-activation and cell growth signaling. **Leukemia**. Suppl 3:7-9, 1997.

OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; IJICHI, N.; AMITANI, H.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-1 associated myelopathy a new clinical entity. **The Lancet**, v. 3, n. 1, p. 1031-1032. 1986.

OSAME, M. Mielopatia asociada con el HTLV-1 (HAM/PET) en Japon. In: Zaninovic V., Galindo J., Blank A. (Ed.). **Enfermedades asociadas com el vírus HTLV-1**. Cali, Colombia: Fundación MAR, p. 87-96, 1992.

PETERS, A.A.; OGER, J.J.; COULTHART, M.B.; WATERS, D.J.; CUMMINGS, H.J.; DEKABAN, G.A. An apparent case of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II)-associated neurological disease: a clinical, molecular and phylogenetic characterization. **J Clin Virol**, v. 14, n. 1, p. 37-50, 1999.

PIQUE, C.; JONES, K.S. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. **Front Microbiol**. v.3, p.378.

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. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, vol. 77, n.12, p. 7415-7419, Dec. 1980.

POIESZ, B.J.; DUBE, S.; CHOI, D.; ESTEBAN, E.; FERRER, J.; LEON-PONTE, M.; DE PEREZ, G.E.; GLASER, J.; DEVARE, S.G.; VALLARI, A.S.; SCHOCHETMAN, G. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. **Transfusion**. v.40(8), p.924-30, 2000.

PROIETTI, F.A.; LIMA-MARTINS, M.V.C.; PASSOS, V.M.A.; BRENER, S.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. HTLV-1/2 seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil. **Vox San.**, v. 67, p. 77, 1994.

PROIETTI, A.B.F.C. HTLV-I/II. **Cadernos do Hemominas**, v. 9, 2000.

PROIETTI, F.A. *et al.* Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6058-6068, 2005.

RAFATPANA, H.; REZAEI, A.; ETEMADI, M.M.; HOSSEINI, R.F.; KHORRAM, B.; AFSAHR, L.; TAYLOR, G.; MOKHBER, N.; MAHMOUDI, M.; ABBASZADEGAN, M.R.; FOROGHIPOR, M.; HASHEMI, P.; AMIRI, A.; TEHRANI, M.; AZARPAZHOOH, A.; AZARPAZHOOH, M.R. The impact of interferon-alpha treatment on clinical and immunovirological aspects of HTLV-1-associated myelopathy in northeast of Iran. **Journal of Neuroimmunology**, v. 250, p. 87-93. 2012.

REGO FF, ALCANTARA LC, MOURA NETO JP, MIRANDA AC, PEREIRA ODE S, GONÇALVES M DE S, GALVÃO-CASTRO B. HTLV type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. **AIDS Res Hum Retroviruses**. v.24(5), p.673-7, 2008.

RIBAS, J.G.R.; MELO, G.C.N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 35, n. 4, p. 377-384, Ago. 2002.

ROMANELLI LC, CARAMELLI P, MARTINS ML, GONÇALVES DU, PROIETTI FA, RIBAS JG, ARAÚJO MG, CARNEIRO-PROIETTI AB. Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.29(9), p.1199-202, 2013.

ROMANOS, M.T.V. *et al.* **Viroses Oncogênicas** In: SANTOS, N.O.S. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, ed. 2, cap. 15, p. 448-478, 2008.

SAITO, M.; MATSUZAKI, T.; SATOU, Y.; YASUNAGA, J.I.; SAITO, K.; ARIMURA, K.; MATSUOKA, M.; OHARA, Y. *In vivo* expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, v. 6, n. 19, p. 1-11. 2009.

SANTOS, F.L.N.; LIMA, F.W.M. Epidemiology, physiopathogenesis and laboratorial diagnosis of the HTLV-I infection. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 42, n. 2, p. 105-106, 2005.

SEGURADO, A.A.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C.D.; JORGE, M.L.; 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. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 97, n. 3, p. 329-333, 2002.

SILVA, F.A; MEIS, E.; DOBBIN, J.A.; OLIVEIRA, M.S.P. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v. 48, n. 4, p. 585-595, 2002.

SOARES, R.M.G.; MORAES JUNIOR, H.V. Ocular manifestation observed in HTLV-I seropositive patients in Rio de Janeiro. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 63, n. 4, p. 293-298, 2000.

SUGIMOTO, M.; NAKASHIMA, H.; WATANABE, S. *et al.* T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I associated myelopathy. **Lancet.** v. 2, p. 1220, 1987.

TAYLOR, G.P.; MATSUOKA, M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. **Oncogene.** v. 24, p. 6047–6057, 2005.

TSUKASAKI, K.; HERMINE, O.; BAZARBACHI, A.; RATNER, L.; RAMOS, J.C.; HARRINGTON, W.; O'MAHONY, J.R.; JANIK, J.E.; BITTENCOURT, A.L.; TAYLOR, G.P.; YAMAGUCHI, K.; UTSUNOMIYA, A.; TOBINAI, K.; WATANABE, T. Definition prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. **J. Clin. Oncol.** v. 27, p. 453–459, 2009.

UCHIYAMA, T. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and human diseases. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 15, p. 15-37, 1997.

VANDAME, A.M.; BERTAZZONI, U.; SALEMI, M. Evolutionary strategies of human T-cell lymphotropic virus type II. **Gene**, v. 261, n. n. 1, p. 171-180, 2000.

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, A.; VANDAMME, A.M. The Low Evolutionary Rate of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Confirmed by analysis of Vertical Transmission Chains. **Mol. Bio. Evol.**, v. 21, n. 3, p. 603-611, 2004.

VERONESI, R. HTLV e Doenças Associadas. In: Veronesi, R, Focaccia, R. **Tratado de Infectologia**. 2º edição São Paulo: Atheneu, cap. 26. P. 422-445, 2002.

VEIT, A.P.T.; MELLA, E.A.C.; MELLA-JÚNIOR, S.E. *et al.* Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV I/II) em indivíduos doadores do Hemocentro de Maringá-PR. **Arquivos de Ciências a Saúde Unipar**, 2006.

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

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. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, vol. 102, n. 22, p. 7994-7999, 2005.

YDY, R.R.A. *et al.* Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T HTLV I/II entre puérperas de Cuiabá, estado de Mato Grosso, 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 28-32, 2009.

YOUNIS, I.; GREEN, P.L. The human T-cell leukemia virus rex protein. **Frontiers in Bioscience**, v. 10, p. 431-445. 2005.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, F. Retrovírus In: COVAS, D.T. **Hematologia Fundamentos e Prática**, São Paulo: Atheneu, ed. 2, cap. 60, p.691- 704, 2005.