

FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1 E HTLV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PATHOPHYSIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF HTLV-1 AND HTLV-2: A SYSTEMATIC REVIEW

Alan Kennedy Braga Ferreira¹; Cybelle Costa de Amorim²; Ana Máisa Passos-Silva³; Adrhyan Araújo da Silva Oliveira⁴;

Karolaine Santos Teixeira⁵; Deusilene Souza Vieira Dall'Acqua⁶

¹Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA, allankbf@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/0436693439927195>;

²Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA, cybelleamorim.pvh@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/5889370311524583>; ³Biomédica e mestranda pelo programa de Pós-Graduação em Biologia Experimental, Universidade Federal de Rondônia – UNIR, ana.maisa@fiocruz.br, <http://lattes.cnpq.br/5136918644199938>; ⁴Graduando de Biomedicina pelo Centro Universitário São Lucas – UNISL, adrhyan.oliveira@fiocruz.br, <http://lattes.cnpq.br/6041191787549130>; ⁵Graduanda de Biomedicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA, kteixeira740@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/2984882049925240>; ⁶Docente pelo Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA, Pós-Doutorado na área de Virologia Molecular pela Universidade Federal da Bahia, deusilene.vieira@fiocruz.br, <http://lattes.cnpq.br/9563593830946503>.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v9i3.491>

RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas são altamente associados à oncogenicidade, classificados em quatro tipos (HTLV-1, 2, 3 e 4) dos quais os mais relevantes são HTLV-1 e HTLV-2 devido a maior associação ao desenvolvimento clínico crônico da patologia influenciando a oncogênese nos seus hospedeiros. A epidemiologia desses vírus é altamente difusa apesar de apresentarem perfis endêmicos em algumas regiões do planeta, sua transmissão pode ocorrer de várias formas incluindo a sexual e métodos para diagnóstico são extremamente importantes para o avanço na detecção do vírus e início do tratamento para a prevenção do desenvolvimento da doença. Diante disso, foi realizada uma revisão sistemática de literatura afim de reunir estudos que abordem de forma abrangente a epidemiologia de HTLV-1 e 2, sua fisiopatologia, transmissão e diagnóstico. Foram realizadas pesquisas até abril de 2022 dos quais foram identificados 2.379 estudos e destes apenas 27 atenderam todos os critérios para avaliação do texto completo. Foi possível concluir que há uma vasta gama de estudos significativos e importantes abordando o impacto de HTLV-1 e 2 nas populações, há uma grande deficiência em relação a estudos atuais que abordem a atualização de diversas dúvidas que ainda rodeiam temáticas relacionadas a estes vírus principalmente de cunho epidemiológico, resultando em possíveis atrasos no desenvolvimento de novas tecnologias para o diagnóstico e combate viral.

Palavras-chave: HTLV-1 e 2; epidemiologia; diagnóstico; fisiopatologia.

ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic viruses are highly associated with oncogenicity, classified into four types (HTLV-1, 2, 3, and 4) of which the most relevant are HTLV-1 and HTLV-2 due to the greater association with the chronic clinical development of the pathology influencing oncogenesis in their hosts. The epidemiology of these viruses is highly diffuse despite their endemic profiles in some regions of the planet. Their transmission can occur in several ways, including sexual transmission, and diagnostic methods are extremely important for the advancement in virus detection and initiation of treatment to prevent the development of the disease. Therefore, a systematic review of the literature was carried out to gather studies that comprehensively address the epidemiology of HTLV-1 and 2, its pathophysiology, transmission, and diagnosis. Searches were performed until April 2022, of which 2,379 studies were identified, and of these only 27 met all the criteria for full-text evaluation. It was possible to conclude that there is a wide range of significant and important studies addressing the impact of HTLV-1 and 2 in the populations, there is a great deficiency in relation to current studies that address the update of several doubts that still surround themes related to these viruses mainly of epidemiological nature, resulting in possible delays in the development of new technologies for diagnosis and viral combat.

Keywords: HTLV-1 and 2; epidemiology; diagnosis; pathophysiology.

INTRODUÇÃO

O trajeto histórico de infecções ocasionadas por HTLV possui estimativas milenares (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020). Por volta da década de 1960, o mundo se interessava em tentar descrever um vírus de perfil oncogênico (ISHAK et al., 2020), que fosse responsável pelo aumento de casos de câncer em animais, na época. Precisamente em 1980, ocorre a detecção de um retrovírus morfologicamente apresentado no tipo C, associado simultaneamente a um paciente que apresentava linfoma cutâneo de células T (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019; POIESZ et al., 1980).

Comumente conhecidos como vírus linfotrópicos de células T humanas 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) são partículas virais responsáveis por ocasionar infecções crônicas aos seres humanos (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020; OLIVEIRA-FILHO et al., 2019). Pertencente à família *Retroviridae*, do gênero *Deltaretrovirus* (OLIVEIRA-FILHO et al., 2019), sua diversidade é estratificada a partir de subtipos, sendo seis (A, B, C, D, E e F) para HTLV-1 e quatro (A, B, C e D) para HTLV-2. Ambos os tipos apresentam similaridade em mais de 70% de sua estrutura viral como codificação proteica de moléculas regulatórias e transcricionais (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020; MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019).

A infecção por HTLV é difusa, atinge populações diferentes, localizadas em diversas áreas geográficas. Estima-se que a infecção causada pelo HTLV possua uma distribuição mundial entre 5 e 10 milhões de indivíduos infectados sendo maior a endemicidade no sudoeste do Japão, na África Subsaariana, América do Sul, na bacia do Caribe e em áreas localizadas do Irã e da Melanésia (GESSAIN et al., 2013). A facilidade quanto as formas de transmissão propiciam um amplo alcance de casos no mundo (EINSIEDEL et al., 2016; ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020), sendo descritas a partir da presença infecciosa em uma gama de fluidos humanos, como sangue, leite materno, secreções vaginais e sêmen (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020), entretanto as reais informações epidemiológicas de infecções não são retratadas, devido à falta de interesse atual específicos (MARTEL; GOTUZZO, 2022). Estudos que retratam a prevalência de notificações quanto a essas infecções são realizados com grande esforço para estimativas atuais (ISHAK et al., 2020; MARTEL; GOTUZZO, 2022; OLIVEIRA-FILHO et al., 2019), porém há limitantes quanto à execução de estratégias para essas abordagens.

Visto a dificuldade em se traçar alternativas de obtenção de informes epidemiológicos sobre HTLV, visando que estudos recentes buscam compreender claramente a prevalência desses vírus no mundo, torna-se necessário e de grande importância agir na busca de atualizações da ciência de dados.

METODOLOGIA

FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA

Foram realizadas pesquisas nas plataformas PubMed e PubMed Central do *Nacional Center for Biotechnology and Information* (NCBI) para identificar artigos relevantes sobre o assunto. Com isso, foram utilizados termos de pesquisa relacionados à HTLV 1 e 2, sua epidemiologia e seu diagnóstico. Outrossim, a transmissão, progressão clínica, gravidade, fatores de risco são temas de pesquisa também abordados para critério de inclusão na revisão.

SELEÇÃO DE ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionados estudos observacionais (estudos transversais, de coorte e caso-controle). A partir disso, foram incluídas pesquisas que relatem a dispersão das infecções virais por HTLV I/II no mundo avaliando o aspecto epidemiológico dos vírus, assim também foram selecionados estudos que abordam o diagnóstico para ambos os tipos virais a fim de verificar a evolução das técnicas de detecção do agente etiológico, estudos que abordem complicações devido a infecção viral também foram elegíveis para a revisão assim como infecções oportunistas no desenvolvimento da patologia viral e a sua transmissão.

IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram realizadas pesquisas até abril de 2022, a partir disso, 2.379 citações foram identificadas, das quais 263 atenderam os critérios de elegibilidade e 27 foram selecionadas para avaliação do texto completo. Todos os estudos compreenderam pesquisas observacionais e todas foram correspondentes com os critérios de inclusão propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FLUXO EPIDEMIOLÓGICO HISTÓRICO/MOLECULAR

A descrição epidemiológica para HTLV-1 e 2 é um grande desafio, sendo alvo de discussões globais de controle recomendado (WILLEMS et al., 2017). Vários artigos descrevem a dificuldade de levantamento atual de casos (FERNANDO et al., 2021; ISHAK et al., 2020; ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020; STUFANO et al., 2021; TAGAYA; MATSUOKA; GALLO, 2019), estimando dados antigos de infecções.

Entre esses dois tipos de HTLV, o HTLV-1 é o principal vírus com casos relatados no mundo, sendo este um fator associado à sua estabilidade genética e capacidade de servir como ferramenta de rastreio antropológico (TAGAYA; MATSUOKA; GALLO, 2019; VALLINOTO et al., 2002). A trajetória geográfica de indivíduos originários acometidos é descrita a partir de estudos que observaram o compartilhamento de cepas virais e da baixa variação nucleotídica de sequências (GLIGORIJEVIĆ; PRŽULJ, 2015; POURREZAEI et al., 2021). Os índices atuais de infecções por ele giram em torno de 5 a 10 milhões de casos no mundo, demonstrando que sua endemicidade está voltada para países como Japão, Chile, Peru, Brasil, Colômbia, África subsaariana, Irã, Austrália e algumas partes caribenhas (POURREZAEI et al., 2021).

Mesmo com a falta de dados atuais acompanháveis, estudos moleculares voltados para endemicidade e prevalência de casos de HTLV, relacionam dados filogenéticos que tentam compreender momentos específicos de propagação viral e epidemiologia atual. Em 2021, com objetivo de descrever a rota de curso infeccioso do HTLV-1 no Irã, cientistas concluíram a partir da dinâmica viral que a provável explicação de entrada

nessa população foi devida à então conhecida Rota da Seda (POURREZAEI et al., 2021). Outro estudo específico mais recente, traça pesquisas feitas em populações quilombolas no Brasil e sua persistência remanescente nesse povo (BRITO et al., 2022). Mesmo com trabalhos tão importantes de origem viral, a epidemiologia real do HTLV-1 é defasada, propiciando na demanda de dados recentes de registros para indivíduos infectados, principalmente por ser em grande parte uma infecção assintomática de âmbito público (ISHAK et al., 2020).

Já o HTLV-2 não apresenta descrições detalhadas de casos, sendo registrado aproximadamente 800.000 infecções no mundo (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019), com sua maior prevalência em populações indígenas da Amazônia Brasileira e específicas na África (BRITO et al., 2022; TAGAYA; MATSUOKA; GALLO, 2019). A abordagem histórica/molecular realizada por um grupo de pesquisadores do Pará, no Brasil (BRITO et al., 2022), enfatizam estudos anteriores que abordam a temática milenar de distribuição infecciosa desse tipo viral (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020). Há possibilidade onde a rota de entrada desse vírus tenha seguido a partir do trajeto de ameríndios até a região Amazônica no Brasil, datado em mais de 10.000 anos atrás (BRITO et al., 2022; VALLINOTO et al., 2002). Este mesmo estudo, realizado em 2002 (VALLINOTO et al., 2002), também sugere que uma outra possibilidade pode ser discutida em relação a sua presença circulante urbanizada, onde a entrada do vírus nessa população não seja algo exclusivo, mas que compartilha de um auxílio quanto ao processo de miscigenação.

PROCESSO DE INFECÇÃO VIRAL E TRANSMISSÃO

O alcance quanto à patogenicidade proporcionada pela infecção por HTLV é diversificada (ISHAK et al., 2020), com estudos atuais, a proporção de infecção por HTLV-2 ainda não é bem esclarecida (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019), diferente do HTLV-1 que se sabe ser específico para células T CD4+, resultando em processos cancerígenos para infectados.

Mecanismo de infecção viral por HTLV-I

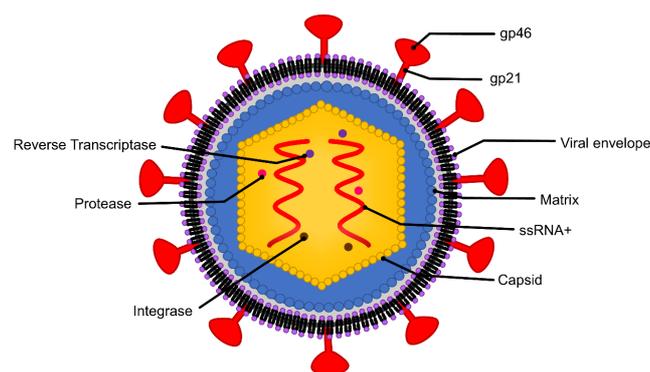


Figura 1. Representação estrutural do vírus HTLV-1 apresentando suas proteínas estruturais, acessórias e o seu genoma.

O vírus linfotrófico humano do tipo 1 (HTLV-1) é um vírus envelopado que possui como genoma duas fitas de ssRNA+ idênticas, porém não complementares, as quais são codificadoras de proteínas estruturais, reguladoras e acessórias (Figura 1). Os vírus HTLV-1 e 2 possuem cerca de 70% de similaridade em sua estrutura viral diferindo-se principalmente em seu genoma (Figura 2), ambos possuem cerca de 9kb de comprimento e possuem repetições terminais longas (LTR) geradas durante o processo de transcrição reversa no sentido 5' e 3', ambas as partículas virais codificam gene antisense sendo para *HBZ* para

HTLV-1 e *APH-2* para HTLV-2 (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019).

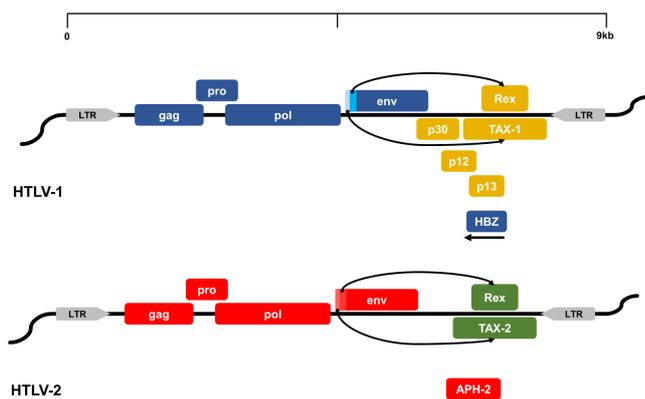


Figura 2. O genoma de ambos HTLVs possui cerca de 9kb de comprimento e diferem-se na codificação da TAX e alguns genes antisense como HBZ para HTLV-1 e APH-2 para HTLV-2. Adaptado de: Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis (2017).

O processo de infecção viral por HTLV-1 e 2 se inicia com a mediação de sua ligação com os receptores das células de defesa (ZHANG et al., 2017), porém o tropismo viral se difere entre as duas cepas virais, HTLV-1 apresenta maior afinidade com linfócitos T CD4⁺ e HTLV-2 com linfócitos T CD8⁺ (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). A divergência de tropismo se dá devido as cepas utilizarem NRP-1 e GLUT1 como receptores de entrada, porém o HTLV-1 utiliza HSPG como um correceptor adicional, células T CD4⁺ apresentam níveis elevados de expressão de HSPG e mínimos de GLUT1, porém, os linfócitos T CD8⁺ apresentam expressão inversamente proporcional (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). Para que ocorra o processo de infecção é necessário que haja a formação do complexo de tropismo viral o qual é composto por proteoglicano de sulfato de heparina (HSPG), transportador de glicose (GLUT1) e o receptor de VEGF-165 neuropilina-1 (NRP-1), porém que se diverge ligeiramente para cada tipo viral (ZHANG et al., 2017).

Para HTLV-1, durante o processo de adsorção a partícula viral interage primeiramente com HSPG e NRP-1 para o início da formação do complexo e após a combinação destes com GLUT1 acontece o processo de fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula do hospedeiro e o genoma viral é internalizado no citoplasma celular, para infecção por HTLV-2 a formação do complexo compreende somente NPR-1 e GLUT1 sem participação de HSPG (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). Após a infecção viral, inicia-se o processo de transcrição reversa onde as duas fitas de ssRNA⁺ serão transcritas em um DNA complementar (cDNA), por seguinte, a dupla fita de DNA viral transcrito é direcionada ao núcleo da célula para sua integração no DNA celular pela proteína integrase formando o provírus que posteriormente irá transcrever e traduzir as proteínas virais para a formação dos novos vírions (ZHANG et al., 2017). Em seguida, as proteínas Gag, Env e Gag-Pol são transportadas para uma região próxima a membrana plasmática juntamente com o RNA genômico viral para a montagem das novas partículas virais, os novos vírions são liberados por brotamento onde adquirem parte da membrana plasmática celular formando o envelope viral (ZHANG et al., 2017).

Para que ocorra a transmissão dos vírus HTLV-1 e HTLV-2 é necessário que haja interação célula a célula, o processo pode ocorrer através de três formas, transmissão vertical (contato com secreções vaginais durante o parto ou através da amamentação),

parenteral (transfusão sanguínea, transplante de órgãos e/ou compartilhamento de seringas no caso de usuários de drogas) e sexual (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). A transmissão de HTLV-1 é mais frequente através da via vertical, onde devido à alta carga proviral presente no leite materno há transmissão para o feto. HTLV-2 pode ser transmitido através da via vertical ou por contato sexual, porém o compartilhamento de agulhas contaminadas entre usuários de drogas é a principal forma de transmissão desse tipo viral (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019).

ONCOGÊNICIDADE RELACIONADA AO AGRAVO POR HTLV-1

A oncogenicidade associada ao vírus do HTLV-1 é relatada em vários estudos (GALLO; TAGAYA, 2022; ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020; ROSADAS et al., 2021; ZHANG et al., 2017), contemplando a complexidade genômica de sua estrutura. Um estudo sugere que dependendo do momento de infecção na vida, a capacidade de se desenvolver câncer pode ser estimada (GALLO; TAGAYA, 2022), chegando em até 20% dos infectados, caso o sistema imunológico seja imaturo conforme a idade. Entretanto, por mais que haja uma associação imune favorável ao desenvolvimento tumoral maligno, existem outros fatores que implicam gravemente nessa associação. Um estudo realizado em 2002 (GAUDRAY et al., 2002) descreveu uma molécula estrutural do HTLV-1 que tem capacidade avançada de promover e contribuir no processo neoplásico, chamado de fator de zíper de leucina básico (denominado HBZ) (GAUDRAY et al., 2002; ZHANG et al., 2017).

A capacidade de interação dessa proteína com o fator de ativação transcricional do HTLV-1 é sumamente interessante, justo que participa de atividades envolvidas de regulação e proliferação do controle celular, escape imunológico e apoptose (ZHANG et al., 2017). Outro ponto que é verificado quanto à oncogenicidade é a própria interação viral com o hospedeiro infectado, levantando hipóteses de variações genéticas que propiciem no agravo tumoral relacionado a genes de citocinas e genes supressores (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2020).

AVANÇOS MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DE HTLV-1/2

Metodologias passadas descreviam a combinação de testes iniciais para obtenção de melhores resultados frente o número de falsos reativos (MORENO et al., 2013; THORSTENSSON; ALBERT; ANDERSSON, 2002). Posteriormente, o diagnóstico de HTLV-1 e 2 foi implementado se baseando em testes sorológicos e metodologias moleculares qualitativas e/ou quantitativas (MORENO et al., 2013).

Atualmente, para diagnósticos laboratoriais, a sorologia continua sendo a melhor opção para identificar infecções positivas para esses dois tipos virais de HTLV (STUFANO et al., 2021). O fluxo comumente utilizado para exames confirmatórios como Western blotting (WB) e imunoenensaio de linha (LIA) (POURREZAEI et al., 2021), segue a partir da triagem por testes de aglutinação de partículas e imunoenensaio tanto enzimáticos (ELISA) como também de quimioluminescência (CLIA) (GONÇALVES et al., 2022), entretanto há dificuldade em relação aos diagnósticos de pacientes coinfectados por HBV/HCV ou HIV, devido pouca especificidade em presença de outros vírus associativos.

Resultados indeterminados e/ou inconclusivos estimularam pesquisas recentes que objetivam maior especificidade e diferenciação de tipos virais do HTLV. Um estudo realizado por

pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz no estado de São Paulo (GONÇALVES et al., 2022), demonstraram testes moleculares denominados em m_qPCR_HTLV com 100% de especificidade e 97,4% de sensibilidade em amostras positivas e negativas, visando a capacidade de detecção em rotina. Outra pesquisa utilizando método molecular (GOMES et al., 2020) verificou que a amplificação do material genômico por variações isotérmicas, conhecida como LAMP, para HTLV-1 e 2 mostraram eficácia de detecção, entretanto patentes de experimentos moleculares utilizando as mais variadas formas de reação em cadeia da polimerase (PCR) para os dois de HTLV ainda não foram efetivos nos sistemas de saúde do mundo.

CONCLUSÃO

Os processos migratórios ainda são constantes e o mundo continua em caminho de conhecimento e evolução. Por mais que se tenha um apanhado de estudos altamente significativos e importantes quanto ao impacto do HTLV-1 e 2 por instituições e centros de pesquisa em vários lugares do mundo, para populações diversificadas, traçando estratégias que buscam verificar as mais variadas hipóteses de origem e surgimento desse vírus, assim também como seu impacto nas relações de hospedeiro e patógeno, ainda há uma grande lacuna em relação aos dados atuais de indivíduos acometidos por essas infecções. Mesmo sendo recomendadas ações que descrevam de forma atual a epidemiologia de casos confirmados, a falta de acompanhamento global dos casos positivos é uma triste realidade, estimulando no impacto negativo da saúde coletiva pública. Portanto, recomenda-se que mais estudos possam ser realizados visando diminuir dados ocultos, trazendo consigo direcionamentos quanto a opções de vacinas para prevenção e novas estratégias de tratamento que evitem o agravamento de doenças associadas e oportunizadas por essas infecções.

REFERÊNCIAS

- Brito WR dos S, Cardoso-Costa G de L, Roland Junior LM, Pereira KAS, Lopes FT, Santos BC dos, et al. Prevalence and Risk Factors for HTLV-1/2 Infection in Quilombo Remnant Communities Living in the Brazilian Amazon. *Frontiers in Public Health* 2022;10:734.
- Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M, Wilson K, Cassar O, Gessain A. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: Epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1–11.
- Fernando L, Machado A, Roberto De Souza Fonseca R, Freitas Queiroz MA, Branco Oliveira-Filho A, Maria I, et al. The Epidemiological Impact of STIs among General and Vulnerable Populations of the Amazon Region of Brazil: 30 years of Surveillance. *Viruses* 2021;13(5):855.
- Gallo RC, Tagaya Y. Reflections on Some of the Exceptional Features of HTLV-1 and HTLV-1 Research: A Perspective. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1145.
- Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. 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*. 2002;76(24):12813–22.
- 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*. 2013;435(1):187–99.
- Gligorijević V, Pržulj N. Methods for biological data integration: perspectives and challenges. *Journal of The Royal Society Interface*. 2015;12. 20150571.
- Gomes Y, Caterino-De-Araujo A, Campos K, Gonçalves MG, Leite AC, Lima MA, et al. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Rapid and Accurate Confirmatory Diagnosis of HTLV-1/2 Infection. *Viruses* 2020, Vol 12, Page 981. 2020;12(9):981.
- Gonçalves MG, Fukasawa LO, Campos KR, Higa FT, Caterino-de-Araujo A. Development and Validation of Multiplex Quantitative Real-Time PCR Assays for Simultaneous Detection and Differentiation of HTLV-1 and HTLV-2, Using Different PCR Platforms and Reagent Brands. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:355.
- Ishak R, de Oliveira Guimarães Ishak M, Azevedo VN, Almeida Machado LF, Cayres Vallinoto IM, Freitas Queiroz MA, et al. HTLV in South America: Origins of a silent ancient human infection. *Virus Evol*. 2020;6(2):veaa053
- Ishak R, de Oliveira Guimarães Ishak M, Vallinoto ACR. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. *Retrovirology* 2020;17(1):1–10.
- Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:749.
- Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology* 2019;16(1):1–12.
- Moreno C, Balangero M, Barbás MG, Cudolá A, Gallego S. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Revista Argentina de Microbiología*. 2013;45(3):165–8.
- Oliveira-Filho AB, Araújo APS, Souza APC, Gomes CM, Silva-Oliveira GC, Martins LC, 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(1):14750
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. 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 U S A*. 1980;77(12):7415–9.
- Pourrezaei S, Shadabi S, Gheidishahrani M, Rahimiforushani A, Akhbari M, Tavakoli M, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human t-lymphotropic virus type 1 in the tax gene and its association with adult t-cell leukemia/lymphoma disorders. *Iranian Journal of Microbiology*. 2021;13(4):509–17.
- 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;54:1-16.
- 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(9):1753.
- Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *F1000Research* 2019;8:228.
- Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion (Paris)*. 2002;42(6):780–91.
- Vallinoto ACR, Ishak MOG, Azevedo VN, Vicente ACP, Otsuki K, Hall WW, et al. Molecular Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus Type II Infection in Amerindian and Urban Populations of the Amazon Region of Brazil. *Human Biology*. 2002;74(5):633–44.
- Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. *Antiviral Research*. 2017;137:41–8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Como funcionam as vacinas? Disponível em: <<https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>>.
- Zhang LL, Wei JY, Wang L, Huang S le, Chen JL. Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017;38(8):1093–103.