

Diagnóstico de infecção por vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 (HTLV-1) e -2 (HTLV-2) em população de risco: passado, presente e futuro

Diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) infection in at-risk populations: past, present and future

RIALA6/1206

Adele CATERINO-DE-ARAÚJO*

*Endereço para correspondência: Seção de Imunologia, Divisão de Biologia Médica, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil, Av. Dr. Arnaldo, 351, CEP 01246-902, e-mail: caterino@ial.sp.gov.br
Recebido: 26.05.2009 – Aceito para publicação: 02.07.2009

RESUMO

O Brasil é o país com o maior número de pessoas infectadas pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e -2 (HTLV-1 e HTLV-2) com mais de 2,5 milhões de indivíduos infectados. Em 1993, a realização de testes sorológicos específicos tornou-se obrigatória em Bancos de Sangue. O HTLV-1 causa leucemia/linfoma de células T do adulto e mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical além de outras doenças, enquanto o HTLV-2 pode causar alguns quadros neurológicos e alterar a evolução de HIV/Aids. Os testes sorológicos que identificam anticorpos específicos disponíveis no mercado têm falhado no diagnóstico, principalmente de infecção por HTLV-2. Vários algoritmos de testes de triagem e confirmatórios têm sido propostos, mas nenhum deles se mostrou 100% eficiente com casuística de alto risco. Muitos soros resultam em padrão indeterminado no Western blot, e os isolados virais utilizados na composição dos kits podem ser a causa desses resultados. As técnicas de biologia molecular têm sido descritas como testes confirmatórios, mas não têm sido empregadas na rotina. Desde 1991, a Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz tem estudado a infecção por HTLV-1/2, contribuindo para o diagnóstico sorológico e molecular, e tem como desafio implantar um teste laboratorial capaz de detectar infecção causada por cepas brasileiras de HTLV-2.

Palavras-chave. vírus linfotrópicos de células T humanas tipo 1 (HTLV-1); vírus linfotrópicos de células T humanas tipo 2 (HTLV-2); diagnóstico laboratorial; sorologia; ensaio imunoenzimático (EIA); Western blot (WB); reação em cadeia da polimerase (PCR).

ABSTRACT

Brazil presents the major number of human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) infections worldwide, with more than 2.5 million infected individuals. In 1993, HTLV serology was considered mandatory in blood banks. HTLV-1 causes adult T-cell leukemia and mielopathy associated with HTLV-1/tropical spastic paraparesis, in addition to other diseases. HTLV-2 has been pointed as the cause of some neurological manifestations and to interfere in HIV/AIDS progression. Commercially available serological assays, which identify specific antibodies, lack in correctly diagnosing, mostly for HTLV-2 infection. Several screening and confirmatory testing algorithm for HTLV-1/2 infections have been proposed, but none of them showed 100% efficiency in diagnosing high-risk individuals. Remarkable number of sera has resulted in indeterminate Western blot, and this could be a consequence of the viruses isolates employed for the kits composition. It has been proposed the use of molecular assays as confirmatory test, but they have not been employed in routine yet. Since 1991, the Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz has led to carrying out the serological and molecular studies on HTLV-1/2 infections, and presently it has a challenge for improving the laboratory diagnosis of HTLV-2.

Key words. human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1); human T-cell lymphotropic virus type 2 (HTLV-2); diagnosis; serology; enzyme immunoassay (EIA); Western blot (WB); polymerase chain reaction (PCR)

INTRODUÇÃO

Em 1983, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São Paulo foi convidado a participar de um Programa de Controle, Diagnóstico e Prevenção da AIDS denominado Programa Especial de Dermatologia Sanitária (PEDS) da Secretaria de Estado da Saúde e coube à Seção de Imunologia deste Instituto o diagnóstico imunológico de casos suspeitos desta infecção/doença. Com os 110 primeiros casos suspeitos de Aids foi possível realizar um trabalho de Dissertação de Mestrado defendida na Escola Paulista de Medicina (EPM/UNIFESP) em 1986¹⁻², e implantar a quantificação de células CD4+/CD8+ na rotina diagnóstica deste Instituto³⁻⁴.

No ano de 1991, com a experiência adquirida no estudo do HIV/Aids, teve início a pesquisa de outros retrovírus: vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e -2 (HTLV-1 e HTLV-2), que compartilhavam as mesmas vias de transmissão/aquisição do HIV. Inicialmente, foram realizados estudos de soroprevalência buscando detectar anticorpos anti-HTLV-1/2 em pacientes infectados pelo HIV/Aids atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas⁵⁻⁷ e em Centro de Testagem Anônima de São Paulo (COAS)⁸. Naquela época, foram utilizados ensaios imunoenzimáticos comerciais (EIA) de 1ª geração que continham na fase sólida lisado viral do HTLV-1. Posteriormente, foram acrescentados lisado viral do HTLV-2, proteínas recombinantes e/ou peptídeos sintéticos e usada técnica indireta de pesquisa de anticorpos⁷⁻¹⁰. Mais recentemente, foram disponibilizados os EIAs de 3ª geração que usam o princípio do sanduíche¹¹.

Os testes sorológicos confirmatórios iniciais foram o Western blot (WB) e a imunofluorescência indireta (IFI), sendo a IFI um teste "in house"¹² e o WB disponível no mercado. Várias versões do WB foram feitas, inicialmente usando lisado viral do HTLV-1, posteriormente acrescentando-se proteína recombinante dos envelopes dos HTLV-1 e -2 [rgp46-I (MTA-1) e rgp46-II (K-55)] e uma proteína recombinante transmembrana comum aos HTLVs (rgp21e), e finalmente uma versão melhorada da rgp21e denominada GD21 (WB 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapore)¹³⁻¹⁹. No entanto, apesar das modificações observou-se falha no diagnóstico sorológico de casos verdadeiramente infectados pelo HTLV-2⁷⁻²⁰⁻²³.

Com o passar dos anos e usando técnicas de biologia molecular, foi possível detectar um subtipo

diferente de HTLV-2 circulando no Brasil. A princípio pensou-se em uma variante do HTLV-2a, mas com estudos mais detalhados foi constatado tratar-se de um subtipo diferente, denominado HTLV-2c²⁴⁻²⁷. Este subtipo viral ocorre de forma endêmica em populações indígenas da Amazônia brasileira e em usuários de drogas endovenosas, HIV positivos ou não de regiões urbanas do Brasil²⁸⁻³¹.

Junto aos trabalhos de pesquisa sobre a infecção por HTLV conduzidos na Seção de Imunologia do IAL durante estes anos [três Dissertações de Mestrado defendidas³²⁻³⁴, um Projeto de Pós-Doutorado no Exterior (FAPESP 94/13315-8), além de vários trabalhos publicados]^{7-8,21,23,35-42}, foi oferecida a sorologia para a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 como rotina para Unidades de Saúde que atendem pacientes do SUS. Isto vem sendo feito desde dezembro de 1998, sendo a clientela principalmente de Centros de Referência e Treinamento em AIDS (CRT-AIDS) de São Paulo e de Ambulatórios de Especialidades do SUS.

Uma análise detalhada desta prestação de serviço mostrou que: primeiro, apesar dos kits EIA de 3ª geração usarem a técnica de sanduíche e serem capazes de detectar anticorpos de todas as classes de imunoglobulinas, eles ainda não são suficientemente eficientes para detectar todos os casos de infecção por HTLV-2 no Brasil³⁸⁻³⁹. Segundo, tanto o HTLV-1 como o HTLV-2 circulam em São Paulo, com maior número de casos positivos para o HTLV-1 em Ambulatórios de Especialidades do SUS³⁸. Terceiro, há um número grande de casos que, mesmo após o teste confirmatório de WB, continuam sendo classificados como indeterminados para a infecção por HTLV-1/2 e isto se manteve com o passar dos anos⁴⁰. Quarto: há necessidade de se utilizarem dois kits de princípios e composição antigênica diferentes para a triagem sorológica de infecção por HTLV em população de risco de São Paulo e provavelmente de toda a América Latina³⁸⁻⁴¹. Quinto, os kits de 3ª geração, embora mais sensíveis que os de gerações anteriores, se mostraram menos específicos havendo necessidade de se determinar o "cutoff" ótimo para cada kit EIA usando análise ROC (*receiver operating characteristics*)⁴².

Em relação ao teste confirmatório de WB, o fato é que o kit disponível no mercado (WB 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapore) foi produzido com cepas isoladas de casos japoneses e norte-americanos de infecção por HTLV-1 e -2¹⁷⁻¹⁹ e não tem mostrado bom desempenho com cepas de HTLV-2 brasileiras. Vários estudos conduzidos no Brasil e no exterior mostraram falha do

WB no diagnóstico de infecção por HTLV-2 em casos verdadeiramente positivos, confirmados por IFI e pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ^{7,20-23}.

Nos anos de 1994 a 1997, pesquisadores da Seção de Imunologia do IAL realizaram estudos em colaboração com pesquisadores italianos e verificaram diferenças nas sequências de DNA de várias regiões do genoma de isolados de HTLV-2 brasileiros (obtidos de pacientes coinfectados pelo HIV/Aids de São Paulo) em relação aos protótipos internacionais (MoT e NRA) ⁴¹⁻⁴². Sugeriram que alterações no envelope viral poderiam ser as responsáveis pelos resultados indeterminados obtidos no WB 2.4 ⁴¹. Mais recentemente, usando casuística do norte do estado do Paraná foram observados casos com padrão indeterminado ao WB que estavam infectados pelo HTLV-2 e que foram confirmados e subtipados pelas técnicas de PCR e RFLP (*restriction fragment length polymorphism analysis*) ^{33,36}.

Em relação aos HTLV-1 que circulam no Brasil, estes pertencem ao grupo Cosmopolita, subgrupos A ou transcontinental e, B ou Japonês ^{42,44-46}. Não se tem observado dificuldades no diagnóstico de infecção por HTLV-1 no Brasil e no mundo, sendo possível utilizar na triagem sorológica e na confirmação diagnóstica os kits disponíveis no comércio.

Em populações de baixa prevalência de infecção por HTLV-1/2 (doadores de sangue, por exemplo), a triagem com um único teste EIA parece ser suficiente. No entanto, quando se trata de população de risco que apresenta maior número casos de infecção por HTLV-2 (pessoas HIV positivas, usuários de drogas endovenosas, índios da Amazônia, entre outros), o melhor esquema de triagem bem como o melhor teste confirmatório ainda está por ser definido. Para se ter uma ideia de custo/benefício, cada tira de WB custa cerca de US\$ 240,00 e 30% da população de alto risco continua resultando sorologia indeterminada ao teste de WB.

Junte-se a tudo o que foi comentado o fato do Brasil despontar como o país com o maior número de pessoas soropositivas para a infecção por HTLV-1/2 com mais de 2,5 milhões de infectados e sua sorologia ser obrigatória em Bancos de Sangue desde 1993 ⁴⁷. Apesar de somente 5% dos casos de infecção por HTLV-1 evoluírem para ATL e HAM/TSP, a gravidade dessas doenças (alta morbidade e mortalidade) e o grande número de infectados torna importante seu diagnóstico diferencial. Recentemente, a infecção por HTLV-2 em indivíduos coinfectados pelo HIV foi apontada como responsável por progressão lenta

da Aids, provavelmente pela produção de quimiocinas (MIP-1 alfa ou CCL3L1) que interferem nos receptores CCR5 (correceptores para o HIV) impedindo a penetração do HIV na célula hospedeira ⁴⁸⁻⁴⁹. Porém, mais estudos são necessários para confirmar esta associação.

Concluindo, estudo de cepas de HTLV-2 brasileiras, da resposta imune induzida por estas cepas e de um teste confirmatório de infecção por HTLV-2 são os desafios que se impõem para o futuro para a Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz.

REFERÊNCIAS

1. Adele Caterino de Araujo. Avaliação *in vitro* da resposta imune mediada por células na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) [Dissertação de Mestrado]. São Paulo, Brasil: Escola Paulista de Medicina, 1985. 136 pp.
2. Eles ajudaram a construir. Bandeiras positivas - uma revista do Programa Estadual de DST/Aids - SP. Ano I. Edição 1, Novembro 2008. p. 10-5
3. Araujo AC. Cell-mediated immunity in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Brazilian J Med Biol Res*. 1987; 20: 579-82.
4. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Ueda M. Quantification of lymphocyte subsets in AIDS associated with suspected cytomegalovirus infection. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1990; 50(1): 285-90.
5. Caterino-de-Araujo A, Casseb JSR, Neitzert E, Xavier de Souza ML, Mammano F, Del Mistro A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Prevalência de infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes infectados pelo HIV/AIDS em São Paulo, Brasil. In: Zacarias F and Weissenbacher M (eds). *Inventário de Recursos de Pesquisa em SIDA em América Latina e o Caribe*, PAHO, 1991-1994. p.98
6. Duarte AJS, Casseb JSR, Caterino-de-Araujo A. Prevalência de infecção pelo HTLV-1/II em indivíduos portadores do vírus HIV em São Paulo. In: Zacarias F and Weissenbacher M (eds). *Inventário de Recursos de Pesquisa em SIDA em América Latina e o Caribe*, PAHO, 1991-1994. p.104.
7. de-Araujo AC, Casseb JSR, Neitzert E, Xavier de Souza ML, Mammano F, Del Mistro A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. HTLV-1 and HTLV-2 infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol*. 1994; 10: 165-71.
8. Casseb J, Caterino-de-Araujo A, Hong MA, Salomão S, Gallo D, Hendry RM, Duarte AJS. Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 infections among HIV-1-infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997; 39(4): 213-5.
9. Hartley TM, Malone GE, Khabbaz RF, Lal RB, Kaplan JE. Evaluation of a recombinant human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) p21E antibody detection enzyme immunoassay as a supplementary test in HTLV-1/II antibody testing algorithms. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(6): 1125-7.
10. Horal P, Hall WW, Svennerholm B, Lycke J, Jeansson S, Rymo L, Kaplan MH, Vahlne A. Identification of type-specific linear epitopes in the glycoproteins gp46 and gp21 of human T- cell leukemia viruses type I and type II using synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 5754-8.

11. Andersson S, Thorstensson R, Godoy Ramirez K, Krook A, von Sydow M, Dias F, Biberfeld G. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. *Transfusion*. 1999; 39: 845-51.
12. Gallo D, Penning LM, Hanson CV. Detection and differentiation of antibodies to human T-cell lymphotropic virus types I and II by the immunofluorescence method. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(10): 2345-7.
13. Matsushita S, Robert-Guroff M, Trepel J, Cossman J, Mitsuya H, Broder S. Human monoclonal antibody directed against an envelope glycoprotein of human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 2672-6.
14. Lillehoj EP, Alexander SS, Dubrulle CJ, Wiktor S, Adams R, Tai C-C, Manns A, Blattner WA. Development and evaluation of a human T-cell leukemia virus type I serologic confirmatory assay incorporation a recombinant envelop polypeptide. *J Clin Microbiol*. 1990; 28(12): 2653-8.
15. Lal RB, Brodine S, Kazura J, Mbidde-Katonga E, Yanagihara R, Roberts C. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp21)-spiked western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I and type II infections. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(2): 296-9.
16. Hadlock KG, Lipka JJ, Chow TP, Fong SKH, Reyes GR. Cloning and analysis of a recombinant antigen containing an epitope specific for human T-cell lymphotropic virus type II. *Blood*. 1992; 79(10): 2789-96.
17. Lipka JJ, Miyishi I, Hadlock KG, Reyes GR, Chow TP, Blattner WA, Shaw GM, Hanson CV, Gallo D, Chan L, Fong SKH. Segregation of human T cell lymphotropic virus type I and II infections by antibody reactivity to unique viral epitopes. *J Infect Dis*. 1992; 165: 268-72.
18. Roberts BD, Fong SKH, Lipka JJ, Kaplan JE, Hadlock KG, Reyes GR, Chan L, Heneine W, Khabbaz RF. Evaluation of an immunoblot assay for serological confirmation and differentiation of human T-cell lymphotropic virus types I and II. *J Clin Microbiol*. 1993; 31(2): 260-4.
19. Varma M, Rudolph DL, Knuchel M, Switzer WM, Hadlock KG, Velligan M, Chan L, Fong SK, Lal RB. Enhanced specificity of truncated transmembrane protein for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 infections by western blot (immunoblot) assay containing recombinant envelope glycoproteins. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(12): 3239-44.
20. Casseb J, Souza T, Pierre-Lima MT, Yeh E, Hendry RM, Gallo D. Testing problems in diagnosing HTLV infection among intravenous drug users with AIDS in São Paulo city, Brazil. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1997; 13(18): 1639-41.
21. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Zandoná-Meleiro MC, Suleiman J, Calabrò ML, Favero A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Sensitivity of two ELISA tests in relation to western blot in detecting HTLV-1 and HTLV-2 infections among HIV-1-infected patients from São Paulo, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998; 30(3): 173-82.
22. Gallo D, Diggs JL, Hanson CV. Evaluation of two commercial human T-cell lymphotropic virus western blot (immunoblot) kits with problems specimens. *J Clin Microbiol*. 1994; 32(9): 2046-9.
23. Morimoto HK, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Reiche FV, Caterino-de-Araujo A. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil. Comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(4): 225-30.
24. Ishak R, Harrington Jr WJ, Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MO, Guerreiro JF, Santos SB, Kubo T, Monken C, Alexander S, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1995; 11(7): 813-21.
25. Eiraku N, Novoa P, da Costa Ferreira M, Monken C, Ishak R, da Costa Ferreira O, Zhu SW, Lorenço R, Ishak M, Azvedo V, Guerreiro J, de Oliveira MP, Loureiro P, Hammerschlag N, Ijichi S, Hall WM. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol*. 1996; 70(3): 1481-92.
26. Lal RB, Pardi D, Switzer W, Segurado A, Black F. Immune reactivity of HTLV-2a-infected Kayapo Indians with HTLV-2b extended tax epitope. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir*. 1997; 14: 476-7.
27. Lewis MJ, Novoa P, Ishak R, Ishak M, Salemi M, Vandamme AM, Kaplan MH, Hall WW. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-2). *Virology*. 2000; 271(1): 142-54.
28. Shindo N, Alcantara LCJ, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Teva A, Pellegrini M, Brito I, Vandamme AM, Galvão-Castro B. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *Aids Res Hum Retrovir*. 2002; 18(1): 71-7.
29. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Ishak MQ. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cadern Saúde públ (Rio de J.)*. 2003; 19: 109-14.
30. Alcantara LCJ, Shindo N, Van Doren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Vandamme AM, Galvão-Castro B. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2003; 19(6): 519-23.
31. Laurentino R, Lopes IGL, Azevedo VN, Machado LF, Moreira MR, Lobato L, Ishak MO, Ishak R, Vallinoto AC. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100(4): 371-6.
32. Casseb J. Prevalência de anticorpos anti-HTLV-1 e anti-HTLV-2 em indivíduos infectados pelo HIV-1 em São Paulo, SP. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo. 1995. 64 pp.
33. Morimoto HK. Infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos I (HTLV-1) e II (HTLV-2) em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) na região de Londrina. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2003. 171 pp.
34. Jacob F. Levantamento do perfil sorológico de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos I e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) em casuística encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo para análise. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 2007. 108 pp.

35. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E. No evidence of vertical transmission of HTLV-1 and HTLV-2 in children at high risk for HIV-1 infection from São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 1999; 45: 42-7.
36. Morimoto HK, Caterino-de-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Stegmann JW, Reiche FV. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res hum Retrovir*. 2005; 21(4): 256-62.
37. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Magri MC, Schuelter-Trevisol F, Silva MV. Unpredicted HTLV-1 infection in female sex worker from Imbituba, Santa Catarina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006; 48(4): 237-8.
38. Jacob F, Santos-Fortuna, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(6): 361-4.
39. Jacob F, Santos-Fortuna E, Caterino-de-Araujo A. Algoritmo de testes sorológicos de triagem para infecção por HTLV-1/2 usado no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. *BEPA – Boletim Epidemiológico Paulista*, 5(49). Janeiro, 2008.
40. Jacob F, Santos-Fortuna, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns of HTLV-1/II and its temporal trend in high-risk populations attended at Public Health Units of São Paulo, Brazil. *J Clin Virol*. 2008; 42(2):149-55.
41. Jacob F, Magri MC, Costa EAS, Santos-Fortuna E, Caterino-de-Araujo A. Comparison of signal-to-cutoff values in first, second, and third generation enzyme immunoassays for the diagnosis of HTLV-1/2 infection in "at-risk" individuals from São Paulo, Brazil. *J Virol Methods*. 2009; 159:288-90.
42. Caterino-de-Araujo A, Favero A, Santos-Fortuna E, Suleiman J, De Rossi A, Chieco-Bianchi L, Calabrò ML. Molecular characterization of HTLV strains from HIV-1-infected intravenous drug users from São Paulo, Brazil. In: *International Conference on Human Retrovirology: HTLV 8.*, Rio de Janeiro, 1997. Abstracts ME08.
43. Caterino-de-Araujo A, Favero A., Santos-Fortuna E, Suleiman J, Chieco-Bianchi L., Calabrò ML. HTLV-1/HTLV-2 coinfection in AIDS patient from São Paulo, Brazil. *AIDS Res hum Retrovir*. 2000; 16(8): 715-9.
44. Vallinotto ACR, Muto NA, Pontes GS, Machado LFA, Azevedo VN, Santos SEB, Ribeiro-dos-Santos AKC, Ishak MOG, Ishak R. Serological and molecular evidence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57: 156-9.
45. Laurentino RV, Lopes IGL, Azevedo VN, Machado LFA, Moreira MRC, Lobato L, Ishak MOG, Ishak R, Vallinotto ACR. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2005; 100(4): 371-6.
46. Vallinotto ACR, Pontes GS, Muto NA, Lopes IGL, Machado LFA, Azevedo VN, Carvalhaes FAPL, Santos SEB, Guerreiro JF, Ishak MOG, Ishak R. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajó island (Pará, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2006; 101(1): 103-5.
47. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA and Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-1/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde publ (Rio de J.)*, Rio de Janeiro. 2005; 21(3): 926-31.
48. Pilotti E, Elviri L, Vicenzi E, Bertazzoni U, Re MC, Allibardi S, Poli G, Casoli C. Postgenomic up-regulation of CCL3L1 expression in HTLV-2-infected persons curtails HIV-1 replication. *Blood*. 2007; 109(5): 1850-6.
49. Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, Zipeto D, Lisa A, Casoli C, Bertazzoni U. Coinfection with HIV-1 and human T-cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41(1): 100-6.