

SUSCEPTIBILIDADE AUMENTADA EM INDIVÍDUOS COM HTLV-1 À DOENÇAS INFECCIOSAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Greice Carolina Santos da Silva¹
Ana Carolina Monteiro Marinho Lima²
Luciane Amorim Santos³
Luana Leandro Gois^{4,5}

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é caracterizada pela ativação intensa e constante do sistema imune, com elevada liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IFN- γ e IL-2. Contudo, vem sendo documentado que indivíduos infectados possuem maior susceptibilidade a doenças infecciosas, sugerindo que o vírus interfere na capacidade do sistema imunológico de responder aos demais patógenos. **Objetivos:** Revisar a literatura sobre como pacientes infectados pelo HTLV-1 respondem à infecção por outros microrganismos, destacando o vírus do papiloma humano (HPV), o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e o *Strongyloides stercoralis*. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). **Resultados e discussão:** A infecção pelo HTLV-1 polariza a resposta imune para o perfil Th1, diminuindo a produção de citocinas do perfil Th2, envolvidos na defesa contra helmintos, como o *S. stercoralis*. Esta resposta Th1 seria favorável ao combate ao MTB, entretanto, indivíduos coinfectados por HTLV-1/MTB possuem níveis diminuídos de TNF- α , IL-1 β e IL-17 e apresentam uma falha na capacidade de responder ao antígeno PPD *in vitro*. Sobre a coinfeção HTLV/HPV, o HTLV-1 é considerado um fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, por desempenhar um papel indutor do tumor. **Conclusão:** O cenário imunológico promovido pelo HTLV-1, de intensa ativação inflamatória, desfavorece a proteção a outras doenças infecciosas em indivíduos coinfectados por outros patógenos. Ademais, o HTLV-1 pode ser um agravante da situação clínica dos pacientes coinfectados.

Palavras-chave: Coinfeção. HPV. HTLV-1. *Mycobacterium tuberculosis*. *Strongyloides stercoralis*.

1. INTRODUÇÃO

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), greice.silva@ucsal.edu.br

² Graduanda em Biomedicina, UCSAL, anacm.lima@ucsal.edu.br

³ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e PhD em Biotecnologia em Saúde e Medicina investigativa, luciane.santos@pro.ucsal.br

⁴ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e PhD em Biotecnologia em Saúde e Medicina investigativa, luana.gois@pro.ucsal.br

⁵ Correspondência para: Luana Leandro Gois, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituacu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875

O vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus envelopado que possui a capacidade de infectar as células T do sistema imune. Estima-se que cerca de 5 a 10 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HTLV-1 no mundo (GESSAIN e CASSAR, 2012), sendo endêmico no Japão, nas ilhas do Caribe, na África Equatorial e na América do Sul (CATALAN-SOARES e PROIETTI, 2001; DOURADO *et al.*, 2003; GESSAIN e CASSAR, 2012).

Em geral, a infecção ocorre a partir da transmissão dos componentes do sangue de um indivíduo portador do HTLV-1 para um indivíduo saudável, ou seja, são exemplos de formas de transmissão do vírus o contato sexual desprotegido, a transfusão sanguínea, o compartilhamento de seringas, além do aleitamento materno (SCHREIBER *et al.*, 1996; MANNS *et al.*, 1991). Uma vez infectado, o indivíduo pode desenvolver uma das doenças associadas ao HTLV-1, dentre elas se destacam a leucemia ou linfoma de células T do adulto (ATL) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) devido à suas maiores incidências (YAMANO; SATO, 2012; KAPLAN *et al.*, 1990). Apesar disso, a maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 permanece durante muito tempo assintomático. No entanto, recentemente tem sido discutido que entre estes indivíduos é comum a apresentação de sintomas inespecíficos que não caracterizam nenhuma das doenças associadas classicamente associadas ao HTLV-1, como bexiga hiperativa e fraqueza muscular (HAZIOT *et al.*, 2019; YAMAKAWA *et al.*, 2020).

O HTLV-1 possui tropismo prioritário pelos linfócitos T CD4+, mas também é capaz de infectar os linfócitos T CD8+ (RICHARDSON *et al.*, 1990) e outras células do sistema imune. Durante o processo infeccioso, as enzimas virais transcriptase reversa e integrase atuam no processo de transcrição reversa do RNA viral em cDNA e na sua integração ao DNA cromossômico do hospedeiro, caracterizando o provirus (MELAMED *et al.*, 2013; GILBERT *et al.*, 2011). Desta forma, os linfócitos infectados apresentarão desordens no comportamento celular sob influência das proteínas virais TAX e HBZ nos fatores de transcrição e nas cascatas de sinalização (RICHARDSON *et al.*, 1990), de forma a promover sucessivas divisões mitóticas que acarretam na expansão clonal e, sobretudo, a imortalização celular, fazendo estas células persistirem por anos nos indivíduos infectados (TAKEDA *et al.*, 2004).

A linfoproliferação e a persistência do HTLV-1 no organismo do hospedeiro leva a uma ativação intensa e constante da resposta imune e, conseqüentemente, níveis altos de produção de citocinas inflamatórias, como interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucinas (IL) como IL-2 e IL-5 (CARVALHO *et al.*, 2001; LEUNG *et al.*, 1988), dentre outras, que por sua vez irão estimular a diferenciação de linfócitos naives em linfócitos do tipo Th1, que configura a resposta mais protetiva contra patógenos intracelulares (GOON *et al.*, 2002). Além disso, essa ativação intensa das células imunitárias também ocorre a partir da modulação do HTLV-1 no fator nuclear de transcrição kappa-light-chain-enhancer de células B ativadas (NF κ B) e, assim, mediando as alterações imunológicas características da infecção (BALLARD *et al.*, 1988).

Vem sendo documentado na literatura gradualmente por estudos epidemiológicos a associação de pacientes com HTLV-1 a doenças infecciosas. Acredita-se que um fator facilitador para estas associações é a alta endemicidade e sobreposição geográfica de patógenos no mundo. Apesar do cenário inflamatório do HTLV-1, existem fortes evidências de que os indivíduos com HTLV-1, quando infectados por outros patógenos, possuem uma deficiência na capacidade de combatê-los (MASCARENHAS *et al.*, 2006). Estes indivíduos acabam sendo mais suscetíveis a patógenos como o vírus do papiloma humano (HPV), a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), o helminto *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) e outros parasitas (BASTOS *et al.*, 2012; LÔPO *et al.*, 2012; STEWART *et al.*, 2011; PORTO *et al.*, 2004), o que sustenta a suspeita de que o HTLV-1 pode ocasionar uma imunossupressão subclínica e comprometimento na resposta imunológica.

Portanto, esse estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca da susceptibilidade de indivíduos infectados pelo HTLV-1 às doenças infecciosas, a fim de compreender como o sistema imune desses pacientes responde frente à presença de outros agentes infecciosos, especialmente o HPV, o MTB e o *S. stercoralis*. Para isso, foi desenvolvida uma revisão narrativa da literatura a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed. O levantamento se deu a partir da revisão dos artigos originais que apresentavam características da resposta imune de

indivíduos coinfetados com o HTLV-1 e o HPV, MTB ou o *S. stercoralis*. Para esta finalidade, foram apurados artigos com as palavras chaves: HTLV-1, HPV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, *coinfection*. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura e carta.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 COINFECÇÃO HTLV-1/*Mycobacterium tuberculosis*

Assim como a resposta Th1 é ativada na infecção pelo HTLV-1, a resposta ao *Mycobacterium tuberculosis* também é do perfil Th1. Na tuberculose (TB), a fagocitose da bactéria por macrófagos leva a secreção das citocinas IFN- γ , TNF- α , IL-17A e IL-1 β (KUMAR *et al.*, 2019), que atuam no recrutamento de várias populações celulares imunológicas para o local da infecção, dando início a formação do granuloma, sendo elas macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, linfócitos T CD4+ e T CD8+, linfócitos B e células Natural-Killer (BERRY *et al.*, 2010; WOLF *et al.*, 2007; GONZALEZ-JUARRERO *et al.*, 2001; NAU *et al.*, 1997). No entanto, existem evidências que comprovam que os indivíduos com HTLV-1 possuem maior susceptibilidade ao MTB, com risco de três vezes mais de desenvolver tuberculose (GRASSI *et al.*, 2016; MARINHO *et al.*, 2005). Além disso, também foi documentado que a TB pode influenciar o desenvolvimento da HAM/TSP (SOUZA *et al.*, 2017).

Estudos apontam que os indivíduos infectados por HTLV-1 apresentam uma capacidade suprimida de resposta ao teste cutâneo da tuberculina (TST) (TACHIBANA *et al.*, 1988) e uma falha na capacidade de responder ao antígeno do derivado proteico purificado (PPD) de MTB *in vitro* e produzir uma resposta de memória (MASCARENHAS *et al.*, 2006). Quando coinfetados por HTLV-1/MTB, a resposta ao MTB *in vitro* mostra uma diminuição na liberação da citocina TNF- α (BASTOS *et al.*, 2012; CARVALHO *et al.*, 2018), essencial para a homeostasia do granuloma na tuberculose, e um aumento da citocina IL-1 β , considerada um regulador negativo na produção de interferon (NOVIKOV *et al.*, 2011). Também é encontrado níveis reduzidos de IL-17 em indivíduos coinfetados em resposta ao PPD, sendo que essa citocina está relacionada com a inibição parcial do crescimento de MTB (CARVALHO *et al.*, 2018).

Ainda não está claro na literatura quais mecanismos estão envolvidos na imunopatogênese da coinfeção HTLV-1/MTB. Sugere-se que o vírus, ao integrar o seu genoma no genoma da célula hospedeira, interfere na funcionalidade normal da célula, tornando-a incapaz de induzir uma resposta efetora. Alguns artigos vêm avaliando a capacidade funcional do linfócito T regulatório no curso da infecção pelo HTLV-1, mas ainda são escassos os estudos que avaliam o linfócito Th1. Por outro lado, com relação ao maior risco de desenvolver tuberculose, uma das hipóteses é que a exacerbação da resposta imune na infecção pelo HTLV-1 pode danificar o tecido pulmonar e favorecer o estabelecimento da tuberculose ativa (TERUYA *et al.*, 2008).

2.2 COINFEÇÃO HTLV-1/HPV

A infecção persistente pelo HPV tem sido associada à falta de resposta Th1 e ao desenvolvimento de doenças de alto grau (CLERICI *et al.*, 1997; PAO *et al.*, 1995). Um estudo em 2012, observou maior prevalência de HPV em mulheres com HTLV-1 do que em mulheres soronegativas (LÔPO *et al.*, 2012). No entanto, até hoje ainda não está muito bem esclarecido na literatura quais são os aspectos imunológicos envolvidos no aumento da susceptibilidade de pacientes infectados pelo HTLV-1 ao HPV. Alguns estudos observaram a existência de uma maior prevalência de infecção por HTLV-1 em pacientes com câncer cervical, com risco três vezes maior (MIYAZAKI *et al.*, 1991) e que o HTLV-1 pode ser, sobretudo, um fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical (STRICKLER *et al.*, 1995).

A hipótese que sustenta a evidência da associação do HTLV-1 com o câncer cervical é a interferência do vírus na via NFκB promovendo ativação das células imunitárias, sendo que já foi descrito anteriormente que a ativação da NFκB está correlacionada com progressão do tumor e piores prognósticos no câncer cervical (LI *et al.*, 2009), sugerindo, portanto, que ativação da via NF-κB pelo HTLV-1 pode desempenhar um papel indutor do tumor durante a carcinogênese cervical.

2.3 COINFEÇÃO HTLV/*Strongyloides stercoralis*

Como a resposta está polarizada para o perfil Th1 durante a infecção pelo HTLV-1, ocorre a diminuição da produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e da imunoglobulina IgE, que são características da resposta imune do perfil Th2, envolvido nos mecanismos de defesa contra helmintos (PORTO *et al.*, 2001). Um estudo demonstrou que, durante a infecção pelo HTLV-1, enquanto os clones de Th1 mantêm a capacidade de produzir IFN- γ , os clones de Th2 perdem a expressão de IL-4, possuem uma produção pequena de IL-5 e adquirem expressão de IFN- γ (MACCHI *et al.*, 1998). Nesse sentido, sugere-se que os indivíduos com HTLV-1 podem ser altamente susceptíveis a doenças parasitárias, tal que as respostas associadas ao Th1 podem promover a exacerbação de infecções por helmintos (FINKELMAN *et al.*, 1994) e já foi observado o acometimento de coinfeção com o *S. stercoralis* (TAM *et al.*, 2019; SUNDBERG *et al.*, 2012; STEWART *et al.*, 2011; NAKADA *et al.*, 1987).

É documentado que a infecção pelo HTLV-1 diminui a sensibilidade da detecção de IgE específico da *S. stercoralis*, a reação de hipersensibilidade imediata e a sensibilidade de testes no diagnóstico de estrogiloidíase (PORTO *et al.*, 2001a). Indivíduos coinfectados, quando comparados aos indivíduos sem HTLV-1, apresentam taxa de cura menor da helmintose e altos níveis de IFN- γ e TGF- β , que interferem na produção de IgE (SATOH *et al.*, 2002a). Além disso, indivíduos infectados pelo HTLV-1 possuem níveis de IL-5 e IL-13 mais baixos (PORTO *et al.*, 2001b), o que demonstra prejuízo na capacidade de combater o helminto. Hipotetiza-se que este aumento de IFN- γ , considerado anteriormente como prejudicial no curso da infecção, pode estar associado a evidência de que os antígenos de *S. stercoralis* induzem a expansão policlonal de células infectadas pelo HTLV-1 ativando o sistema IL-2/IL-2R em coinfectados, fortalecendo ainda mais a resposta Th1 e diminuindo a resposta Th2, e podendo ser até mesmo um fator contribuinte para o desenvolvimento de ATLL (SATOH *et al.*, 2002b).

Pacientes com HTLV-1 possuem maior susceptibilidade, ainda, a outras doenças infecciosas e estão sendo investigadas progressivamente na literatura, como HTLV/HIV, HTLV/*Schistosoma mansoni*, HTLV/*Mycobacterium leprae*, HTLV/*Sarcoptes scabiei*, dentre outros, a fim de compreender os aspectos imunológicos no curso da infecção pelo vírus.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do HTLV-1 promover a expansão clonal de linfócitos T, a ativação intensa do sistema imune e a alta liberação de citocinas inflamatórias, indivíduos infectados com este vírus possuem dificuldades em responder às infecções secundárias, reforçando a hipótese de que o HTLV-1 promove uma supressão imunológica e dificuldade de resposta aos demais patógenos. No entanto, ainda são escassos os estudos que avaliam a coinfeção do HTLV-1 com outros agentes infecciosos, o que dificulta a melhor compreensão dos mecanismos de patogênese do vírus. Portanto, mais estudos avaliando indivíduos coinfectados com HTLV-1 e demais patógenos são necessários para entender o estado do portador e, desta forma, conseguir intervir desenvolvendo medidas de prevenção ou e formas de terapia para que os pacientes possuam um suporte adequado à sua condição.

REFERÊNCIAS

BALLARD, D. *et al.* HTLV-I tax induces cellular proteins that activate the kappa B element in the IL-2 receptor alpha gene. **Science**, [S.L.], v. 241, n. 4873, p. 1652-1655, 23 set. 1988. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

BERRY, Matthew P. R. *et al.* An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. **Nature**, [S.L.], v. 466, n. 7309, p. 973-977, ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC.

CLERICI, M. *et al.* Cytokine Production Patterns in Cervical Intraepithelial Neoplasia: association with human papillomavirus infection. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [S.L.], v. 89, n. 3, p. 245-250, 5 fev. 1997. Oxford University Press (OUP).

FINKELMAN, F D *et al.* Effects of interleukin 12 on immune responses and host protection in mice infected with intestinal nematode parasites. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 179, n. 5, p. 1563-1572, 1 maio 1994. Rockefeller University Press.

GONZALEZ-JUARRERO, Mercedes *et al.* Temporal and Spatial Arrangement of Lymphocytes within Lung Granulomas Induced by Aerosol Infection with Mycobacterium tuberculosis. **Infection And Immunity**, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 1722-1728, mar. 2001. American Society for Microbiology.

GOON, Peter K. C. *et al.* High frequencies of Th1-type CD4+ T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Blood**, [S.L.], v. 99, n. 9, p. 3335-3341, 1 maio 2002. American Society of Hematology.

HAZIOT, M. E. *et al.* Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 13, n. 5, maio 2019.

KUMAR, Nathella Pavan *et al.* Plasma Proinflammatory Cytokines Are Markers of Disease Severity and Bacterial Burden in Pulmonary Tuberculosis. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 327-345, 31 maio 2019. Oxford University Press (OUP).

LEUNG, Kwanyee *et al.* HTLV-1 transactivator induces interleukin-2 receptor expression through an NF- κ B-like factor. **Nature**, [S.L.], v. 333, n. 6175, p. 776-778, jun. 1988. Springer Science and Business Media LLC.

LI, Jinke *et al.* Association of Constitutive Nuclear Factor- κ B Activation With Aggressive Aspects and Poor Prognosis in Cervical Cancer. **International Journal Of Gynecological Cancer**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 1421-1426, nov. 2009. BMJ.

LÔPO, Sônia Sampaio *et al.* Evidence of a higher prevalence of HPV infection in HTLV-1-infected women: a cross-sectional study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 305-308, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO).

MACCHI, B *et al.* Human Th1 and Th2 T-cell clones are equally susceptible to infection and immortalization by human T-lymphotropic virus type I. **Journal Of General Virology**, [S.L.], v. 79, n. 10, p. 2469-2474, 1 out. 1998. Microbiology Society.

MASCARENHAS, Rita Elizabeth *et al.* Peripheral Blood Mononuclear Cells from Individuals Infected with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Have a Reduced Capacity To Respond to Recall Antigens. **Clinical And Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 547-552, maio 2006. American Society for Microbiology.

MIYAZAKI *et al.* Human T-cell leukemia virus type I infection as an oncogenic and prognostic risk factor in cervical and vaginal carcinoma. **Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 77, n. 1, p. 107-110, jan. 1991. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

NAKADA, K. *et al.* Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 145-148, 15 ago. 1987. Wiley.

NAU, G. J. *et al.* A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 94, n. 12, p. 6414-6419, 10 jun. 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences.

NOVIKOV, A. *et al.* Mycobacterium tuberculosis Triggers Host Type I IFN Signaling To Regulate IL-1 β Production in Human Macrophages. **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 187, n. 5, p.2540-2547, 22 jul. 2011.

PAO, C.C. *et al.* Differential Expression of Cytokine Genes in Cervical Cancer Tissues. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 214, n. 3, p. 1146-1151, set. 1995. Elsevier BV.

PORTO, A F *et al.* Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 65, n. 5, p. 610-613, 1 nov. 2001a. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

PORTO, Aurélia F. *et al.* HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. **Parasite Immunology**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 503-507, set. 2001n. Wiley.

SANTOS, Silvane Braga *et al.* Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 2-8, 2 mar. 2004. Springer Science and Business Media LLC.

SATOH, M. *et al.* Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN- γ and TGF- β 1. **Clinical & Experimental Immunology**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 354-359, fev. 2002a. Wiley.

SATOH, Masao *et al.* Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4+25+ HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. **Oncogene**, [S.L.], v. 21, n. 16, p. 2466-2475, abr. 2002b. Springer Science and Business Media LLC.

SOUZA, Anselmo *et al.* Association of Tuberculosis Status with Neurologic Disease and Immune Response in HTLV-1 Infection. **Aids Research And Human Retroviruses**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 1126-1133, nov. 2017. Mary Ann Liebert Inc.

STEWART, Donn M. *et al.* Disseminated Strongyloides stercoralis Infection in HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. **Acta Haematologica**, [S.L.], v. 126, n. 2, p. 63-67, 2011. S. Karger AG.

STRICKLER, Howard D. *et al.* Human T-Cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in jamaica. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 23-26, 29 mar. 1995. Wiley.

SUNDBERG, Michael A. *et al.* Helminthic infection and the risk of neurologic disease progression in HTLV-1. **Journal Of Clinical Virology**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 251-255, mar. 2012. Elsevier BV.

TAM, Jennifer *et al.* Case Report: central nervous system strongyloidiasis. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 130-134, 9 jan. 2019. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

TERUYA, Hiromitsu *et al.* Human T-cell leukemia virus type I infects human lung epithelial cells and induces gene expression of cytokines, chemokines and cell adhesion molecules. **Retrovirology**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 86, 2008. Springer Science and Business Media LLC.

WOLF, Andrea J. *et al.* Mycobacterium tuberculosis Infects Dendritic Cells with High Frequency and Impairs Their Function In Vivo. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 179, n. 4, p. 2509-2519, 3 ago. 2007. The American Association of Immunologists.

YAMAKAWA, N. *et al.* Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S.L.], v. 15, n. 1, jul. 2020.