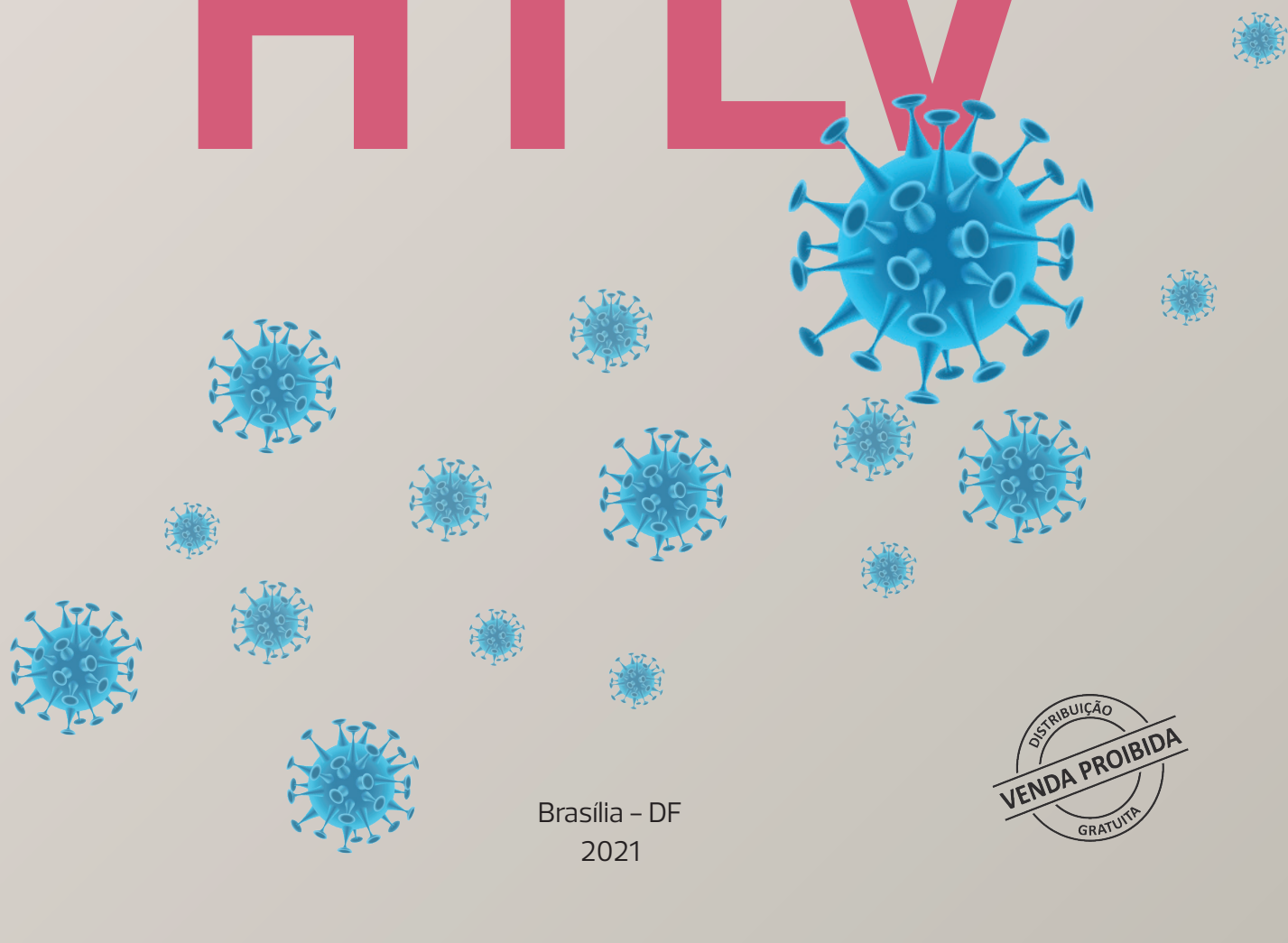


MINISTÉRIO DA SAÚDE

**GUIA DE MANEJO
CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO**

HTLV



Brasília - DF
2021



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e
Infecções Sexualmente Transmissíveis

GUIA DE MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HTLV



Brasília - DF
2021

2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsm.sau.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – 300 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas
e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Coordenação-Geral de Infecções Sexualmente Transmissíveis
SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, lote D, Edifício PO700
CEP: 70719-040 – Brasília/DF
Site: <https://aids.gov.br>
E-mail: cgist@aids.gov.br

Coordenação-geral:

Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Gerson Fernando Mendes Pereira

Organização:

Alicia Krüger
Ana Mônica de Mello
Carina Bernardes
Denise Arakaki-Sanchez
Gilvane Casimiro da Silva
José Boullosa Alonso Neto
Leila Suely Barreto
Lino Neves da Silveira
Mayra Gonçalves Aragón

José Ernesto Vidal Bermúdez
Juarez Antonio Simões Quaresma
Maria Fernanda Rios Grassi
Maria Luiza Bezerra Menezes
Marzia Puccioni-Sohler
Paula Loureiro
Ricardo Ishak
Sandra do Valle
Tatiane Assone
Youko Nukui

Colaboração:

Abelardo Araújo
Adele Caterino-de-Araujo
Antonio Carlos Rosário Vallinoto
Aluísio Cotrim Segurado
Ana Verena Galvão-Castro
Augusto Penalva de Oliveira
Bernardo Galvão-Castro
Carlos Brites
Carlos Chiattoni
Carolina Rosadas
Cristiane Maria Carvalho Costa Dias
Denise Utsch Gonçalves
Edel Figueiredo Barbosa Stancioli
Edgar Marcelino de Carvalho
Jorge Casseb

Revisão ortográfica:
Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico/Diagramação:
Marcos Cleuton de Oliveira

Normalização:
Valéria Gameleira da Mota – Editora MS/CGDI

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

104p. : il.

ISBN 978-65-5993-116-3

1. Gerenciamento Clínico. 2. Infecções por Deltaretrovirus. 3. Infecções por HIV. I. Título.

CDU 616-022.1

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/00332

Título para indexação:

Clinical management guide for HTLV infection

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática dos componentes morfológicos do HTLV-1/2	14
Figura 2 – Manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-1: escabiose grave (A) e sarna norueguesa (B)	34
Figura 3 – Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de Unidades Federativas brasileiras	51
Figura 4 – Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes Unidades Federativas brasileiras	52
Figura 5 – Representação esquemática do perfil de bandas do <i>Western blotting</i> (WB)	61
Figura 6 – Representação esquemática do perfil de bandas do imunoensaio de linha (LIA)	62
Figura 7 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos	66
Figura 8 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios moleculares	66



LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)	21
Quadro 2 – Tratamento sintomático da mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)	24
Quadro 3 – Indicações para testagem diagnóstica da infecção por HTLV-1/2	58
Quadro 4 – Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação dos testes de Western blotting (WB) e imunoensaio de linha (LIA)	60
Quadro 5 – Critérios de interpretação do Western blotting (WB) anti-HTLV	61
Quadro 6 – Critérios de interpretação do imunoensaio de linha (LIA) anti-HTLV	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes Unidades Federativas brasileiras	54
Tabela 2 – Prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em populações vulneráveis a outras infecções de transmissão sanguínea e sexual	55



LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AR	artrite reumatoide
ATLL	leucemia-linfoma de células T do adulto (<i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i>)
AZT	zidovudina
CIF	Conceito de Funcionalidade Internacional
CLIA	ensaio de quimioluminescência (<i>chemiluminescent immunoassay</i>)
CO	ponto de corte (<i>cut-off</i>)
DA	dermatite atópica
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DHL	desidrogenase láctica
DI	dermatite infecciosa
DMCD	droga modificadora do curso da doença
DO	densidade ótica
DS	dermatite seborreica
EDSS	Escala Expandida de Incapacidade de Kurtzke
EIA	ensaio imunoenzimático (<i>enzyme immunoassay</i>)
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
HAM	mielopatia associada ao HTLV-1 (<i>HTLV-1 associated myelopathy</i>)
HAU	uveíte associada ao HTLV-1 (<i>HTLV-1 associated uveitis</i>)
HBV	vírus da hepatite B (<i>hepatitis B virus</i>)
HCV	vírus da hepatite C (<i>hepatitis C virus</i>)
HIV	vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	antígeno leucocitário humano (<i>human leukocyte antigen</i>)
HPV	papilomavírus humano (<i>human papillomavirus</i>)
HSH	homens que fazem sexo com homens
HTLV	vírus linfotrópico de células T humanas (<i>human T-lymphotropic virus</i>)
IFN-α	interferon-alfa
IFN-γ	interferon-gama
IGRA	testes de liberação do interferon-gama (<i>interferon-gamma release assays</i>)
IL-12	interleucina-12
IL-1β	interleucina-beta
IL-6	interleucina-6
IM	intramuscular
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IRVA	Associação Internacional de Retrovirologia (<i>International Retrovirology Association</i>)
IST	infecções sexualmente transmissíveis
KIR	receptores Killer semelhantes à imunoglobulina
Lacen	Laboratório Central
LAMP	amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça (<i>loop-mediated isothermal amplification</i>)
LCR	líquor ou líquido cefalorraquidiano
LIA	imunoensaio de linha (<i>line immunoassay</i>)
MIF	Medida de Independência Funcional
MS	Ministério da Saúde
nPCR	PCR aninhada (<i>nested PCR</i>)
OMDS	Escala de Disfunção Motora de Osame (<i>Osame Motor Dysfunction Scale</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSC	Organização da Sociedade Civil
PCR	reação em cadeia da polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PED	programa de exercícios domiciliares
PPD	teste intradérmico da tuberculina (<i>purified protein derivative</i>)
PVHTLV	pessoa vivendo com HTLV
qPCR	PCR em tempo real ou quantitativa
RAS	Redes de Atenção à Saúde
RFLP	polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação (<i>restriction fragment polymorphism analysis</i>)
RLU	unidades relativas de luz (<i>relative light units</i>)
SC	subcutâneo(a)
SNC	sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	tuberculose pulmonar
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
TR	transcriptase reversa
TSP	paraparesia espástica tropical (<i>tropical spastic paraparesis</i>)
TUG	<i>Timed Up and Go</i> (teste)
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UDI	usuários de drogas injetáveis
UF	Unidades Federativas
VO	via oral
WB	<i>Western blotting</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 HISTÓRICO, DESCRIÇÃO DOS VÍRUS, CLASSIFICAÇÃO E ASPECTOS BIOLÓGICOS DE IMPORTÂNCIA	13
2 ASPECTOS DA PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HTLV-1 E BIOMARCADORES DE PROGRESSÃO	15
3 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (HAM)	19
3.1 Características epidemiológicas da HAM	19
3.2 Diagnóstico clínico e diferencial de HAM	20
3.3 Exames complementares de diagnóstico	21
3.4 História natural da HAM	22
3.5 Tratamento geral da HAM	22
3.6 Tratamento específico	23
4 LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)	27
4.1 Introdução	27
4.2 Epidemiologia da ATLL	27
4.3 Diagnóstico	27
4.4 Manifestações clínicas e laboratoriais	28
4.5 Tratamento	29
5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES NA INFECÇÃO PELO HTLV-1	31
6 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO PELO HTLV-1	33
7 MANIFESTAÇÕES OCULARES NA INFECÇÃO PELO HTLV-1	35
8 BEXIGA NEUROGÊNICA ASSOCIADA AO HTLV-1	37
9 MANIFESTAÇÕES INTESTINAIS ASSOCIADAS AO HTLV-1	39
10 MANIFESTAÇÕES ARTICULARES ASSOCIADAS AO HTLV-1	41
11 COINFECÇÕES RELEVANTES COM O HTLV-1/2	43
12 ABORDAGENS NÃO MEDICAMENTOSAS DE APOIO AO INFECTADO E AO DOENTE POR HTLV	45

13	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR HTLV-1/2	49
13.1	Distribuição geográfica do HTLV-1/2	49
13.2	Transmissão do HTLV-1/2	49
13.3	Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil	50
13.4	Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes	51
13.5	Infecção por HTLV-1/2 em populações vulneráveis	52
13.6	Infecção por HTLV-1/2 em populações indígenas	53
14	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO POR HTLV-1/2	57
14.1	Testes de triagem	58
14.2	Testes confirmatórios	59
14.3	Diagnóstico molecular	63
14.4	Algoritmo para o diagnóstico laboratorial da infecção por HTLV	64
15	PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HTLV-1/2	67
15.1	Transmissão parenteral	67
15.2	Transmissão sexual	68
15.3	Transmissão de mãe para filho	69
16	ORGANIZAÇÕES DA SOCIEDADE CIVIL	71
17	ASSISTÊNCIA ÀS PESSOAS VIVENDO COM HTLV-1/2	73
17.1	Cuidado integral às pessoas vivendo com HTLV-1/2	74
17.2	Perspectivas e ações concretas para o bem-estar da pessoa vivendo com HTLV-1/2	74
	REFERÊNCIAS	79

APRESENTAÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV, do inglês *human T-lymphotropic virus*) é um agente infeccioso viral com características únicas em sua biologia e diversidade de manifestações clínicas. Esse vírus de impacto mundial ainda passa despercebido pela maioria da população e pelos profissionais e gestores da saúde. Portanto, é necessária a adequada atenção para que se possa definir a extensão dos danos causados por esse agravo, possibilitando às pessoas infectadas e aos doentes o cuidado mais apropriado, capaz de melhorar a qualidade de suas vidas.

O presente documento compõe o Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV, voltado para a atenção às pessoas vivendo com o HTLV (PVHTLV), assintomáticas ou que já apresentam sintomas das várias doenças associadas ao HTLV. A presente versão do Guia é a terceira edição de uma iniciativa ímpar do Ministério da Saúde do Brasil, que já se estende desde o ano de 2002 na busca pela melhoria do atendimento às PVHTLV por profissionais da saúde. O trabalho reflete uma atualização integral das edições anteriores, incluindo várias inovações acadêmicas, tecnológicas, laboratoriais e terapêuticas para a melhoria da qualidade de vida das PVHTLV. O Guia é publicado pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DCCI/SVS/MS). O Brasil é o país que provavelmente apresenta o maior número de pessoas infectadas por HTLV no mundo, apesar das inúmeras abordagens de prevenção implementadas desde a década de 1980.

A infecção por HTLV continua a ocorrer de forma silenciosa e desconhecida pelo grande público, caracterizando-se muitas vezes como uma doença negligenciada. Espera-se que o presente documento traga melhores subsídios para informar profissionais e gestores da saúde sobre os diversos aspectos da infecção e das doenças associadas ao HTLV, suas formas de transmissão, diagnóstico e tratamento, incluindo o acompanhamento de PVHTLV, e para embasar as propostas de prevenção primária, secundária e terciária no Brasil no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

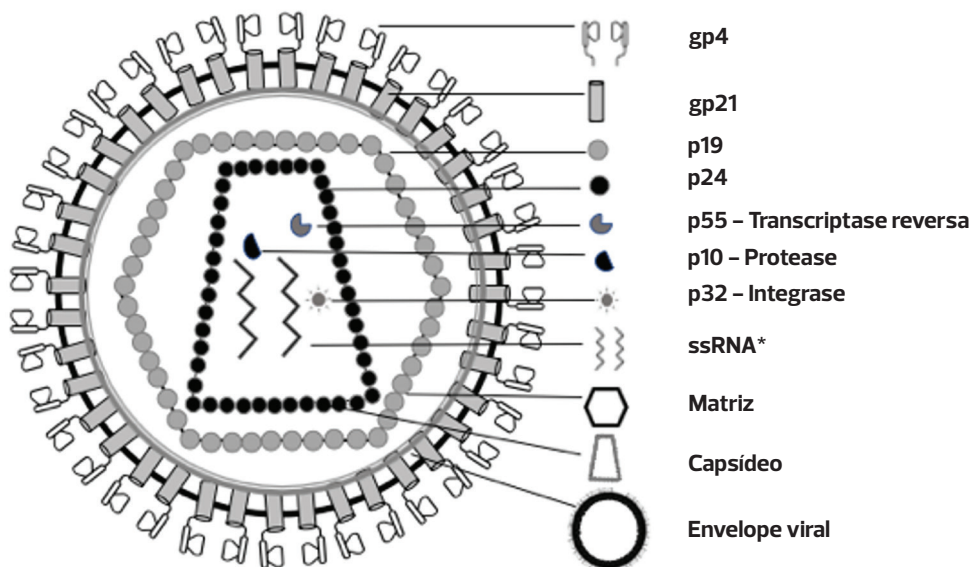


1 HISTÓRICO, DESCRIÇÃO DOS VÍRUS, CLASSIFICAÇÃO E ASPECTOS BIOLÓGICOS DE IMPORTÂNCIA

A busca de um agente infeccioso viral humano associado a processos oncogênicos levou à descrição do vírus linfotrópico de células T humanas, o HTLV-1 (*human T lymphotropic virus 1*), o primeiro retrovírus humano a ser descoberto, a partir de linfócitos de um paciente com linfoma cutâneo de células T (POIESZ *et al.*, 1980, 1981). Em seguida, um novo tipo viral foi reportado a partir de um paciente com leucemia de células pilosas e/ou tricoleucemia pilosa, o qual recebeu a denominação de HTLV-2 (KALYANARAMAN *et al.*, 1982). Dois outros tipos, o HTLV-3 e o HTLV-4, foram descritos em áreas isoladas de florestas na República de Camarões (CALATTINI *et al.*, 2005; MAHIEUX; GESSAIN, 2011; WOLFE *et al.*, 2005); entretanto, nenhum dos dois foi, até o momento, isolado fora das áreas geográficas citadas e nem relacionado com manifestações clínicas (DUONG *et al.*, 2008; PERZOVA *et al.*, 2010).

O HTLV-1 e o HTLV-2 são classificados na família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus*, e se mostram como partículas esféricas, envelopadas, com tamanho entre 100–120nm (ICTV, [2021]). No envelope viral, apresentam as glicoproteínas gp46 e gp21, importantes na adsorção viral ao receptor celular e na fusão do envelope à membrana celular (CAO *et al.*, 2015; COSKUN; SUTTON, 2005; FOGARTY *et al.*, 2011; HALL *et al.*, 1996; REITZ *et al.*, 1994). O genoma dos retrovírus é composto por duas fitas simples de RNA idênticas, envolvidas por um capsídeo proteico com as proteínas p15, p19 e p24 (TANGY *et al.*, 1995). No cerne viral encontra-se a protease, a transcriptase reversa (TR), a integrase e a RNase H, enzimas determinantes na replicação viral (VOGT, 1997), conforme indicado na Figura 1. A TR é responsável pela transcrição do RNA de fita simples em uma molécula de DNA de fita dupla, a qual se integra ao genoma da célula hospedeira, que passa a ser denominado de DNA proviral (SEIKI *et al.*, 1983; VOGT, 1997). Existem pelo menos seis subtipos moleculares (a, b, c, d, e, f) do HTLV-1 (MIURA *et al.*, 1994; TALARMIN *et al.*, 1999; VAN DOOREN; SALEMI; VANDAMME, 2001) e quatro (a, b, c, d) do HTLV-2 (HALL *et al.*, 1996; ISHAK *et al.*, 1995; VANDAMME *et al.*, 1998).

Figura 1 – Representação esquemática dos componentes morfológicos do HTLV-1/2



Fonte: DCCI/SVS/MS.

O HTLV-1 e o HTLV-2 compartilham diversas características moleculares e biológicas (HALL *et al.*, 1996; SEIGEL *et al.*, 1986). A integração do ácido nucleico viral ao genoma da célula infectada, estabelecendo persistência viral, é um passo evolucionário que mantém e transmite o vírus, propiciando os diferentes desfechos da infecção. O HTLV-1/2 está presente em linfócitos infectados encontrados em diversos fluidos corpóreos, incluindo sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno. A disseminação pelo organismo humano determina também a possibilidade de transmissão dos vírus por transfusão de sangue e hemocomponentes, pelo uso de drogas injetáveis, pelo transplante de órgãos e por relações sexuais, do que decorre a grande variabilidade de manifestações clínicas associadas à infecção, acometendo diversos órgãos-alvo no corpo humano (SCHIERHOUT *et al.*, 2020).

2 ASPECTOS DA PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HTLV-1 E BIOMARCADORES DE PROGRESSÃO

O mecanismo da patogênese do HTLV-1 ainda não é totalmente compreendido. Entre todas as proteínas regulatórias codificadas pelo DNA proviral, as proteínas TAX e HBZ são essenciais para a manutenção da persistência viral e para a patogênese, atuando, possivelmente, por meio da indução do crescimento celular associado a uma forte vigilância imunológica (BOXUS; WILLEMS, 2009).

A expressão da proteína HBZ induz a redução da replicação viral, com supressão da resposta imune (SAITO *et al.*, 2009). Por sua vez, a proteína TAX leva à proliferação celular permanente, caracterizada pela expansão anormal de células infectadas, gerando lesões de DNA características da leucemia-linfoma de células T adultas – ATLL (CIMINALE *et al.*, 2014; FOCHI *et al.*, 2019; HARROD, 2019; KINOSADA *et al.*, 2017). A inibição da atividade de *checkpoint* celular de controle de erros de transcrição permite a proliferação de células infectadas, com danos no DNA (BOXUS; WILLEMS, 2009).

O papel da proteína HBZ, associado à sua localização nuclear ou citoplasmática, está relacionado ao maior risco de desenvolvimento de ATLL ou HAM (mielopatia associada ao HTLV-1). A intensidade da resposta imunológica e a ativação da HBZ definem o tipo de comportamento da infecção pelo HTLV-1 (BARATELLA; FORLANI; ACCOLLA, 2017). Foi reportada a correlação entre a compartimentação intracelular da HBZ com o desfecho clínico da infecção, tendo-se proposto que a presença citoplasmática de HBZ em leucócitos de pacientes com HAM seria um biomarcador de progressão da doença (BARATELLA *et al.*, 2017; BARATELLA; FORLANI; ACCOLLA, 2017; KINOSADA *et al.*, 2017).

O HTLV-1 infecta diferentes tipos celulares (células dendríticas, macrófagos, monócitos, linfócitos T CD8+) mas, principalmente, os linfócitos T CD4+, que funcionam como reservatórios para o vírus (KOYANAGI *et al.*, 1993). Nos linfócitos T CD4+, o HTLV-1 pode permanecer latente por um longo período (ETOH *et al.*, 1997), mantendo uma taxa baixa de replicação, o que pode causar alterações genéticas, induzir proliferação celular ou mesmo provocar lesão do sistema nervoso central (SNC) a partir de uma resposta imune inflamatória (ARAÚJO; SILVA, 2006; FARRE *et al.*, 2008; OLAH *et al.*, 2007).

A infecção dos linfócitos T CD4+ e T CD8+ tem papel relevante na imunopatogênese da HAM (GONÇALVES *et al.*, 2008; NAGAI *et al.*, 2001), pois induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon-gama (IFN- γ), a interleucina-beta (IL-1 β), a interleucina-12 (IL-12) e a interleucina-6 (IL-6), que estão envolvidas na mediação da resposta imune inflamatória observada na infecção (AHUJA *et al.*, 2007; MONTANHEIRO *et al.*, 2007, 2009). Quimiocinas inflamatórias, como a CXCL9 e a CXCL10, estão igualmente implicadas na patogênese da HAM (GUERRA *et al.*, 2018a).

A fisiopatologia da HAM é explicada por três mecanismos principais: a hipótese da toxicidade direta, a da autoimunidade e a do dano circundante (HÖLLSBERG, 1997). Na teoria de toxicidade direta ou citotóxica, as células gliais infectadas pelo HTLV-1 expressariam antígenos virais de superfície e células T CD8+ citotóxicas específicas

atravessariam a barreira hematoencefálica para destruir as células gliais infectadas, por meio da atividade citotóxica direta ou por liberação de citocinas (IJICHI; OSAME, 1995; LEVIN; JACOBSON, 1997). Ao contrário, na teoria de autoimunidade, sugere-se que um antígeno do hospedeiro mimetizaria um antígeno do HTLV-1, desencadeando um processo inflamatório autoimune com lesão neural (FURUYA *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 2005). A hipótese do dano circundante sugere a migração de linfócitos T CD4+ e T CD8+ específicos anti-HTLV-1 através da barreira hematoencefálica, alcançando o SNC, onde as células gliais são induzidas ao dano celular como consequência da liberação de citocinas contra os linfócitos infectados pelo HTLV-1 (ENDO; TSUKAMOTO, 1997; GOON *et al.*, 2003; KUBOTA *et al.*, 2003; NAGAI *et al.*, 2001; OSAME, 2002).

As citocinas TNF- α e INF- γ , secretadas pelos linfócitos T CD4+, da subpopulação Th1, são as de maior concentração no líquido (LCR) em pacientes com HAM (BEST *et al.*, 2009). Ademais, outros estudos revelaram que, em associação à predominância de citocinas do perfil Th1 (TNF- α , IFN- γ , IL-12), há uma diminuição de citocinas do perfil Th2 (IL-4, IL-10) nos pacientes acometidos por doença neurológica (AHUJA *et al.*, 2007; YAMANO *et al.*, 2009). Pacientes com HAM expressam aumento do número de linfócitos T CD4+, da subpopulação Th1, com maior proporção de células produtoras de IFN- γ e de TNF- α , quando comparado ao de células produtoras de IL-10 (BRITO-MELO *et al.*, 2007), sendo esse padrão de aumento também observado para linfócitos T CD8+, que expressam o mesmo padrão de citocinas. Foi proposta uma classificação da atividade da doença em pacientes com HAM de acordo com a concentração de CXCL10 e neopterin no LCR. Pacientes com níveis elevados dessas citocinas mostram maior atividade da doença e parecem ser os mais beneficiados com o uso de tratamento anti-inflamatório (SATO *et al.*, 2018a; SATO *et al.*, 2018b; TAMAKI *et al.*, 2019; YAMAUCHI *et al.*, 2020a, 2020b).

As pessoas infectadas pelo HTLV-1 apresentam um mecanismo imunorregulatório caracterizado pelo aumento dos níveis da citocina IL-10 como forma de contrabalançar os efeitos do TNF- α (BRITO-MELO *et al.*, 2007; GONÇALVES *et al.*, 2008). Pessoas assintomáticas com elevada carga proviral, assim como indivíduos com HAM, apresentam expressão de IFN- γ mais elevada do que de IL-10 (ESPÍNDOLA *et al.*, 2015; PRATES *et al.*, 2020), ao passo que entre pacientes assintomáticos, com baixa carga proviral, há níveis equiparados de expressão de IFN- γ e de IL-10, sugerindo que o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias estaria relacionado ao desenvolvimento da HAM. Em outras palavras, o padrão da resposta imunológica da célula hospedeira à infecção pelo HTLV-1, associado a uma carga proviral alta, pode ser importante para o desenvolvimento dessa doença neurológica grave (GONÇALVES *et al.*, 2008; GRASSI *et al.*, 2011). Recentemente, foi relatado que o aumento da expressão de moléculas de adesão como o CD49d em linfócitos T pode contribuir para a patogênese da doença neurológica associada ao HTLV-1, tanto em indivíduos assintomáticos como em oligossintomáticos (JANAHÚ *et al.*, 2020).

Os mecanismos de interação do HTLV-1 com o hospedeiro, as respostas do hospedeiro e suas características imunogenéticas são algumas das variáveis mais importantes para a patogênese da HAM, da ATLL e de outras manifestações clínicas associadas ao HTLV-1/2. Ainda se desconhece a razão pela qual algumas pessoas desenvolvem quadros graves de HAM ou ATLL, outras apresentam doença moderada e muitas outras, ainda, são assintomáticas. O HTLV-1 é um vírus geneticamente estável e a mesma cepa viral pode determinar desfechos clínicos os mais diversos. Inúmeras informações sobre as variações genéticas do hospedeiro associadas à resposta imune à infecção pelo HTLV-1, incluindo o antígeno leucocitário humano

(HLA), os receptores Killer semelhantes à imunoglobulina (KIR), as interleucinas 6, 10, 28, Fas e ligante Fas, IFN- γ , TNF- α e a lectina de ligação à manose têm sido descritas como potenciais biomarcadores associados à progressão da infecção à doença (ASSONE *et al.*, 2016; VALLINOTO *et al.*, 2019).

Recentemente, demonstrou-se a associação entre o polimorfismo nos genes TREX e SAMHD1 e o aumento da carga proviral do HTLV-1 (QUEIROZ *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2019), assim como diversos outros genes descritos anteriormente (ASSONE *et al.*, 2014; ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2012; ROSADO *et al.*, 2017; SCHOR *et al.*, 2018). Ressalta-se, com isso, a necessidade de mais estudos de genética epidemiológica envolvendo maior número de PVHTLV, para melhor compreensão da influência desses genes na patogênese e na história natural da HAM.

Também se encontraram evidências de biomarcadores genéticos associados à ATLL, o que ressalta o papel do perfil genético do hospedeiro para um melhor prognóstico e gerenciamento dos indivíduos acometidos (KATAOKA *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2017; NAGASAKA *et al.*, 2020; THE T AND B-CELL MALIGNANCY STUDY GROUP, 1988) e a importância da implementação dessas abordagens em nosso meio.

O HTLV-1 apresenta grande variedade de interações com o hospedeiro, estando associado a manifestações clínicas que podem envolver o SNC, sangue, olhos, pele, pulmão, articulações, intestino, bexiga, tireoide e coração, dentre outros (SCHIERHOUT *et al.*, 2020). A complexidade clínica da infecção requer atenção multidisciplinar para o cuidado dos infectados. É comum pensar que a frequência dos desfechos clínicos da infecção pelo HTLV-1 seja considerada baixa (5%); entretanto, sabe-se que a infecção pelo HTLV-1 pode estar associada a outros processos clínicos que precisam ser melhor definidos (ARAÚJO; WEDEMANN, 2019; HAZIOT *et al.*, 2019; TANAJURA *et al.*, 2015). Apesar de não serem frequentes, o aumento da descrição de doenças associadas ao HTLV-2 (ARAÚJO; HALL, 2004; (HJELLE *et al.*, 1992); KALYANARAMAN *et al.*, 1982; MAYTAL *et al.*, 1993; PETERS *et al.*, 1999; ROSADAS *et al.*, 2014; ZUCKER-FRANKLIN; HOOPER; EVAAT, 1992; ZUCKER-FRANKLIN; PANCAKE, 1994) requer atenção para descartar a participação do agente nos desfechos clínicos, principalmente em áreas endêmicas para o HTLV-2 (ISHAK; ISHAK; VALLINOTO, 2020).



3 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (HAM)

O HTLV-1 infecta pessoas em todo o mundo e pode causar manifestações clínicas graves, capazes de privar o indivíduo de suas atividades diárias, afetando diretamente sua qualidade de vida, e em alguns casos levar a óbito (ARAÚJO; SILVA, 2006; MARCUSSO *et al.*, 2019; ROSADAS *et al.*, 2020b; OLIVEIRA; KACHIMAREK; BITTENCOURT, 2018). Entre essas manifestações, destaca-se uma mielite crônica denominada mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP, do inglês *HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*) ou, simplesmente, mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), a manifestação neurológica mais comum do HTLV-1.

Além da HAM, outras síndromes neurológicas podem estar associadas ao HTLV-1, em um conjunto de condições clínicas conhecido como “Complexo neurológico do HTLV-1” (ARAÚJO; SILVA, 2006). Embora a existência de outras manifestações neurológicas relacionadas à infecção pelo HTLV-1 tenha sido amplamente descrita ao longo dos anos, a maioria dos estudos concentrou-se na discussão sobre a HAM. Na realidade, o HTLV-1 parece envolver um espectro neurológico mais amplo do que simplesmente o de uma mielopatia (doença da medula espinhal). Outros sinais neurológicos, como disfunção cognitiva, encefalopatia, bexiga neurogênica, doença do neurônio motor, miopatias inflamatórias, polineuropatia e disautonomia também costumam ocorrer, de forma isolada ou associada, no paciente com HAM; entretanto, podem passar despercebidos ao profissional médico menos atento (ARAÚJO; SILVA, 2006; ARAÚJO; WEDEMANN, 2019).

Por outro lado, o HTLV-2, embora tenha sido associado esporadicamente a algumas manifestações neurológicas, tem o seu papel etiológico menos definido. Sabe-se atualmente que o HTLV-2 pode estar associado a uma enfermidade similar à HAM, todavia com prevalência muito inferior à encontrada nos casos relacionados ao HTLV-1 (ARAÚJO; HALL, 2004; ROSADAS *et al.*, 2014).

3.1 Características epidemiológicas da HAM

A média de idade do início de sintomas de HAM é dos 40 aos 50 anos, sendo a HAM mais frequente em mulheres. O risco de os indivíduos infectados com HTLV-1 desenvolverem HAM varia amplamente entre os estudos e grupos étnicos. No sul do Japão, o risco durante a vida é de 0,25%, enquanto esse risco ao longo de dez anos, conforme descrito no Brasil, pode chegar a 5,3% (ROMANELLI *et al.*, 2013). Em alguns países, como na Martinica, essa incidência vem declinando drasticamente nos últimos anos, o que pode ser atribuído à melhora nas estratégias de prevenção da transmissão do vírus (OLINDO *et al.*, 2018). Pouco foi explorada a incidência/prevalência do conjunto de todas as manifestações neurológicas do HTLV-1 (complexo neurológico do HTLV-1), uma vez que, como já salientado, a maioria dos trabalhos concentrou-se em casos já bem estabelecidos e específicos de mielopatia (HAM), ignorando manifestações outras, ou mesmo formas oligossintomáticas da doença (ARAÚJO; WEDEMANN, 2019; HAZIOT *et al.*, 2019; TANAJURA *et al.*, 2015). No entanto, em coorte brasileira acompanhada por oito anos, o desenvolvimento de alterações neurológicas ocorreu

em 30% dos pacientes com HTLV-1 (TANAJURA *et al.*, 2015). O risco de surgimento de doença neurológica entre infectados parece guardar forte relação com a carga proviral de HTLV-1 no sangue de PVHTLV (BANGHAM *et al.*, 2015).

3.2 Diagnóstico clínico e diferencial de HAM

A manifestação clínica mais frequente do HTLV-1 é a HAM. Essa mielopatia acomete predominantemente a medula espinhal dorsal, sendo definida por critérios clínicos e sorológicos, conforme exposto no Quadro 1 (CASTRO-COSTA *et al.*, 2006). A HAM manifesta-se clinicamente por uma paraparesia espástica, com fraqueza e aumento de tônus nos membros inferiores, exacerbação de reflexos profundos, bexiga neurogênica e poucos sinais sensitivos objetivos (quando presentes, estes se expressam predominantemente pela diminuição da sensibilidade profunda). Alguns pacientes referem lombalgia e/ou dores neurálgicas com características neuropáticas (queimação, choques, agulhadas) nos membros inferiores.

As evidências disponíveis sugerem que a resposta imune do hospedeiro causa o dano tecidual observado nessa doença. Portanto, embora a HAM, a rigor, não seja uma enfermidade autoimune, é, certamente, imunomediada, na qual o vírus é responsável por desencadear uma resposta exacerbada celular e humoral contra o sistema nervoso (BANGHAM *et al.*, 2015).

A doença decorrente do HTLV-1 é multissistêmica; assim, o mesmo indivíduo pode apresentar as manifestações neurológicas associadas a sintomas decorrentes de outros sítios, como alveolite pulmonar, uveíte, artrite, dermatite, síndrome de Sjögren, tireoidite, sarna crostosa e estrogiloidíase disseminada (ARAÚJO; WEDEMANN, 2019). A coincidência de HAM e ATLL em um mesmo paciente, embora relativamente rara, pode impactar negativamente o prognóstico de ambas as doenças (TAMIYA *et al.*, 1995).

Os principais diagnósticos diferenciais antes do diagnóstico definitivo de HAM são tumores medulares, esclerose múltipla (particularmente a sua forma primariamente progressiva), deficiência de vitamina B12 e folato, neurosífilis, paraplegias espásticas familiares, mielites autoimunes ou por outros vírus e esclerose lateral amiotrófica (CASTRO-COSTA *et al.*, 2006).

Quadro 1 – Representação esquemática dos componentes morfológicos do HTLV-1 (HAM)

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
Definido	1) Paraparesia espástica progressiva sem remissão, com alteração na marcha perceptível pelo paciente. Sinais/sintomas sensitivos podem não estar presentes. Quando presentes, são sutis e não claros. Alterações urinárias e esfinterianas anais podem ou não estar presentes.
	2) Presença de anticorpos para HTLV-1 no soro e LCR confirmados por <i>Western blotting</i> e/ou PCR positivo no sangue e/ou LCR.
	3) Exclusão de outras causas que possam se assemelhar à HAM.
Provável	1) Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado com ou sem sinais/sintomas sensitivos sutis, ou bexiga neurogênica somente confirmada por testes urodinâmicos.
	2) Presença de anticorpos para HTLV-1 no soro e LCR confirmados por <i>Western blotting</i> e/ou PCR positivo no sangue e/ou LCR
	3) Exclusão de outras causas que possam se assemelhar à HAM
Possível	1) Apresentação clínica completa ou incompleta.
	2) Presença de anticorpos para HTLV-1 no soro e LCR confirmados por <i>Western blotting</i> e/ou PCR positivo no sangue e/ou LCR.
	3) Outras causas que possam se assemelhar à HAM não foram excluídas.

Fonte: DCCI/SVS/MS.

Legenda: LCR = líquido cefalorraquiano; PCR = reação em cadeia da polimerase; HAM = mielopatia associada ao HTLV-1

3.3 Exames complementares de diagnóstico

Alguns exames complementares auxiliam, ou confirmam, o diagnóstico das manifestações neurológicas do HTLV-1 (ARAÚJO *et al.*, 2009). Nesse sentido, destaca-se que o exame do líquido cefalorraquiano (LCR) pode ser normal – exceto pela presença de anticorpos para o HTLV-1 – ou revelar uma discreta pleocitose linfocítica (≤ 50 células/mm³), hiperproteinorraquia e presença de bandas oligoclonais IgG (em 95% dos casos). Alguns autores sustentam que a presença de síntese intratecal de anticorpos contra o HTLV-1 poderia ser incluída nos critérios para o diagnóstico da doença (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2001). A determinação da carga proviral de HTLV-1 no LCR é sugerida como um parâmetro para o diagnóstico de HAM (MARTINS *et al.*, 2018; ENOSE-AKAHATA *et al.*, 2019). A porcentagem de células infectadas pelo HTLV-1 no LCR é maior em pacientes com HAM em comparação com pacientes assintomáticos (ENOSE-AKAHATA *et al.*, 2019; LEZIN *et al.*, 2005), o que pode contribuir para o diagnóstico diferencial em relação a outras doenças neurológicas em áreas endêmicas (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2007).

No tocante aos exames de imagem, a ressonância magnética nuclear de crânio e de coluna cervical e torácica são úteis para afastar lesões expansivas ou desmielinizantes (a exemplo da esclerose múltipla), como também para revelar a atrofia da medula torácica, frequentemente encontrada em casos de HAM de evolução mais longa (ROMANELLI *et al.*, 2018). Por outro lado, os exames neurofisiológicos, como a eletroneuromiografia e os potenciais evocados somatossensitivos, permitem identificar miosites, polineuropatias e comprometimento dos cordões posteriores da medula espinhal (ARAÚJO *et al.*, 2009).

3.4 História natural da HAM

As manifestações neurológicas do HTLV representam, com raríssimas exceções, enfermidades de evolução crônica. Seu curso é lentamente progressivo, não estando sujeito, ao contrário das doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla, a surtos agudos de exacerbações e melhoras espontâneas (BANGHAM *et al.*, 2015).

Apesar de a doença em geral progredir lentamente, sem apresentar remissões, há um subgrupo de pacientes com progressão rápida e outro subgrupo com progressão muito lenta. De acordo com a maioria dos autores, a rápida progressão na fase inicial da doença é um importante fator de mau prognóstico (SATO *et al.*, 2018b). Estudos observacionais prospectivos revelaram que cerca de 50% dos pacientes com HAM tornam-se dependentes de cadeira de rodas após 20 anos do início dos sintomas (SATO *et al.*, 2018b).

Ainda que não haja consenso acerca de uma definição universal do que sejam progressores rápidos ou lentos, parece razoável utilizar alguns parâmetros de história e de exame físico. Assim, pode-se estabelecer a seguinte definição:

1) Progressores rápidos são aqueles que:

- a) Nos três meses anteriores à consulta, perderam alguma habilidade motora específica (correr, subir escada sem auxílio);
- b) Já necessitam de algum auxílio para a deambulação (bengala, muleta, cadeira de rodas) nos primeiros três meses do início dos sintomas;
- c) Decaíram 30% ou mais na pontuação de alguma das escalas de incapacidade neurológica usada na sua avaliação – por exemplo, a Escala do Escala de Incapacidade Neurológica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC (LIMA; BICA; ARAÚJO, 2005) ou a escala de Osame (SATO *et al.*, 2018b), nos três meses anteriores à consulta.

2) Progressores lentos são aqueles que:

- a) Não preenchem os critérios descritos no item 1;
- b) Decaíram entre >10% e <30% na pontuação de alguma das escalas de incapacidade neurológica usadas na sua avaliação nos três meses anteriores à consulta.

3) Não progressores ou estáveis são aqueles que:

- a) Não preenchem nenhum dos critérios anteriores.

3.5 Tratamento geral da HAM

Embora ainda não haja um tratamento curativo para as manifestações neurológicas da infecção pelo HTLV-1, recomenda-se que todo indivíduo acometido seja assistido por equipe multidisciplinar que inclua profissionais médicos (neurologista, infectologista, urologista, dermatologista, oftalmologista),

fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e psicólogos (ARAÚJO; LIMA; SILVA, 2008).

Destaca-se a importância de tratar os sintomas decorrentes da doença, bem como suas complicações. Embora medidas preventivas e realização de fisioterapia possam melhorar a função e a qualidade de vida desses pacientes, tais ações não interferem de maneira contundente na história natural da enfermidade, que será invariavelmente progressiva (ARAÚJO *et al.*, 2020).

3.6 Tratamento específico

Até o presente, não há tratamento específico que elimine o HTLV-1 do organismo infectado. O uso de medicamentos antirretrovirais específicos contra o HIV-1 revelou-se desapontador do ponto de vista clínico e laboratorial (ARAÚJO *et al.*, 2020). O principal objetivo do tratamento para a HAM é melhorar a qualidade de vida do indivíduo e impedir que a doença progrida. Em publicação recente, promovida pela Associação Internacional de Retrovirologia (IRVA), foram avaliados 41 artigos sobre o resultado clínico da terapia modificadora da doença (ARAÚJO *et al.*, 2021). Assim, o único tratamento que até o momento se revelou eficaz, com influência no curso da história natural da doença e forte nível de evidência, foi a corticoterapia (ARAÚJO *et al.*, 2020).

O consenso apresentado apoia o uso de pulsoterapia de alta dose utilizando metilprednisolona e o uso de baixa dose de prednisolona (5mg) oral como manutenção terapêutica para doença progressiva. Não há evidências que sustentem o uso de antirretrovirais como terapia, assim como o uso de interferon-alfa (IFN- α) (ARAÚJO *et al.*, 2021). A capacidade de resposta à terapia (redução dos sintomas e aumento da mobilidade) se correlaciona com a duração e o estágio da doença. Entretanto, todas as terapias atuais que visam alterar o curso da HAM apresentam riscos; assim, é importante selecionar os pacientes com mais probabilidade de se beneficiarem dessas intervenções (ARAÚJO *et al.*, 2021).

Pacientes com doença de progressão rápida devem ser tratados imediatamente e podem exigir um tratamento mais intenso. Terapias mais agressivas não devem ser consideradas para pacientes com doença de progressão lenta, a fim de não desencadear exaustão do sistema imunológico e outros danos ao organismo. No entanto, essa sugestão necessita ser verificada por meio de estudos clínicos (ARAÚJO *et al.*, 2021). O Quadro 2 apresenta um resumo das principais condutas terapêuticas no manejo de pacientes que apresentam HAM (ARAÚJO; LIMA; SILVA, 2008).

Quadro 2 – Tratamento sintomático da mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	ABORDAGEM	OBJETIVO
Fraqueza muscular	Fisioterápica ^(a)	Frequência de pelo menos 3x/semana, objetivando fortalecimento dos membros superiores, redução de espasticidade, equilíbrio de tronco, treinamento de marcha – independente, nos que conseguem, ou assistida por muletas e órteses.
Espasticidade	–	Baclofeno (10–80mg VO/dia em 3–4 doses), tizanidina (2–36mg VO/dia em 3–4 doses) ou, alternativamente, injeções IM de toxina botulínica tipo A repetidas a cada 3–6 meses, em musculaturas adutoras das coxas e flexoras plantares.
Incontinência urinária^(a)	–	Oxibutinina (5–30mg VO/dia em 2–4 doses), imipramina (10–75mg VO/dia ao deitar) ou mesilato de doxazosina (1–8mg VO/dia em dose única) + autocateterização intermitente limpa 4–6x/dia, evitando-se volumes urinários >500mL. Em pacientes com dissinergia detrusora (diagnosticada por avaliação urodinâmica) podem-se utilizar injeções intermitentes de toxina botulínica tipo A na musculatura detrusora.
Disfunção erétil	Medicamentosa	Inibidores de fosfodiesterase-5 VO (sildenafil, tadalafila e análogos), quando necessário ^(b) .
Retenção urinária^(c)	Medicamentosa	Autocateterização intermitente limpa 4–6x/dia, evitando-se volumes urinários >500mL.
Constipação intestinal	Dietética e medicamentosa	Dieta rica em fibras, hidratação abundante, muciloide psyllium em pó 7g (colher de sobremesa) VO em 240mL de água ou outro líquido, 1–3x/dia, óleo mineral 15mL VO (1 colher de sopa) 1–3x/dia ou lactulose 15–30mL VO/dia.
Dores neuropáticas	Medicamentosa	Gabapentina 300–1.200mg VO 2–3x/dia ou pregabalina 75–300mg VO 2x/dia ou amitriptilina 25–150mg VO em dose única noturna ou carbamazepina (200–400mg VO 2x/dia).
Xerose cutânea	Medicamentosa	Creme de ureia a 10% ou óleo mineral a 100%, passar nas áreas mais acometidas 1–3x/dia.
Xeroftalmia	Medicamentosa	Lubrificantes oculares (lágrimas artificiais) à base de polietilenoglicol ou álcool polivinil, gotas ou gel, em cada olho 4x/dia e quando necessário.

Fonte: DCCI/SVS/MS.

^(a) É possível realizar fisioterapia domiciliar seguindo protocolos em que o paciente seja instruído previamente, com utilização de material auxiliar (FACCHINETTI *et al.*, 2017).

^(b) Deve-se sempre reforçar ao paciente a necessidade do uso de preservativos durante o sexo, pois o vírus também é transmitido por via sexual.

^(c) Pacientes com bexiga neurogênica crônica têm probabilidade elevada de desenvolver infecções urinárias de repetição e sepse urinária. Sinais de alarme como febre, piora da espasticidade, aumento da incontinência, urina de odor fétido ou disúria devem levantar suspeita de infecção. Nesses casos, deve-se solicitar uma urinocultura, iniciar antibioticoterapia empírica e, posteriormente, ajustá-la de acordo com o antibiograma. Infecções urinárias assintomáticas, detectadas em exames de urina de rotina, geralmente não devem ser tratadas, pois bacteriúrias assintomáticas são frequentes nesses pacientes.

Legenda: VO = via oral; IM = intramuscular.

Fora do ambiente de pesquisa clínica, deve-se oferecer ao paciente a possibilidade de utilizar corticoterapia, avaliando sempre os riscos/benefícios do tratamento (ARAÚJO *et al.*, 2020).

De acordo com o tipo evolutivo da doença, recomenda-se:

- 1) Pacientes com progressão rápida: pulsoterapia com metilprednisolona, 1g ao dia, endovenosa (EV), por três a cinco dias consecutivos, com intervalos de três meses, ou em um dia com intervalos de 45 dias entre as sessões – ou, na indisponibilidade desta, prednisona 0,5mg/kg de peso por via oral (VO), em dose única diária, por 14 dias consecutivos –, seguida de prednisona 60mg ao dia, VO, com redução progressiva da dose, de acordo com a resposta clínica, até uma dose mínima de 5mg ao dia, VO, como dose de manutenção permanente. Caso se observe deterioração clínica após determinado nível de redução de dose da prednisona, retorna-se à dose imediatamente anterior e observa-se a resposta.
- 2) Pacientes com progressão lenta: indução com pulsoterapia com metilprednisolona, 1g ao dia, EV, por três a cinco dias consecutivos, seguida de manutenção com prednisona 5mg ao dia, VO, por tempo indeterminado, com reavaliações clínicas periódicas para detectar resposta terapêutica.
- 3) Pacientes não progressores/estáveis: tratamento sintomático (Quadro 2).

Antes de iniciar a corticoterapia nesses pacientes, é fundamental realizar avaliação clínica para excluir outras comorbidades que possam se exacerbar em consequência do uso de corticoide. São elas, principalmente: infecção pelo HIV, hepatites B e C, sífilis, estrogiloidíase, tuberculose e escabiose. Nesses casos, é recomendado o tratamento imediato de cada coinfeção antes do início da imunossupressão, conforme protocolo apropriado. Outras contraindicações clínicas para o uso de corticosteroides em curto ou longo prazo também necessitam ser consideradas, e a ATLL deve ser excluída antes de iniciar a pulsoterapia.



4 LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)

4.1 Introdução

A leucemia-linfoma de células T do adulto (ATLL) é uma doença linfoproliferativa agressiva de células T maduras, com diversas características clínicas, etiologicamente associada ao HTLV-1 (IMAIZUMI *et al.*, 2020; OSHIMA *et al.*, 1992; PROIETTI *et al.*, 2005). (IMAIZUMI *et al.*, 2020; OSHIMA *et al.*, 1992; PROIETTI *et al.*, 2005). O Japão é uma das áreas de maior ocorrência da ATLL, mas, em função da migração populacional, casos esporádicos têm sido diagnosticados em diferentes países, como Estados Unidos, França e Reino Unido (GESSAIN; CASSAR, 2012). A probabilidade de que pessoas com HTLV-1 desenvolvam ATLL em varia em diferentes coortes, sendo estimada entre 3% a 5%; porém, alguns fatores aumentam esse risco, como transmissão materna, idade mais avançada, aumento de carga proviral no sangue periférico e história familiar de ATLL (IWANAGA, 2020). A ATLL é caracterizada por diferentes subtipos que apresentam evoluções clínicas distintas entre si, e suas apresentações mais agressivas têm prognóstico desfavorável.

4.2 Epidemiologia da ATLL

A ATLL ocorre predominantemente em adultos, embora casos em crianças tenham sido descritos. A média de idade de ocorrência no Japão é ao redor dos 54 anos, havendo tendência de alta em anos recentes. No Caribe, América Latina e Estados Unidos, os pacientes são mais jovens, entre 40 e 50 anos (SHAH *et al.*, 2020). Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período de 1997 a 2018, identificam 464 casos de ATLL no Brasil, com predomínio nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Pernambuco, estando mais da metade dos casos concentrados na região Sudeste. Os pacientes eram residentes em 23 Unidades Federativas (UF), abrangendo as cinco regiões brasileiras. A média de casos registrados de ATLL foi de 22 casos/ano, sendo a maior média no Sudeste (13,2 casos/ano) e a menor no Centro-Oeste (0,35 casos/ano) (BRASIL, 2019a). Estima-se que o número de casos seja maior, tomando-se por base a prevalência do HTLV e o risco de desenvolver HAM (ROSADAS *et al.*, 2020a).

4.3 Diagnóstico

O diagnóstico da ATLL é estabelecido por um conjunto de características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais em pacientes infectados pelo HTLV-1. As células neoplásicas, detectadas no sangue periférico ou em biópsia, apresentam núcleos multilobulados, com aspecto característico, conhecidas como "flower cells". Na

imunofenotipagem realizada por citometria de fluxo, expressam os marcadores CD2, CD4, CD5, CD45RO e CD29, além de apresentarem baixa expressão de CD3 e serem normalmente negativas para CD7, CD8 e CD26 (DAHMOUSH *et al.*, 2002; LORAND-METZE; POMBO-DE-OLIVEIRA, 1996). Os marcadores de ativação linfocitária HLA-DP, DQ, DR e CD25 estão sempre presentes. Recomenda-se que o diagnóstico por imuno-histoquímica inclua os marcadores CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25.

Para o diagnóstico de ATLL, subtipo linfoma, ressalta-se a necessidade da realização de uma biópsia de linfonodo ou de outro tecido, e, na realização do exame de imuno-histoquímica, a inclusão dos seguintes marcadores: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25 e CD30.

Faz-se necessária, por vezes, a realização de exames mais específicos para confirmação da clonalidade dos linfócitos T anômalos, ou mesmo a pesquisa da integração do DNA proviral no genoma da célula infectada. Infelizmente, esses exames, na maioria das vezes, só estão disponíveis em laboratórios de pesquisa, o que dificulta a viabilidade da sua realização na prática clínica. Destaca-se que o exame de LCR deve ser considerado para pacientes que apresentam formas agressivas de ATLL, nos quais é frequente a infiltração do SNC.

Assim, são considerados exames essenciais: hemograma para análise de linfocitose e de células atípicas, citometria de fluxo do sangue periférico, sorologia para a detecção de anticorpos anti-HTLV-1 e posterior confirmação (ver seção 4.3, Diagnóstico). Os exames de *Western blotting* e PCR (ver seção 4.3) estão disponíveis no SUS para a confirmação da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com suspeita de ATLL (BRASIL, 2016b).

4.4 Manifestações clínicas e laboratoriais

As manifestações clínicas da ATLL podem ser variadas, mas frequentemente incluem polilinfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, envolvimento cutâneo, hipercalemia, presença de células leucêmicas no sangue periférico e infecções oportunistas. Do ponto de vista laboratorial, destaca-se a ocorrência de hipercalemia e de células leucêmicas no sangue periférico. A doença é classificada em quatro subtipos clínicos: *smoldering* (indolente), crônica (indolente ou agressiva), linfoma (agressiva) e aguda (agressiva) (SHIMOYAMA, 1991). Descrevem-se a seguir as principais manifestações clínicas observadas em cada um dos subtipos de doença:

- 1) Forma indolente (*smoldering*): cursa com leucometria normal, com presença de 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico, lesões de pele e no pulmão e ausência de hipercalemia. Corresponde a cerca de 5% dos casos.
- 2) Forma crônica: frequentemente associada a rash cutâneo esfoliativo, muitas vezes semelhante ao observado na micose fungoide. Cursa com linfocitose T, desidrogenase láctica (DHL) aumentada e ausência de hipercalemia. Corresponde a 20% dos casos. A forma crônica pode ter sua evolução clínica classificada em tipo desfavorável ou favorável. O tipo desfavorável tem curso rápido, com sobrevida de 15 meses. Laboratorialmente, são frequentes as elevações da ureia, creatinina e DHL. O tipo favorável apresenta curso mais lento, com taxa de sobrevida de 70% em quatro anos. Em ambos os tipos, quando houver baixa quantidade de células atípicas no sangue periférico (inferior a 5%) é necessária confirmação histológica das lesões neoplásicas para a confirmação do diagnóstico. "Flower cells" podem também ser observadas.

- 3) A forma smoldering, em conjunto com a forma crônica tipo favorável, representa as formas de ATLL indolentes (TSUKASAKI, 2016). A progressão dos subtipos indolentes para a forma aguda ocorre em cerca de 25% dos casos.
- 4) Forma aguda: é a manifestação mais comum de ATLL, correspondendo a 55% a 60% dos casos. Apresenta-se como uma leucemia agressiva, ocasionando leucometria elevada, linfonodomegalia generalizada, hipercalcemia (com ou sem lesões osteolíticas) e rash cutâneo.
- 5) Forma linfomatosa: caracterizada por linfonodomegalia, mas sem comprometimento do sangue periférico; representa 20% dos casos, sendo na maior parte das vezes uma doença avançada. A hipercalcemia pode estar presente, assim como lesões cutâneas, incluindo rash eritematoso, pápulas e nódulos, por vezes com ulceração. Uma forma variante cutânea primária tem sido proposta como novo subtipo (BITTENCOURT *et al.*, 2007).

4.5 Tratamento

Para as formas indolentes (smoldering e crônica favorável), não há evidência de que o tratamento precoce modifique o prognóstico. Portanto, os pacientes devem permanecer apenas em observação (COOK *et al.*, 2019). As manifestações cutâneas das formas indolentes podem se beneficiar de tratamento tópico, como fototerapia.

Para as formas agressivas (crônica desfavorável, aguda e linfoma), o tratamento deve ser instituído com brevidade (TANIGUCHI *et al.*, 2019). Pessoas acometidas por ATLL são imunocomprometidas e, dessa forma, sujeitas a infecções oportunistas, como as causadas por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), *Candida sp.*, citomegalovírus e vírus do herpes *simplex*. Assim, recomenda-se a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, aciclovir e fluconazol. Outro agente que deve ser investigado periodicamente é a infecção por *Strongyloides stercoralis*, o qual, se diagnosticado nesses indivíduos, deve ser tratado empiricamente com ivermectina. Deve-se observar cuidadosamente a possibilidade de hipercalcemia e síndrome de lise tumoral durante o tratamento. Pelo alto risco de infiltração do SNC, recomenda-se a quimioprofilaxia intratecal (COOK *et al.*, 2019).

O tratamento tem por finalidade obter resposta completa ou parcial e progredir, nos pacientes elegíveis, para o transplante de medula óssea alogênico, que prolonga a remissão. Entretanto, não há consenso entre as opções de primeira linha de tratamento; portanto, sempre que possível, esses pacientes devem ser encaminhados para participar de estudos clínicos.

No Japão, é utilizado o tratamento quimioterápico com associação de diversas drogas (LSG15), algumas delas ainda não comercializadas na maioria dos países, incluindo o Brasil, o que inviabiliza, assim, o seu uso em nosso meio (FUJI; SHINDO, 2016). Mesmo assim, a quimioterapia é recomendada, com o uso de esquemas mais ou menos intensivos, a depender da elegibilidade de cada paciente, da estrutura do serviço e da experiência da equipe médica. Como exemplo, podem-se indicar os seguintes esquemas: Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona, alternado com doses altas de metotrexate e citarabina), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou CHOEP (CHOP + etoposídeo).

A associação de zidovudina (AZT) com interferon-alfa (IFN- α) é eficaz nas formas crônicas e leucêmicas, mas não é recomendada para uso em pacientes que apresentam a forma tipo linfoma (BAZARBACHI *et al.*, 2010). Em particular, pode ser considerada como uma alternativa de tratamento para os pacientes idosos, possuidores de comorbidades e não elegíveis para quimioterapia intensiva. Os principais esquemas propostos com o uso dessas drogas são:

- **AZT:** dose inicial de 900mg ao dia, VO, dividida em três doses de 300mg. Após um a dois meses, a dose pode ser reduzida para 600mg/dia, dividida em duas tomadas (BRONISCER *et al.*, 1996; HERMINE *et al.*, 1995; BRASIL, 2016b).
- **IFN- α :** dose de 5-6 milhões UI/m²/dia, subcutânea (SC), uso contínuo. Geralmente, não são toleradas doses diárias acima de 9 milhões UI. Após um a dois meses, a dose pode ser reduzida para 3-5 milhões UI/dia (BRONISCER *et al.*, 1996; HERMINE *et al.*, 1995; BRASIL, 2016b).

Principais abordagens terapêuticas para as diferentes formas clínicas da ATLL:

- ✓ **Forma smoldering e crônica favorável:** observação, sem tratamento (TSUKASAKI, 2016).
- ✓ **Forma crônica não favorável:** AZT/IFN- α , uso contínuo; em caso de indisponibilidade de AZT/IFN- α , considerar quimioterapia (BAZARBACHI *et al.*, 2010).
- ✓ **Forma aguda:** AZT/IFN- α ou quimioterapia intensiva. Considerar transplante alogênico para os pacientes elegíveis (HISHIZAWA *et al.*, 2010; KAMI *et al.*, 2003; UTSUNOMIYA *et al.*, 2001).
- ✓ **Forma linfomatosa:** considerar quimioterapia intensiva para todos os pacientes, além do transplante alogênico para os elegíveis (HISHIZAWA *et al.*, 2010; KAMI *et al.*, 2003; UTSUNOMIYA *et al.*, 2001).

5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, levando à ativação crônica persistente do sistema imune. Como resultado, ocorre uma proliferação espontânea dos linfócitos T e de outras células do sistema imune e uma produção exacerbada de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (CARVALHO *et al.*, 2001). Esse estado inflamatório pode acarretar alterações em múltiplos órgãos, a exemplo do pulmão.

O tipo de envolvimento pulmonar depende do estado clínico do paciente infectado pelo HTLV-1 e está ligado às alterações imunológicas induzidas pelo vírus. Didaticamente, as alterações pulmonares associadas à infecção pelo HTLV-1 podem ser classificadas em três grupos:

- 1) Pacientes com leucemia/linfoma das células T do adulto (ATLL): apresentam um quadro de imunossupressão e podem desenvolver infecções oportunistas por *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas e *estrongiloidíase* (TASHIRO *et al.*, 1992). Embora seja um evento raro, a infecção por *P. jirovecii* acarreta elevada mortalidade. Nesses pacientes, pode ocorrer igualmente infiltrado pulmonar por células leucêmicas. Portanto, a investigação deve ser oportuna e extensa, incluindo tomografia computadorizada de tórax, broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica, segundo avaliação caso a caso.
- 2) Pacientes com doenças inflamatórias crônicas causadas pelo HTLV-1, como HAM ou uveíte: apresentam frequentemente dano pulmonar inflamatório, como alveolite e bronquiolite. Nesse cenário, as lesões pulmonares mais bem caracterizadas são as bronquiectasias (HONARBAKHS; TAYLOR, 2015; NORMANDO *et al.*, 2020). A correlação entre dano neurológico e pulmonar reforça o conceito da infecção pelo HTLV-1 como uma doença inflamatória sistêmica de evolução crônica (DIAS *et al.*, 2018). As bronquiectasias podem ser assintomáticas ou causar expressiva morbidade, incluindo supuração crônica broncopulmonar e/ou hemoptise. A investigação inclui tomografia computadorizada de tórax e provas de função pulmonar. O tratamento conservador inclui o uso de sintomáticos e antibióticos, quando indicados, assim como fisioterapia respiratória. Intervenções cirúrgicas devem ser discutidas multidisciplinarmente, com análise caso a caso, para pesar riscos e benefícios.
- 3) Pacientes infectados pelo HTLV-1, assintomáticos: podem apresentar tuberculose pulmonar (TB). No Brasil, a TB tem sido descrita frequentemente em associação ao HTLV-1, com maiores prevalências de infecção viral em indivíduos com TB (BASTOS *et al.*, 2009; GRASSI *et al.*, 2016; KOZLOWSKI *et al.*, 2014; MARINHO *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 1993; PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997). Além disso, um estudo de coorte realizado em Salvador, Bahia, mostrou que o risco relativo de TB no grupo infectado pelo HTLV-1 foi de 2,6

(IC 95% 1,6–4,2), sendo o maior (3,4) em indivíduos de 31 a 50 anos (GRASSI *et al.*, 2016). Estudos imunológicos indicam uma resposta prejudicada e desequilíbrio no balanço de citocinas inflamatórias/regulatórias em relação aos antígenos da micobactéria em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (MASCARENHAS *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2017). Os pacientes sintomáticos respiratórios (mais de duas semanas com tosse) devem ser avaliados para TB por radiografia de tórax, exame de escarro com a coloração Ziehl-Neelsen, teste rápido molecular, cultura para micobactérias, tipificação bacteriana e teste de sensibilidade às drogas antituberculosas. O escarro induzido e o lavado broncoalveolar devem ser realizados apenas na ausência de expectoração espontânea. A infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* pode ser avaliada pelo teste intradérmico da tuberculina (PPD), mas alguns estudos sugerem que a infecção pelo HTLV-1 pode atenuar a resposta a esse teste (TACHIBANA *et al.*, 1988; WELLES *et al.*, 1994). Alternativamente, pode ser usada a dosagem de interferon-gama, mediante os testes de liberação do interferon-gama (IGRA, do inglês *interferon-gamma release assays*). Contudo, existe pouca experiência com tais testes na infecção pelo HTLV-1, a qual parece interferir nos resultados dos IGRA em pacientes com artrite reumatoide (UMEKITA; OKAYAMA, 2020). Por outro lado, a sorologia para HTLV-1 deve ser indicada para todos os pacientes com TB.

6 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

O HTLV-1 foi isolado inicialmente a partir de um paciente com quadro clínico de sintomas cutâneos relacionados à ATLL, em 1980, nos Estados Unidos (POIESZ *et al.*, 1980). A doença associada ao HTLV-1 apresenta um espectro de manifestações clínicas que também pode cursar com sintomatologia dermatológica, sendo o ambiente tecidual cutâneo um dos mais acometidos pelo vírus.

Embora muitas classificações já tenham sido propostas para descrever as manifestações dermatológicas associadas à infecção pelo HTLV-1, estas ainda carecem de mais estudos para que se possa considerá-las definitivas. La Grenade classifica-as em três grupos principais, de acordo com a fisiopatologia do processo: lesões relacionadas ao HTLV-1, lesões relacionadas à imunossupressão e lesões inespecíficas (LA GRENADE, 2000).

As alterações dermatológicas presentes na ATLL se apresentam de forma variada, como eritrodermia, pápulas, nódulos, lesões infiltrantes ou placas eritematosas, e dependem do estágio da doença. Nodulações são mais frequentes nas formas graves da doença, especialmente na forma aguda, linfomatosa ou cutânea primária tumoral (BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2010). As lesões podem ter evolução indolente e se modificar com o uso de corticosteroides. A avaliação histopatológica é essencial para firmar o diagnóstico específico.

Estudo recente realizado em 788 pacientes com infecção pelo HTLV-1 em Belém, PA, mostrou que 119 deles referiram alguma manifestação dermatológica, dos quais 64,2% apresentaram manifestações inflamatórias não infecciosas, seguidas por infecções (24,6%), sendo que 1,58% apresentaram processos linfoproliferativos, cursando com lesões eritemato-escamosas, seguidos de discromia e eczema (SOUZA *et al.*, 2020).

Acredita-se que grande parte das lesões cutâneas associadas ao HTLV-1 seja consequência da presença de células infectadas na pele, determinando desde infiltração cutânea de células neoplásicas, tal como observado em pacientes com ATLL, até a ocorrência de modificações funcionais em células cutâneas, tais como ceratinócitos, fibroblastos e células de glândulas sudoríparas (KHAN; SEBENIK; ZUCKER-FRANKLIN, 1996; SETOYAMA; MIZOGUCHI; KANZAKI, 1998).

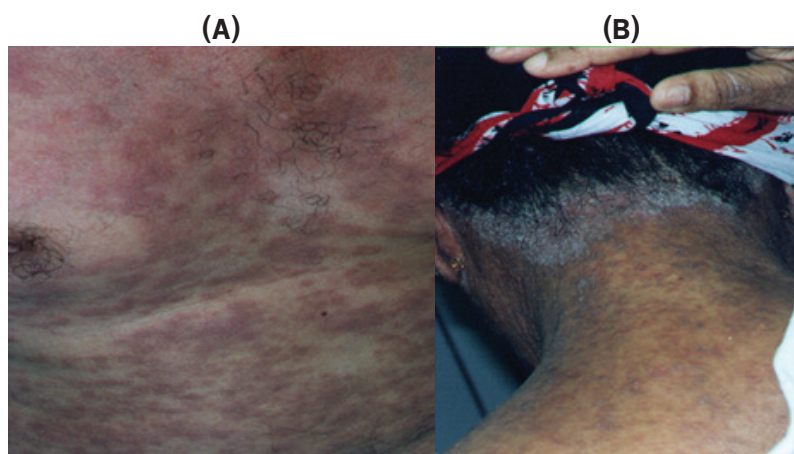
A dermatite infecciosa (DI) acomete crianças, adolescentes e adultos (BITTENCOURT *et al.*, 2006; BITTENCOURT; PRIMO; OLIVEIRA, 2006; LA GRENADE, 2000; LA GRENADE *et al.*, 1990), e guarda relação direta com o HTLV-1. Seu diagnóstico diferencial em relação a outros eczemas deve ser considerado, sobretudo a dermatite atópica (DA) e a dermatite seborreica (DS). As lesões da DI têm morfologia e distribuição semelhantes àquelas da DA, sendo, porém, lesões eritemato-descamativas mais exuberantes, que atingem principalmente o couro cabeludo, regiões retroauriculares, pescoço, face, axilas e virilhas. Costumam ser exsudativas, fétidas e geralmente infectadas por bactérias Gram positivas, como estreptococos beta-hemolíticos e *Staphylococcus aureus*. A análise do fenótipo

do infiltrado inflamatório da pele nas lesões de DI mostra predominância de células T CD8+ e pequeno percentual de células com grânulos citotóxicos, sugerindo que a maior parte dos linfócitos CD8+ não é ativada, diferentemente do que ocorre na DA e na DS (BITTENCOURT *et al.*, 2005). Estudo de série de casos mostrou que quase metade dos pacientes que tiveram acompanhamento em longo prazo também foram diagnosticados com HAM (OLIVEIRA *et al.*, 2012b).

O acompanhamento clínico e a realização de sorologia para HTLV-1 devem ser considerados em crianças e adolescentes com formas graves e resistentes de eczemas (BITTENCOURT; PRIMO; OLIVEIRA, 2006). A presença das lesões características, rinorreia crônica, dermatite crônica recidivante e sorologia positiva para HTLV-1 são os principais critérios para o diagnóstico da dermatite infecciosa. O tratamento consiste no uso de antibióticos, associado ao uso tópico de corticosteroides, combinados ou não com antifúngicos.

Algumas evidências têm demonstrado que os linfócitos infectados por HTLV na pele podem liberar citocinas que acabam por ativar ceratinócitos, determinando o aparecimento de sintomas dermatológicos. Por outro lado, a imunossupressão associada ao vírus, sobretudo em virtude da alteração funcional de células T, pode estar relacionada ao aparecimento de afecções oportunistas da pele, tais como o sarcoma de Kaposi, dentre outras. Porém, grande parte das manifestações dermatológicas em pacientes com infecção pelo HTLV-1 são do tipo inespecíficas, mas devem ser consideradas como possíveis diagnósticos quando associadas à infecção pelo vírus, incluindo o vitiligo, xerose, dermatite seborreica, ictiose, escabiose e dermatofitoses.

Figura 2 – Manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-1: escabiose grave (A) e sarna norueguesa (B)



Fonte: DCCI/SVS/MS.

7 MANIFESTAÇÕES OCULARES NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

Após a identificação do HTLV-1 como agente causal da HAM e da ATLL, estudos originados na região de Kyushu, Japão, demonstraram que o vírus estaria implicado na etiologia de várias alterações oculares, especialmente uveítes (OHBA *et al.*, 1989). Avaliações mais detalhadas comprovaram a relação causal entre a infecção pelo HTLV-1 e a uveíte, que passou a ser denominada uveíte associada ao HTLV-1 (HAU, do inglês *HTLV-1 associated uveitis*) (MOCHIZUKI *et al.*, 1992a, 1992b).

A uveíte é a terceira causa de cegueira em países desenvolvidos, podendo ser causada por agentes infecciosos ou não infecciosos (FORRESTER, 1991). Mesmo após investigação adequada, aproximadamente 30% dos casos permanecem sem etiologia definida. No Japão, estudos em áreas endêmicas para o HTLV-1 demonstraram uma clara associação entre uveítes de etiologia não identificada ("idiopáticas") e a infecção pelo HTLV-1. Pacientes com uveítes "idiopáticas" apresentavam prevalência significativamente maior de infecção pelo HTLV-1 que indivíduos com uveítes de outras etiologias, ou com manifestações oculares não infecciosas (FORRESTER, 1991; MOCHIZUKI *et al.*, 1992a, 1992c). Em áreas endêmicas para a infecção pelo HTLV-1, casos de uveítes sem etiologia definida devem ser investigados quanto à potencial associação com esse vírus.

A HAU é caracterizada por desenvolvimento súbito de visão embaçada/turva, dor, prurido e sensação de queimação ou de corpo estranho (PINHEIRO *et al.*, 2006; YOSHIMURA *et al.*, 1993). O acometimento pode ser unilateral ou bilateral, e anatomicamente podem ser encontradas opacidades moderadas ou intensas de vítreo, além de vasculite retiniana, embora sem lesões uveoretinianas detectáveis (PINHEIRO *et al.*, 2006; YOSHIMURA *et al.*, 1993).

Em termos de patogenia, a HAU se caracteriza pela presença de linfócitos e, em menor proporção, macrófagos na câmara ocular anterior. O DNA proviral do HTLV-1 é encontrado em quase todos os casos de uveíte causada por esse agente, sugerindo a presença de células infectadas pelo vírus no local afetado. A carga proviral do HTLV-1 em pacientes com uveíte é mais elevada que em portadores sintomáticos. Além disso, a carga proviral intraocular, nesses casos, é superior à detectada em células mononucleares do sangue periférico (ONO *et al.*, 1995, 1997). A produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias associa-se à inflamação ocular na HAU (SAGAWA *et al.*, 1995).

O diagnóstico da HAU deve-se basear na exclusão de outras causas conhecidas de uveítes e na sorologia positiva para o HTLV-1. Uma avaliação oftalmológica cuidadosa necessita ser realizada para afastar outras possibilidades etiológicas. O tratamento consiste no uso de anti-inflamatórios tópicos em casos leves, ou, nos casos de intensidade moderada a grave, corticosteroides (prednisona em doses de 1 a 2mg/kg/dia, durante três a seis semanas), os quais geralmente resolvem a inflamação intraocular com sucesso. Entretanto, costuma haver recorrência da uveíte em até 60% dos casos.

Pacientes com HAM podem apresentar degeneração pigmentar da retina e distúrbios neuro-oftálmicos; ademais, têm sido relatadas infiltrações linfomatosas e leucêmicas no olho e adnexa ocular em pacientes com ATLL. Ceratoconjuntivite sicca, episclerite e esclerouveíte também podem acometer esses indivíduos (KAMOI; MOCHIZUKI, 2012a; 2012b).



8 BEXIGA NEUROGÊNICA ASSOCIADA AO HTLV-1

A incontinência urinária de esforço em mulheres sem distopias genitais foi um dos primeiros relatos sobre manifestações urinárias em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (LEITE *et al.*, 2003). As disfunções urinárias são documentadas na maioria dos pacientes com HAM definida e em pacientes com provável HAM. As principais características do comprometimento urinário são aumento da frequência urinária, noctúria, urgência miccional e incontinência urinária, caracterizando o quadro de bexiga hiperativa (ANDRADE *et al.*, 2013; CASTRO *et al.*, 2007; OLIVEIRA; CASTRO; CARVALHO, 2007; ROCHA *et al.*, 2007). Adicionalmente, os pacientes podem ter distúrbio de esvaziamento da bexiga, comum no quadro de bexiga arreflexa (CASTRO *et al.*, 2007; OLIVEIRA; CASTRO; CARVALHO, 2007).

O diagnóstico da disfunção urinária na infecção pelo HTLV-1 é predominantemente clínico, mas podem ser documentadas alterações características no estudo urodinâmico. Nesse exame, a principal alteração é a hiperreatividade ou dissinergia do detrusor (CASTRO *et al.*, 2007). Esse comprometimento faz com que a bexiga não seja completamente esvaziada, com aumento do número de micções, o que impacta diretamente na qualidade de vida desses indivíduos (ANDRADE *et al.*, 2013). Tanto os pacientes com bexiga hiperativa como aqueles com bexiga arreflexa frequentemente apresentam infecção urinária. Nos pacientes com bexiga arreflexa, o quadro pode se agravar, com o desenvolvimento de pielonefrite e insuficiência renal crônica.

As disfunções urinárias associadas à infecção pelo HTLV-1 são as principais manifestações observáveis nos pacientes com provável HAM. Diferentemente daqueles que têm HAM definida, esses pacientes não apresentam distúrbio motor e mostram exame neurológico habitualmente normal, sendo a disfunção urinária a principal manifestação observada (TANAJURA *et al.*, 2015). A progressão do quadro de provável HAM para HAM definida é incomum, e ocorre em um percentual muito pequeno de casos, o que caracteriza a bexiga neurogênica associada ao HTLV-1 como uma forma clínica da doença, independentemente da definição da HAM.

Deve-se pensar em bexiga neurogênica associada ao HTLV-1 em todo indivíduo infectado pelo vírus, com ou sem HAM definida, com queixa de noctúria, urgência miccional ou urgeincontinência. O tratamento deve ser feito com drogas anticolinérgicas: oxibutinina 10mg uma vez ao dia e solifenacina 5mg ou 10mg uma ou duas vezes ao dia. Pode ocorrer também retenção urinária; nesses casos, o tratamento indicado é o cateterismo vesical intermitente. Os pacientes também podem ser tratados com eletrofisioterapia (ANDRADE *et al.*, 2016).



9 MANIFESTAÇÕES INTESTINAIS ASSOCIADAS AO HTLV-1

Pacientes acometidos por doença neurológica com comprometimento da medula espinhal podem apresentar manifestações urinárias e digestivas. Nesses casos, as principais ocorrências intestinais são obstipação, incontinência fecal, redução da percepção de fezes sólidas ou líquidas ou gases no reto. Enquanto a bexiga neurogênica associada ao HTLV-1 é uma doença já bem estabelecida, pouca ênfase tem sido dada ao comprometimento do aparelho digestivo nessa infecção.

As primeiras observações de manifestações intestinais em pacientes com HAM definitiva foram relatadas em estudos retrospectivos, nos quais o mais frequente sintoma apresentado foi a obstipação, observada em 67% a 78,2% dos pacientes com HAM (CHAMPS *et al.*, 2010). Um estudo de corte transversal pesquisou as manifestações intestinais em 72 indivíduos infectados pelo HTLV-1 e em 72 controles soronegativos (OLIVEIRA *et al.*, 2019), por meio do questionário Rome III; a consistência das fezes foi avaliada pela *Bristol Stool Form Scale*, demonstrando-se a obstipação como queixa mais frequente entre as PVHTLV, a qual foi relatada por um total de 68,8% dos indivíduos com HAM definida e 57,1% dos indivíduos com provável HAM.

Além disso, a presença de fezes endurecidas, sangramento anal e dor à defecação foram significativamente mais frequentes nos pacientes com HAM definitiva ou provável HAM do que nos controles soronegativos (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Não houve diferença na frequência das manifestações intestinais entre os pacientes sintomáticos e os controles soronegativos, indicando que a manifestação intestinal está associada à mielopatia. Todavia, como visto acima, a frequência das manifestações intestinais foi semelhante em pacientes com HAM provável ou definitiva. Assim, deve-se pensar em distúrbio intestinal associado ao HTLV-1 em todo paciente com HAM provável ou definitiva que apresente queixas de obstipação intestinal, fezes ressecadas e sangramento anal. Esses pacientes podem se beneficiar com o uso de domperidona 10mg duas ou três vezes ao dia, além de aconselhamento nutricional.



10 MANIFESTAÇÕES ARTICULARES ASSOCIADAS AO HTLV-1

A infecção pelo HTLV-1 pode causar lesões nas articulações mediante mecanismos inflamatórios e autoimunes, caracterizando a artropatia associada ao HTLV-1 (SATO *et al.*, 1991). Contudo, ainda não está claro se a infecção pelo HTLV-1 contribui para o desenvolvimento de doenças reumatológicas, como a artrite reumatoide (AR) ou o lúpus eritematoso sistêmico (UMEKITA; OKAYAMA, 2020). Todavia, verifica-se ocorrência mais frequente de artralgia e artrite tanto em pacientes com ATLL ou HAM como em pessoas vivendo com HTLV-1 (VASSILOPOULOS; CALABRESE, 1998).

Por outro lado, alguns estudos relataram elevada prevalência de infecção pelo HTLV-1 em pacientes com AR, quando comparados à população geral. A artrite associada ao HTLV-1 apresenta achados histopatológicos, inflamatórios e degenerativos similares à AR, mas pode haver anticorpos anti-HTLV-1 ou DNA proviral desse retrovírus no líquido sinovial (SATO *et al.*, 1991). Clinicamente, a artrite associada ao HTLV-1 caracteriza-se por poliartrite simétrica, com predomínio do acometimento de grandes articulações, além de rigidez matinal ou fraqueza muscular progressiva das cinturas pélvica e escapular. Também pode imitar a AR, comprometendo as pequenas articulações das mãos, o que faz parte do seu diagnóstico diferencial (POETKER *et al.*, 2011; UMEKITA; OKAYAMA, 2020; VASSILOPOULOS; CALABRESE, 1998). Contudo, há controvérsias sobre a necessidade de realizar sorologia para HTLV-1 em pacientes de áreas endêmicas com diagnóstico ou suspeita de AR (EGUCHI *et al.*, 2020).

Os exames laboratoriais que devem ser solicitados em pacientes com infecção pelo HTLV-1 e artralguas persistentes ou artrite incluem testes de fase aguda de inflamação (velocidade de sedimentação de hemácias e proteína C reativa), fator reumatoide (que pode ser positivo ou negativo) e exame radiológico das articulações acometidas. Atualmente, a pesquisa de anticorpos contra peptídeos citrulinados é bastante utilizada no diagnóstico da AR, mas se desconhece sua prevalência na artropatia associada ao HTLV-1. A realização de artrocentese pode ser necessária quando há dúvida diagnóstica.

A avaliação precoce e o seguimento por reumatologista são muito importantes. A necessidade de outros especialistas será avaliada caso a caso. O manejo da artropatia associada ao HTLV-1 segue os princípios da AR (UMEKITA; OKAYAMA, 2020). As medidas não farmacológicas incluem: orientação ao paciente, intervenções psicossociais, repouso, exercício supervisionado, terapia ocupacional e acompanhamento nutricional, além de intervenções para reduzir o risco cardiovascular (por exemplo, interrupção do tabagismo e controle lipídico), triagem e tratamento de osteoporose e imunizações, visando reduzir as complicações infecciosas das terapias imunossupressivas.

O tratamento farmacológico inicial consiste no uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) convencionais (por exemplo, metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida), associadas ou não a doses baixas de corticosteroides. Alguns estudos sugerem a possibilidade de que pacientes com AR e infecção pelo HTLV-1 apresentam maior risco de evoluir com ATLL, principalmente devido à imunossupressão causada pelas DMCD (UMEKITA; OKAYAMA, 2020). Esse fato levanta a questão da possível necessidade de solicitar sorologia para HTLV-1 em pacientes de áreas endêmicas que apresentam AR e que iniciarão tratamento com DMCD. A maioria dos pacientes com artropatia associada ao HTLV-1 responde adequadamente ao uso de medicamentos de primeira linha (EGUCHI *et al.*, 2020; TERADA *et al.*, 2017).

Existe pouca experiência com o uso de DMCD biológicas (por exemplo, anti-TNF, anti-IL-6, anti-CD20) na artropatia associada ao HTLV-1. Contudo, alguns estudos retrospectivos de pacientes com AR e sorologia reagente para HTLV-1 têm mostrado efetividade atenuada das drogas anti-TNF, sugerindo que a infecção pelo HTLV-1 induz maior inflamação, também demonstrada pelos valores mais elevados de proteína C reativa nesses pacientes (SUZUKI *et al.*, 2018). Não se sabe se os pacientes infectados pelo HTLV-1 com AR podem ter maior risco de resistência a alguns dos medicamentos utilizados no tratamento dessa doença autoimune (UMEKITA; OKAYAMA, 2020). Os pacientes que apresentam artropatia associada ao HTLV-1, no contexto de HAM/TSP, costumam evidenciar graus variáveis de melhora após pulsoterapia com metilprednisolona (EGUCHI *et al.*, 2020; TERADA *et al.*, 2017).

11 COINFECÇÕES RELEVANTES COM O HTLV-1/2

Pessoas vivendo com HTLV-1/2 podem apresentar algumas coinfeções com maior frequência que a população geral, seja devido ao compartilhamento de vias de infecção ou como consequência das alterações imunológicas induzidas pela infecção. Além disso, o HTLV-1/2 pode alterar a história natural de algumas infecções virais, achado relativamente frequente em áreas de maior prevalência.

Dentre as coinfeções virais de importância clínica mais frequentemente detectadas, incluem-se as associadas ao HIV-1 e às hepatites pelos vírus B (HBV) e C (HCV) (CAMPOS *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.*, 1994; PEREIRA *et al.*, 2020). Além disso, outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), como a sífilis, parasitoses (*S. stercoralis*), escabiose grave e tuberculose têm sido descritas com maior frequência, ou têm sua história modificada quando acometem indivíduos infectados pelo HTLV-1 (BRITES *et al.*, 2002, 2011; CARNAÚBA; BITTENCOURT; BRITES, 2003; KROLEWIECKI; NUTMAN, 2019; PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997). Portanto, em áreas endêmicas para o HTLV-1, deve-se pensar na possibilidade de coinfeção por esse vírus em pacientes com diagnóstico de infecções associadas aos agentes citados.

Os desfechos clínicos das coinfeções no paciente com HTLV-1 podem variar de acordo com a coinfeção. No caso das infecções virais, sabe-se que os coinfectados HTLV-1/HIV-1 têm maior risco de óbito, tanto adultos como crianças (BRITES *et al.*, 2001; MOTA *et al.*, 2006). Os coinfectados HTLV-1/HIV-1 apresentam contagem de linfócitos T CD4+ mais elevada, embora não exista evidência de que isso signifique benefício clínico (BRITES *et al.*, 2001; SCHECHTER; MOULTON; HARRISON, 1997).

A linfoproliferação induzida pelo HTLV-1 aumenta a contagem de linfócitos T CD4+ no sangue periférico, mas essas células são disfuncionais, e não proporcionam proteção contra as infecções oportunistas, podendo induzir o médico a retardar o início da terapia antirretroviral, por subestimar as alterações imunológicas (BRITES *et al.*, 2001, 2020; SOBESKY *et al.*, 2000). Esse fato poderia explicar o pior prognóstico dos coinfectados HTLV-1/HIV-1, com maior mortalidade em decorrência de infecções oportunistas, visto que indivíduos coinfectados em tratamento estável, com controle da viremia pelo HIV-1, apresentam sobrevida semelhante aos monoinfectados pelo HIV-1 (BRITES *et al.*, 2020). Por outro lado, existem evidências que sugerem maior risco de desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (HAM e ATLL) em pacientes coinfectados pelo HIV-1 (HARRISON; SCHECHTER, 1998; SILVA *et al.*, 2012). Os coinfectados que recebem tratamento com antirretrovirais e que atingem supressão da viremia do HIV-1 apresentam sobrevida similar aos monoinfectados nas mesmas condições; porém, nos coinfectados com carga viral detectável, a sobrevida é significativamente menor (BRITES *et al.*, 2020). Em caso de coinfeção pelo HIV-1, recomenda-se início imediato da terapia antirretroviral, independentemente da contagem de células T CD4+.

De forma contrastante, as evidências sugerem um papel neutro ou mesmo protetor da infecção pelo HTLV-2 em relação à progressão da infecção pelo HIV-1 (BRITES; SAMPALO; OLIVEIRA, 2009).

Quando avaliados os desfechos clínicos associados à coinfeção com o HCV, os dados são conflitantes. Estudos iniciais apontaram para o aumento da carga viral do HCV e menor chance de *clearance* espontâneo desse vírus em coinfectados HTLV-1/

HCV. Contudo, outros trabalhos conduzidos em nosso meio apresentam resultados opostos em pacientes triplamente infectados (HTLV-1/HIV-1/HCV) ao descreverem evidências de potente resposta imune, com maior chance de eliminação espontânea do HCV (ALVES *et al.*, 2018; ASSONE *et al.*, 2018; BAHIA *et al.*, 2011; BOSCHI-PINTO *et al.*, 2000; BRITES *et al.*, 2018; ESPÍNDOLA *et al.*, 2017; LE MARCHAND *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2018; TOKUNAGA *et al.*, 2014). No que diz respeito à coinfeção com hepatite pelo vírus B, os dados são escassos e não permitem uma avaliação adequada dos desfechos (CHENARI *et al.*, 2014; TURPIN *et al.*, 2019).

A estrogiloidíase grave e de difícil controle já é reconhecida como uma condição clínica associada à infecção pelo HTLV-1 (KROLEWIECKI; NUTMAN, 2019). As alterações imunes decorrentes da infecção pelo HTLV-1 reduzem as chances de controle da infestação pelo *S. stercoralis*, que pode assumir forma disseminada, com desfecho potencialmente letal, caso não tratada de modo adequado (MALPICA *et al.*, 2019; SATO; SHIROMA, 1989). Também são descritos quadros recorrentes da doença, cujo controle muitas vezes requer manutenção de terapia supressiva (MACIEL; ESPINHEIRA; BRITES, 1999). Além disso, a escabiose grave, especialmente a forma crostosa ("sarna norueguesa"), é claramente associada à infecção pelo HTLV-1, principalmente em coinfectados também pelo HIV-1 (BRITES *et al.*, 2002; MOLLISON; LO; MARNING, 1993). A abordagem terapêutica nesses pacientes requer o tratamento imediato da coinfeção, sempre que possível, e o monitoramento da infecção pelo HTLV-1.

Alguns estudos realizados no Brasil encontraram uma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e outras IST, com risco seis vezes maior de adquirir uma IST em doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 comparados aos não infectados (MOTA *et al.*, 2006). Também foi encontrada associação entre HTLV-1 e sífilis em um amplo estudo de base populacional realizado em Salvador, Bahia (NUNES *et al.*, 2017). Uma maior prevalência de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido descrita em mulheres infectadas pelo HTLV-1 (LÔPO *et al.*, 2012). Entretanto, não está claro se as mulheres coinfectadas HTLV-1/HPV apresentam maior risco de progressão para neoplasia intraepitelial cervical, pois os resultados dos estudos são conflitantes. Enquanto alguns atribuem maior risco de câncer cervical a mulheres infectadas pelo HTLV-1, comparadas às não infectadas (MIYAZAKI *et al.*, 1991; STRICKLER *et al.*, 1995), outros não encontraram tal associação (CASTLE *et al.*, 2003; GÓNGORA-BIACHI *et al.*, 1997). Assim, recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HTLV-1 façam acompanhamento ginecológico regular anual com triagem para infecção pelo HPV. Adicionalmente, deve-se reforçar o uso de preservativos junto a essa população, uma vez que os indivíduos infectados pelo HTLV-1 relatam uso irregular desse método de proteção (MOTA *et al.*, 2006).

12 ABORDAGENS NÃO MEDICAMENTOSAS DE APOIO AO INFECTADO E AO DOENTE POR HTLV

Entre as PVHTLV no Brasil, as manifestações mais comuns ligadas ao vírus são as neurológicas, representadas principalmente pela HAM. Essas pessoas evoluem com quadros de disfunção neurológica (sensorial e motora) progressiva e lenta, disfunção autonômica, vesical, intestinal e pulmonar, dor, espasticidade muscular, alterações posturais, redução da força muscular e da flexibilidade, além de disfunções psicológicas. Na conjuntura complexa do tratamento dos pacientes com HAM, a fisioterapia e o suporte psicológico são um dos eixos do tratamento não medicamentoso. Tais tratamentos têm repercussão positiva na capacidade de trabalho e inserção social do indivíduo, propiciando mudanças no cotidiano dessas pessoas e suas famílias, além de melhorar a qualidade de vida, principalmente no que se refere à mobilidade funcional, com impacto nos custos de saúde (COUTINHO *et al.*, 2011; GALVÃO-CASTRO *et al.*, 2012; GASCÓN *et al.*, 2011; NORMANDO *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O quadro neurológico nessa população é caracterizado principalmente pelo declínio da mobilidade funcional, com perda de equilíbrio e redução da velocidade de marcha, resultando na ocorrência de quedas (FRANZOI; ARAÚJO, 2005; YAMANO; SATO, 2012). A maioria das pessoas acometidas por HAM evoluem com necessidade de uso de auxílio para marcha, e o tempo médio até a dependência funcional varia de acordo com as características sociodemográficas e clínicas. Tal declínio ocorre em média nos primeiros dez anos do início dos sintomas, sendo que apenas um terço desses indivíduos conseguem andar 500 metros sem auxílio, passando em seguida ao uso de andador e evoluindo para cadeira de rodas (KURODA *et al.*, 1995).

O fisioterapeuta está habilitado a avaliar, identificar e reabilitar os comprometimentos funcionais da doença nos sistemas locomotor, cardiorrespiratório e urinário. Existem várias evidências dos efeitos positivos das intervenções fisioterapêuticas nessa população e, quanto mais precoce o tratamento, mais eficazes serão os resultados. Recomenda-se que o diagnóstico fisioterapêutico seja realizado com fundamento no Conceito de Funcionalidade Internacional (CIF), em consonância com as orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2001. Essa classificação engloba as deficiências das estruturas e funções do corpo, atividade e participação social. Com base nos domínios que abrangem a funcionalidade e incapacidade do indivíduo, o fisioterapeuta poderá eleger os métodos de avaliação a serem utilizados para a construção do diagnóstico fisioterapêutico e monitorização da resposta terapêutica.

Alguns instrumentos e métodos de avaliação já foram aplicados nessa população, com bons resultados. No entanto, é essencial identificar o teste e a escala que melhor representam a condição funcional do indivíduo (SÁ *et al.*, 2015). Na prática clínica, os testes com melhor desempenho são aqueles utilizados para avaliar a mobilidade funcional, o equilíbrio, a velocidade e a resistência da marcha dessa população, tais como o teste de sentar e levantar, conhecido como *Timed Up and Go* – TUG (FONSECA *et al.*, 2018; PODSIADLO; RICHARDSON, 1991), a Escala de Equilíbrio de Berg (FONSECA *et al.*, 2018) e o teste de dez metros, ou 10mTW (ADONIS; TAYLOR, 2016; MARTIN *et al.*, 2010).

Para avaliar o nível de independência funcional do indivíduo, os questionários e as escalas funcionais mais utilizados são a Medida de Independência Funcional (MIF), a Escala de Disfunção Motora de Osame (OMDS), a Escala Expandida de Incapacidade de Kurtzke (EDSS), o Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) e o Índice de Barthel (SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONI-SOHLER, 2011). As alterações posturais são frequentes, pelo que é mandatório incluir uma avaliação da função motora estática e dinâmica (MACÊDO *et al.*, 2013; PATRÍCIO *et al.*, 2017). Devido à espasticidade, esses indivíduos apresentam redução da força muscular, sendo também indicada a mensuração desse marcador funcional. O equipamento mais utilizado na prática clínica é o dinamômetro (SÁ *et al.*, 2015). A dor geralmente é crônica, impactando na mobilidade funcional dessa população (REISS *et al.*, 2014; MACÊDO *et al.*, 2016). O questionário mais recomendado para avaliação da dor é o *Brief Pain Inventory* (MACÊDO *et al.*, 2016). Destaca-se que é imprescindível que a avaliação da dor seja monitorada durante o cuidado desses pacientes.

O tratamento fisioterapêutico dos pacientes com HAM compreende um conjunto de técnicas e manuseios, com o intuito de reabilitar as disfunções cinético-funcionais. Alguns dos pilares que sustentam esse tratamento são terapia manual, exercícios terapêuticos, eletroterapia, termoterapia, fototerapia e hidroterapia (SÁ *et al.*, 2015). Nesse cenário, foi comprovada a eficácia do programa de exercícios domiciliares (PED) no desempenho da marcha e na mobilidade funcional (LIBÓRIO *et al.*, 2019; SANTANA *et al.*, 2020). O PED foi guiado por uma cartilha de orientações e exercícios para as pessoas com HAM (MACÊDO, 2017). O programa de exercícios, baseado no método de Pilates, é capaz de reduzir a dor lombar dos pacientes com HTLV-1, com impacto na qualidade de vida e melhoria da resposta imune (BORGES *et al.*, 2014; KLAUTAU *et al.*, 2020). Um estudo piloto com o programa de fortalecimento muscular revelou possibilidades de contribuição para o ganho da funcionalidade (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2012). Apesar do resultado promissor, faz-se necessário testar outros programas de exercícios de fortalecimento muscular nessa população. Em relação à bexiga neurogênica, a fisioterapia urológica reduz os sintomas ligados a essa condição e aumenta a força da musculatura perineal, com resultados favoráveis nos parâmetros urodinâmicos e na qualidade de vida (ANDRADE *et al.*, 2016), contribuindo, assim, para a inserção social desses indivíduos.

A infecção pelo HTLV-1 é perpassada por questões relativas ao exercício da sexualidade, perdas e morte, o que pode ensejar conflitos e constituir ameaça às crenças e aos valores da pessoa. Com a possibilidade de adoecer e, especialmente, perder suas funções motoras, tendo comprometidas as atividades de vida diária, o indivíduo se sente fragilizado, muitas vezes apresentando dificuldade de resolver sozinho tais conflitos. Esse comprometimento psicoemocional pode resultar em alterações psíquicas, com impacto negativo na qualidade de vida (BOA-SORTE *et al.*, 2015).

Pessoas que vivem com o HTLV-1 podem apresentar distúrbios psiquiátricos/psicológicos, tais como sinais de estresse psíquico, ansiedade, distúrbios do sono e psicossomáticos, desejo de morte, falta de confiança no próprio desempenho e nível elevado de depressão (CARVALHO *et al.*, 2009). Estima-se em torno de 35% a prevalência de depressão em pessoas que vivem com o HTLV-1 em nosso meio (GALVÃO-CASTRO *et al.*, 2012; STUMPF *et al.*, 2008). A depressão, um dos agravos mais impactantes nesse contexto, caracteriza-se por um conjunto de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas que causam prejuízos na área social, familiar e ocupacional da pessoa e nas atividades de sua vida diária. Esse transtorno apresenta índices elevados de recidiva,

sendo que cerca de 80% dos indivíduos que fizeram algum tratamento antidepressivo têm, em média, quatro recaídas no decorrer da vida, fator que impacta negativamente na qualidade de vida de pessoas vivendo com HTLV-1 (BOA-SORTE *et al.*, 2015; GALVÃO-CASTRO *et al.*, 2012); nessa população, foram observadas alterações na realização de atividades da vida diária, no sono e na autopercepção da saúde (COUTINHO *et al.*, 2011).

Portanto, essas pessoas não devem ser cuidadas somente em relação às alterações biológicas que o vírus acarreta, mas também atendidas em relação às repercussões psicossociais associadas a essa infecção. Recomenda-se que todas as PVHTLV sejam avaliadas por um psicólogo. A possibilidade de ser escutado e de expor seus anseios e perspectivas em relação à doença faz com que o paciente se sinta mais seguro e confiante. Sendo assim, é de fundamental importância que a avaliação da depressão, do nível de estresse psíquico e da qualidade de vida seja incluída no protocolo de atenção às PVHTLV.



13 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR HTLV-1/2

13.1 Distribuição geográfica do HTLV-1/2

A infecção por HTLV-1/2 está presente em todo o mundo e se concentra em áreas geográficas contornadas por regiões não endêmicas (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015; GESSAIN; CASSAR, 2012; MUELLER, 1991). Estima-se que existam cerca de dez a 20 milhões de indivíduos infectados pelo HTLV-1 no mundo; porém, esse número não inclui áreas endêmicas sem registro de dados epidemiológicos (THÉ; BOMFORD, 1993; GESSAIN; CASSAR, 2012).

A infecção pelo HTLV-2 é menos prevalente na população geral, estimando-se cerca de 50.000 pessoas infectadas no mundo, com predomínio entre usuários de drogas injetáveis (UDI) nos Estados Unidos, Europa e Ásia, grupos indígenas nativos nas Américas e pigmeus na África Central (BLACK *et al.*, 1996; DUEÑAS-BARAJAS *et al.*, 1992; GESSAIN; CASSAR, 2012; GOUBAU *et al.*, 1993a, 1993b; HENEINE *et al.*, 1991; HJELLE *et al.*, 1993; IGARASHI *et al.*, 1993; ISHAK *et al.*, 1995; MALONEY *et al.*, 1992; MOREIRA *et al.*, 1993; MURPHY *et al.*, 1993; SALEMI *et al.*, 1998; TAYLOR; HERN, 1999; VANDAMME *et al.*, 1998). O continente africano é considerado o reservatório original de ambos os vírus (ISHAK *et al.*, 2020; PAIVA; CASSEB, 2015).

13.2 Transmissão do HTLV-1/2

A infecção por HTLV-1/2 ocorre pela transmissão de linfócitos infectados, presentes em fluidos corpóreos (sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno), os quais podem ser transmitidos por transfusão de sangue e hemocomponentes celulares, transplante de órgãos, uso de drogas injetáveis com compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, relações sexuais desprotegidas e transmissão vertical (mãe para filho). A transmissão vertical pode ocorrer por via placentária, durante o parto e, principalmente, pelo aleitamento materno (BITTENCOURT, 1998; COOK *et al.*, 2016; MENDOZA *et al.*, 2019; GESSAIN; CASSAR, 2012; ISHAK *et al.*, 2001; KINOSHITA *et al.*, 1987; LAIRMORE *et al.*, 2011; MANNS *et al.*, 1992; MANNS; HISADA; LA GRENADÉ, 1999; MORIUCHI; MORIUCHI, 2004).

A carga proviral do HTLV-1 e o tempo de exposição têm relação direta com o aumento do risco de transmissão, especialmente pela via sexual ou aleitamento materno (HISADA *et al.*, 2002; PAIVA; CASSEB, 2014; PAIVA *et al.*, 2018; ROSADAS; TAYLOR, 2019). O risco associado à transfusão de sangue e derivados foi significativamente reduzido com a introdução de triagem sistemática de sangue e órgãos (BRASIL, 1993, 2009) e com a depleção leucocitária de hemocomponentes (HEWITT *et al.*, 2013).

Em comunidades indígenas e outros grupos epidemiologicamente fechados ou semifechados, a transmissão também pode ocorrer por meio de procedimentos como a escarificação da pele ou por autoflagelação (EINSIEDEL *et al.*, 2016; ISHAK *et al.*, 1995; TANG; TAYLOR; DHASMANA, 2019).

13.3 Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil

As informações sobre as taxas de prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil são oriundas de estudos populacionais; porém, a maioria resulta da investigação de populações específicas (doadores de sangue, mulheres grávidas, pacientes com doenças associadas ao HTLV-1/2, parentes de indivíduos infectados, grupos populacionais isolados, UDI e profissionais do sexo). Embora nenhuma dessas populações represente a população geral, a análise agrupada desses dados permitiu o estabelecimento de tendências temporais em resposta às medidas de saúde pública implementadas até o momento (PROIETTI *et al.*, 2005). Entretanto, é importante enfatizar a necessidade da obtenção de informações mais recentes e mais acuradas para adequar e efetivar medidas de saúde pública direcionadas tanto à infecção quanto às manifestações clínicas associadas ao HTLV-1/2 (ISHAK; ISHAK; VALLINOTO, 2020).

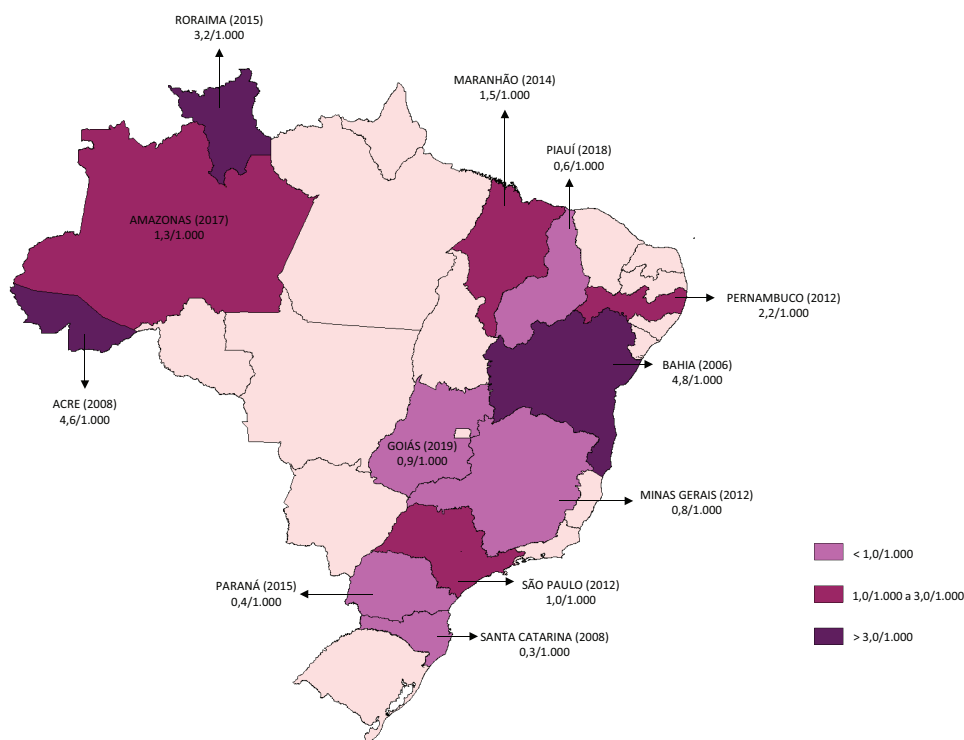
No Brasil, existem cerca de 800.000 pessoas infectadas pelo HTLV-1, o que torna o país uma das maiores áreas endêmicas do vírus e de doenças a ele associadas em todo o mundo (GESSAIN *et al.*, 2015; GESSAIN; CASSAR, 2012). A prevalência da infecção pelo HTLV-1 é maior em mulheres negras/pardas, com menor escolaridade, e aumenta com a idade, o que pode ser explicado pelo incremento da probabilidade de aquisição da infecção ao longo da vida (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2012; MOTA *et al.*, 2006; PROIETTI *et al.*, 2005).

Estudos de prevalência em bancos de sangue com resultados positivos confirmados foram publicados em 12 UF brasileiras (Figura 3). As prevalências variaram entre 0,03% (Santa Catarina) a 0,48% (Bahia), sendo que as taxas mais elevadas foram encontradas nas regiões Norte e Nordeste, enquanto a região Sul apresentou as menores taxas (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2012; MARESCH *et al.*, 2008; MORAIS *et al.*, 2017; MOTA *et al.*, 2006; MIRANDA *et al.*, 2008; PESSONI; AQUINO; ALCÂNTARA, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2018).

Na região Norte, o Amazonas mostrou menor prevalência (PASSOS *et al.*, 2004; MORAIS *et al.*, 2017), enquanto Roraima apresentou prevalência aumentada (CATALAN-SOARES; PROIETTI; PROIETTI *et al.*, 2005; SEMEÃO *et al.*, 2015). Na região Nordeste, na cidade de Salvador, uma prevalência média de 0,48% foi observada entre doadores de sangue de 2000 a 2003 (MOTA *et al.*, 2006). Um estudo realizado no estado da Bahia mostrou casos de HTLV entre grupos de doadores de sangue, mulheres grávidas e indivíduos com sintomas de doenças infecciosas, o que reforça a vulnerabilidade desses indivíduos (PEREIRA *et al.*, 2019). As microrregiões de Barreiras, Salvador e Porto Seguro apresentaram altas taxas de infecção por HTLV-1 e HTLV-2, bem como de coinfeção por HTLV-1/2. O HTLV-1 também foi predominante nas microrregiões de Ilhéus-Itabuna e Itapetinga. Taxas mais elevadas de infecção pelo HTLV-2 foram encontradas nas microrregiões de Livramento do Brumado e Juazeiro. A coinfeção com HTLV-1/2 foi mais prevalente nas microrregiões de Entre Rios e Valença (PEREIRA *et al.*, 2019). Todavia, a prevalência na população geral na cidade de Salvador foi de 1,48% (NUNES *et al.*, 2017), indicando que estudos limitados a doadores de sangue subestimam a real prevalência da infecção na população.

Na região Sudeste, São Paulo apresenta a maior prevalência da infecção pelo HTLV-1, com uma variação de 0,1% nas cidades de São Paulo, Ribeirão Preto, Serrana e Araçatuba a 0,04% em Franca, Olímpia e Bebedouro (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2012; PINTO *et al.*, 2012, 2016). Em Minas Gerais, Belo Horizonte apresenta prevalência de 0,08%, e Uberaba, de 0,02% (LIMA *et al.*, 2010). Na região Sul, as taxas mostraram-se mais baixas entre doadores de sangue nos estados de Curitiba e Paraná (MARESCH *et al.*, 2008; SEMEÃO *et al.*, 2015) (Figura 3).

Figura 3 – Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de Unidades Federativas brasileiras



Fonte: DCCI/SVS/MS.

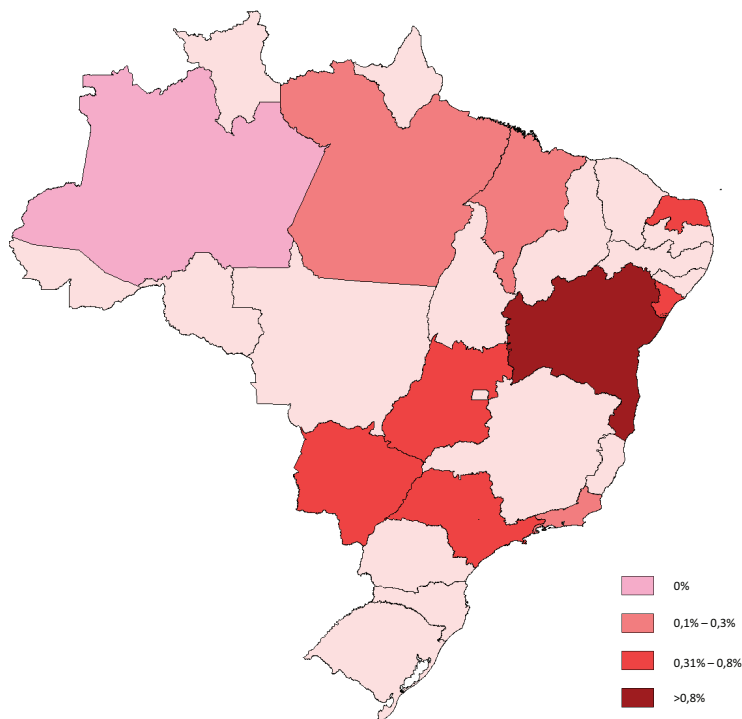
13.4 Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes

A prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes ainda é desconhecida em várias UF brasileiras e, em outras, o número de participantes é limitado e precisa ser atualizado, apesar de indicar tendências. A variação mostrada é de 0 a 1,05% (Tabela 1 e Figura 4).

As regiões Norte e Nordeste apresentam as maiores prevalências em gestantes, sendo do estado da Bahia a taxa mais elevada (1,05%). Na região Sudeste, no estado do Rio de Janeiro, a prevalência alcançou 0,74%. Na região Sul, apenas o estado do Paraná possui dados disponíveis, com prevalência de 0,33%.

As infecções em gestantes são, aparentemente, mais frequentes do que em doadores de sangue (TAYLOR *et al.*, 2001; TAYLOR; HERN, 1999), e a prevenção e controle da infecção por HTLV-1/2 nessa subpopulação é da maior importância para diminuir a frequência da infecção e da doença causada pelo HTLV-1 na população geral. Faz-se necessária a produção de números confiáveis sobre gestantes nas diferentes regiões do país, uma vez que a transmissão mãe/filho é uma das mais importantes vias para a disseminação silenciosa do vírus. A infecção na infância está associada a risco aumentado de desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (BARTHOLOMEW *et al.*, 1998; ROSADAS; TAYLOR, 2019; THE T AND B-CELL MALIGNANCY STUDY GROUP, 1988).

Figura 4 – Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes Unidades Federativas brasileiras



Fonte: DCCI/SVS/MS.

13.5 Infecção por HTLV-1/2 em populações vulneráveis

Os grupos com maior vulnerabilidade para a infecção por HTLV-1/2 incluem usuários de drogas injetáveis (UDI), profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens (HSH), receptores de transfusão sanguínea anterior a 1993 e parcerias sexuais de pessoas vivendo com HTLV-1/2. A transmissão sexual está associada a práticas de sexo desprotegido, tempo de exposição sexual sem proteção, parceria sexual com UDI e presença de outras IST (LA ROSA *et al.*, 2009; MURPHY *et al.*, 1989; PAIVA *et al.*, 2017; ZUNT *et al.*, 2006).

A prevalência da infecção por HTLV-1/2 em grupos específicos, em que a transmissão ocorre principalmente pela via sexual, ainda permanece elevada (Tabela 1) (CAMPOS; GONÇALVES; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2016; CATERINO-DE-ARAÚJO *et al.*, 2015, 2018, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2012a; KOZLOWSKI *et al.*, 2016; MARCON *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2019). Entre HSH, a prevalência da infecção por HTLV-1/2 é de 0,7% em Mato Grosso do Sul (CASTRO *et al.*, 2018) e 1,5% em Campinas, SP (SOARES *et al.*, 2014). Já entre mulheres profissionais do sexo na cidade de São Paulo, a prevalência de infecção foi de 2,8% em estudo realizado no final da década de 1990.

A coinfeção do HTLV-1 com HIV-1, HBV e HCV é frequentemente descrita; entretanto, é importante enfatizar a grande variação observada de acordo com as mudanças comportamentais de risco. Enquanto a coinfeção HTLV-2/HIV-1 ocorria em maior frequência em Belém, em decorrência de contato sexual (VALLINOTO *et al.*, 1998), em Salvador a maior frequência se observava entre os usuários de drogas (BRITES *et al.*, 1997; GALVÃO-CASTRO, 1994).

Recentemente, na região Norte do país, o HTLV-2 passou a ter sua circulação aumentada (2,3%) entre UDI, evidenciando uma mudança comportamental acentuada, com influência na dinâmica de transmissão do HTLV-2 (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2019). Outras cidades brasileiras (Teresina, São Paulo, Goiânia, Tubarão, Recife) mostram frequências elevadas de coinfeção HTLV-1/HTLV-2/HIV-1/HBV/HCV (Tabela 1). É importante ressaltar que, nesses grupos, o curso clínico de ambas as infecções pode ser modificado (ver seção 4.4, Manifestações clínicas e laboratoriais).

Outros grupos nos quais foram observadas elevadas prevalências da infecção por HTLV-1/2 incluem pacientes em hemodiálise em Salvador (2,48%; 15/605) (SANTOS *et al.*, 2017) e imigrantes japoneses (Okinawa) nos estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo (6,5%) (BANDEIRA *et al.*, 2015).

13.6 Infecção por HTLV-1/2 em populações indígenas

Os grupos populacionais indígenas na Amazônia brasileira mantêm a circulação do vírus por meio de transmissão sexual e de mãe para filho. Nesses grupos, ocorre uma forte agregação familiar, envolvendo duas ou três gerações, sendo que mais de 20% das crianças com menos de nove anos são infectadas (ISHAK *et al.*, 1995, 2001). Em áreas urbanas, a infecção em indígenas é mais comum em mulheres (BRAÇO *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2013; HANANIYA *et al.*, 2019; SATAKE; YAMAGUCHI; TADOKORO, 2012); porém, nas comunidades indígenas, não há diferença entre os sexos (BRAÇO *et al.*, 2019; ISHAK *et al.*, 1995; LAIRMORE *et al.*, 1990).

A persistência viral facilita a transmissão por linfócitos infectados presentes no leite materno e contribui para a circulação permanente do HTLV-2. O vírus mantém a alta endemicidade, uma vez que os procedimentos usuais de não amamentação por mães infectadas não são seguidos (ISHAK *et al.*, 2001).

O acúmulo de descrições de doenças associadas ao HTLV-2 nessa população (ARAÚJO; HALL, 2004; HJELLE *et al.*, 1992a; KALYANARAMAN *et al.*, 1982; MAYTAL *et al.*, 1993; PETERS *et al.*, 1999; ROSADAS *et al.*, 2014; ZUCKER-FRANKLIN; HOOPER; EVATT, 1992) indica a necessidade de atenção especial às comunidades indígenas localizadas em áreas de alta endemicidade do vírus na Amazônia brasileira (ISHAK; DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK; VALLINOTO, 2020; PAIVA; CASSEB, 2015). O subtipo molecular HTLV-2c, inicialmente descrito entre comunidades indígenas com prevalências que variam entre 1% e 40% (HALL *et al.*, 1996; ISHAK *et al.*, 1995, 1998), também está presente em áreas urbanas do país (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005; EIRAKU *et al.*, 1996; ISHAK *et al.*, 1995, 1998, 2001; MAGRI *et al.*, 2013; RENNER *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2002).

Tabela 1 – Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes Unidades Federativas brasileiras*

LOCAL	PREVALÊNCIA (%)	N	REFERÊNCIA
Região Norte			
Pará	0,6	324	Guerra <i>et al.</i> , 2018b ^(a)
	0,3	13.382	Sequeira <i>et al.</i> , 2012
Amazonas	0	674	Machado Filho <i>et al.</i> , 2010
Região Nordeste			
Alagoas	0,2	54.813	Moura; Mello; Correia, 2015
Bahia	0,14	692	Boa-Sorte <i>et al.</i> , 2014 ^(b)
	1,05	2.766	Mello <i>et al.</i> , 2014
	0,98	408	Magalhães <i>et al.</i> , 2008
	0,84	6.754	Bittencourt <i>et al.</i> , 2001
	0,88	1.024	Santos <i>et al.</i> , 1995
Maranhão	0,7	713	Mendes <i>et al.</i> , 2020
	0,3	2.044	Souza <i>et al.</i> , 2012
Ceará	0,12	814	Broutet <i>et al.</i> , 1996
Região Centro-Oeste			
Mato Grosso do Sul	0,13	116.689	Dal Fabbro <i>et al.</i> , 2008
	0,1	32.512	Figueiró Filho <i>et al.</i> , 2007
Goiás	0,1	15.485	Oliveira <i>et al.</i> , 2006
Região Sudeste			
Rio de Janeiro	0,74	1.628	Barmpas <i>et al.</i> , 2019
	0,66	1.204	Monteiro <i>et al.</i> , 2014
São Paulo	0,1	913	Olbrich Neto; Meira, 2004
Região Sul			
Paraná	0,31	643	Medeiros <i>et al.</i> , 2018 ^(c)

Fonte: DCCI/SVS/MS.

^(a) Gestantes adolescentes.

^(b) Estudo com amostras de sangue em papel filtro.

^(c) Gestantes de alto risco.

*Foram incluídos apenas estudos com testes confirmatórios para a infecção por HTLV-1/2.

Tabela 2 – Prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em populações vulneráveis a outras infecções de transmissão sanguínea e sexual*

AUTOR/ANO PUBLICAÇÃO	LOCAL DO ESTUDO	TIPO DE COINFEÇÃO	Nº DE INDIVÍDUOS TESTADOS	RESULTADOS
De Oliveira <i>et al.</i> , 2012	Teresina, PI	HIV	805	1,61% HTLV-1/2
				1,12% HTLV-1
				0,5% HTLV-2
Caterino-de-Araújo <i>et al.</i> , 2015	São Paulo, SP	HIV	1.608	3,1% HTLV-1/2
				1,7% HTLV-1
				1,3% HTLV-2
				0,6% HTLV
Kozlowski <i>et al.</i> , 2016	Goiânia, GO	HIV	505	0,79% HTLV-1/2
				0,79% HTLV-1
				0% HTLV-2
Campos <i>et al.</i> , 2017	São Paulo, SP	HIV	1.383	4,2% HTLV-1/2
				2,1% HTLV-1
				1,7% HTLV-2
				0,3% HTLV
Caterino-de-Araújo <i>et al.</i> , 2018	São Paulo, SP	HBV	622	1,3% HTLV-1/2
				0,8% HTLV-1
				0,5% HTLV-2
		HCV	622	5,3% HTLV-1/2
				3,2% HTLV-1
2,1% HTLV-2				
Marcon <i>et al.</i> , 2019	Tubarão, SC	HIV	625	1,1% HTLV-1/2
				0,48% HTLV-1
				0,48% HTLV-2
				0,16% HTLV
Ribeiro <i>et al.</i> , 2019	Recife, PE	HIV	720	1,5% HTLV-1/2
				1,39% HTLV-1
				0,14% HTLV-2
Caterino-de-Araújo <i>et al.</i> , 2020	São Paulo, SP	HBV	1.290	1,9% HTLV-1/2
				0,7% HTLV-1
				1,2% HTLV-2
		HCV	694	4,0% HTLV-1/2
				2,4% HTLV-1
1,6% HTLV-2				

Fonte: DCCI/SVS/MS.

* Estudos de corte transversal.



14 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO POR HTLV-1/2

O diagnóstico sorológico da infecção por HTLV-1/2 baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus, os quais estão presentes em fluidos biológicos e são gerados a partir de uma resposta imunológica direcionada a antígenos virais codificados por genes estruturais e reguladores.

De acordo com seu poder de resolução diagnóstica, os métodos sorológicos podem ser classificados em duas categorias: as reações de triagem e as de confirmação. Os ensaios de triagem rotineiros detectam anticorpos contra o HTLV-1 e o HTLV-2; porém, não apresentam capacidade discriminatória entre essas infecções, fazendo-se necessária a confirmação do resultado por ensaios de alta especificidade, capazes de distinguir a infecção causada pelo HTLV-1 daquela causada pelo HTLV-2. Tal se justifica por ser o HTLV-1 responsável por doenças de elevada morbidade e mortalidade, como a HAM e a ATLL, enquanto o HTLV-2 parece ser menos patogênico.

A sorologia para a infecção por HTLV-1/2 tornou-se obrigatória em bancos de sangue no Brasil em 1993, e em receptores e doadores de órgãos ou tecidos em 2009 (BRASIL, 1993, 2009). Entretanto, nessas populações, os ensaios confirmatórios e discriminatórios da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 não são obrigatórios, embora sejam recomendados. Em 2016, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil decidiu incorporar, no âmbito do SUS, os procedimentos laboratoriais confirmatórios no diagnóstico de pessoas com ATLL associada ao HTLV-1 (BRASIL, 2016a). Contudo, para outras populações, essa medida ainda não ocorreu efetivamente, sendo o procedimento confirmatório realizado em algumas UF com recursos próprios (estaduais e municipais). O quadro a seguir mostra em que populações e situações deve-se realizar o teste para a infecção por HTLV, ressaltando que essa testagem tem impacto na condução clínica do paciente, no bloqueio das vias de transmissão vertical, sexual e sanguínea, no tratamento de comorbidades associadas ao HTLV e no aconselhamento aos infectados, resultando na melhoria de sua qualidade de vida.

Quadro 3 – Indicações para testagem diagnóstica da infecção por HTLV-1/2

Indivíduos com manifestações clínicas compatíveis com as doenças associadas ao HTLV-1, como uveítes, dermatites, bexiga neurogênica, síndrome de Sjögren, sintomas reumatológicos
Diagnóstico diferencial de mielopatias
Doadores de sangue, órgãos ou tecidos e leite humano
Receptores de órgãos ou tecidos
Familiares e parcerias sexuais de pessoas vivendo com HTLV-1/2
Indivíduos com infecções de transmissão sanguínea e sexual
Gestantes
Crianças expostas ao HTLV
Usuários de drogas injetáveis
Casos de exposição ocupacional a sangue ou material biológico, como acidente com material perfurocortante
Pacientes infectados por <i>Strongyloides stercoralis</i>
Pacientes infectados por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Pacientes com leucemia ou linfoma

Fonte: DCCI/SVS/MS.

14.1 Testes de triagem

Atualmente, o principal teste utilizado na triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático (EIA ou ELISA, *enzyme immunoassay* ou *enzyme linked immunosorbent assay*) de terceira geração, no qual antígenos específicos (peptídeos sintéticos e/ou proteínas recombinantes de HTLV-1 e HTLV-2) são adsorvidos a uma placa de poliestireno, onde são incubados com os soros em teste. Os mesmos antígenos marcados com enzimas são empregados como conjugado, configurando o formato sanduíche. Assim, esses antígenos marcados com enzimas (conjugado) irão se ligar aos anticorpos específicos para as proteínas do HTLV, caso estes estejam presentes no soro. O conjugado é responsável pela emissão do sinal colorimétrico que será analisado em um aparelho de espectrofotometria. A reação é definida como positiva por intensidade colorimétrica, medida em densidade ótica (DO), a partir de um valor de corte definido ou *cut-off* (CO). O resultado positivo ("soro reagente") indica a presença de anticorpos contra o HTLV-1/2 e o resultado negativo ("soro não reagente") indica a ausência desses anticorpos. Resultados inconclusivos podem ser indicativos da presença de baixas concentrações de anticorpos, tornando necessária uma investigação complementar.

À semelhança dos EIA, os ensaios de quimioluminescência (CLIA, *chemiluminescent immunoassay*) empregam proteínas recombinantes específicas do envelope de HTLV-1 e HTLV-2 como antígeno e conjugado, adsorvidas a partículas magnéticas. A diferença é que o conjugado é marcado com acridínio. A reação é definida como positiva pela intensidade de emissão de luz, medida em unidades relativas de luz (RLU, *relative light units*), a partir de um valor de corte definido ou CO. Esses testes apresentam alta sensibilidade e têm sido utilizados principalmente em bancos de sangue e laboratórios com alta demanda de exames.

Digno de nota é que os testes sorológicos de triagem atualmente disponíveis no mercado nacional são sensíveis para detectar a quase totalidade dos casos de infecção

por HTLV-1 e HTLV-2, com especificidades variáveis (CAMPOS *et al.*, 2015, 2017; BRITO *et al.*, 2018). A escolha de ensaios de alta especificidade auxilia na diminuição de custos, evitando a compra desnecessária de testes confirmatórios (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2019). A estratégia de pool de soros na triagem também pode ser adotada sem interferir na sensibilidade e especificidade diagnóstica (SILVA; CAMPOS; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2020).

Por outro lado, resultados não reagentes na triagem de rotina e verdadeiramente positivos para HTLV-1/2 ou para parte do genoma (indivíduos *Tax-only*), embora em pequeno número, podem ocorrer quando se utiliza um conjunto de reagentes que contém proteínas recombinantes e/ou peptídeos sintéticos de envelope de HTLV-1/2 (CAMPOS *et al.*, 2017; GALLEGO *et al.*, 2020). A utilização de antígenos quiméricos (também conhecidos como imunorreceptores quiméricos, receptores de células T quiméricos ou receptores de células T artificiais) contendo proteínas recombinantes de um maior número de regiões do genoma proviral [*env* (rgp46), *gag* (p19) e *pX* (*Tax*)] pode aumentar a sensibilidade dos testes de triagem, reduzindo, ainda, resultados falso-positivos pela ausência do antígeno p24 (FRANCO, 2019; MARTINS *et al.*, 2010).

- ✓ A triagem sorológica da infecção por HTLV-1/2 tornou-se obrigatória em bancos de sangue do Brasil em 1993, e em doadores e receptores de órgãos e tecidos em 2009, não sendo obrigatória, porém desejável, a realização de teste confirmatório.
- ✓ Os ensaios de triagem sorológica de terceira geração disponíveis no Brasil são capazes de detectar a quase totalidade dos casos de infecção por HTLV-1/2; porém, sua escolha deve levar em conta a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do teste.
- ✓ A estratégia de uso de pool de soros na triagem de HTLV-1/2 pode ser uma alternativa útil de menor custo para a realização de estudos epidemiológicos e para o diagnóstico, principalmente em regiões e populações de baixa prevalência para essas infecções virais.
- ✓ A utilização de antígeno quimérico pode aumentar a sensibilidade dos testes de triagem e compor um teste rápido de alta sensibilidade e especificidade.
- ✓ A produção de um teste rápido do tipo "*point of care*" para a triagem da infecção por HTLV-1/2, que seja de alta sensibilidade e especificidade, é uma urgência mundial.

14.2 Testes confirmatórios

A confirmação diagnóstica da infecção por HTLV pode ser realizada a partir de diferentes métodos sorológicos, dos quais o mais utilizado é o *Western blotting* (WB). Esse teste permite reconhecer a presença de anticorpos para diferentes antígenos virais, separados por meio de eletroforese, segundo seu peso molecular e carga elétrica, aderidos a tiras de nitrocelulose. No WB são utilizados lisado viral total de HTLV-1 e HTLV-2 (rgp 46-II), além da glicoproteína transmembrana comum a ambos os vírus (GD 21). A identificação dos anticorpos se faz por um ensaio imunoenzimático, revelado pela visualização de bandas correspondentes aos diferentes antígenos virais.

Além do *Western blotting*, existe o imunoensaio de linha (LIA, *line immunoassay*), cujo princípio metodológico é muito semelhante ao do WB, porém com a vantagem de conter apenas peptídeos sintéticos e proteínas recombinantes comuns e específicas ao HTLV-1/2 e um controle interno de reatividade que estabelece o CO para se considerar uma banda como positiva, todos fixados em tiras de nylon. Os resultados são semelhantes aos obtidos pelo WB, com a vantagem de apresentarem uma proporção bem menor de resultados inconclusivos (HTLV não tipados e indeterminados) (CAMPOS *et al.*, 2019; OKUMA *et al.*, 2020).

As principais causas de resultados inconclusivos nos testes sorológicos confirmatórios são: fase de soroconversão; critérios de positividade excessivamente rígidos do fabricante; cepas de HTLV circulantes distintas das usadas na confecção dos testes; presença de partículas virais defectivas; mutações pontuais em regiões promotoras do LTR viral e em regiões que codificam proteínas estruturais e reguladoras, principalmente de envelope viral; baixa carga proviral, sobretudo de HTLV-2; entre outras (CAMPOS *et al.*, 2017, 2020; JACOB *et al.*, 2008, 2009; KURAMITSU *et al.*, 2017; MARTINS *et al.*, 2010; MORIMOTO *et al.*, 2005).

Os quadros e figuras a seguir resumem as proteínas presentes nos ensaios sorológicos confirmatórios de HTLV-1 e HTLV-2, os critérios de interpretação dos resultados e os perfis de bandas obtidos no WB e LIA (Quadros 4 a 6 e Figuras 5 e 6).

Quadro 4 – Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação dos testes de *Western blotting* (WB) e imunoensaio de linha (LIA)

PROTEÍNAS VIRAIS	GENES	CARACTERÍSTICAS
gp46	<i>env</i>	Proteína de superfície do envelope viral
rgp46 (I e II)	<i>env</i>	Proteína recombinante derivada da gp46 (I e II)
gp21/GD21	<i>env</i>	Proteína transmembrana do envelope viral/proteína recombinante da gp21
p24	<i>gag</i>	Proteína do capsídeo viral
p19	<i>gag</i>	Proteína da matriz viral

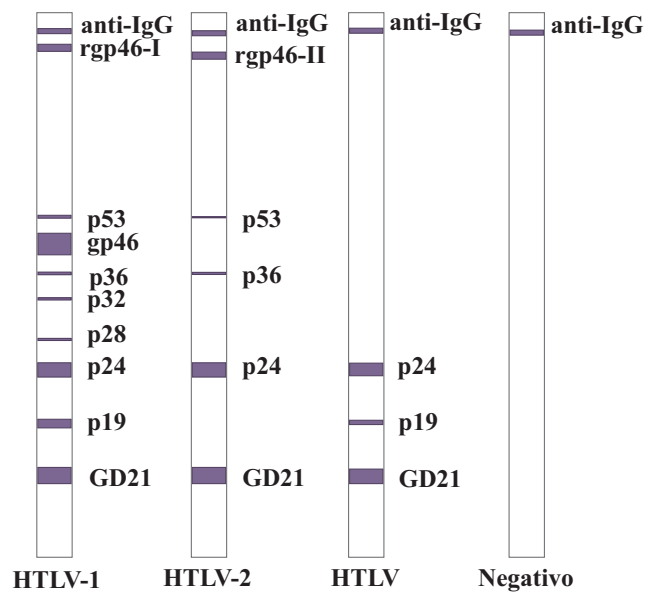
Fonte: DCCI/SVS/MS.

Quadro 5 – Critérios de interpretação do Western blotting (WB) anti-HTLV

RESULTADO	BANDAS ENCONTRADAS
Positivo para HTLV-1	p19 e/ou p24 + GD21+ rgp 46-I
Positivo para HTLV-2	p19 e/ou p24 + GD21+ rgp 46-II
Positivo para HTLV-1 e HTLV-2	p19 e/ou p24 + GD21+ rgp 46-I + rgp 46-II
Positivo para HTLV (não tipado)	p19 e p24 + GD21
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas que não as descritas acima
Negativo	Nenhuma reatividade

Fonte: DCCI/SVS/MS.

Figura 5 – Representação esquemática do perfil de bandas do Western blotting (WB)



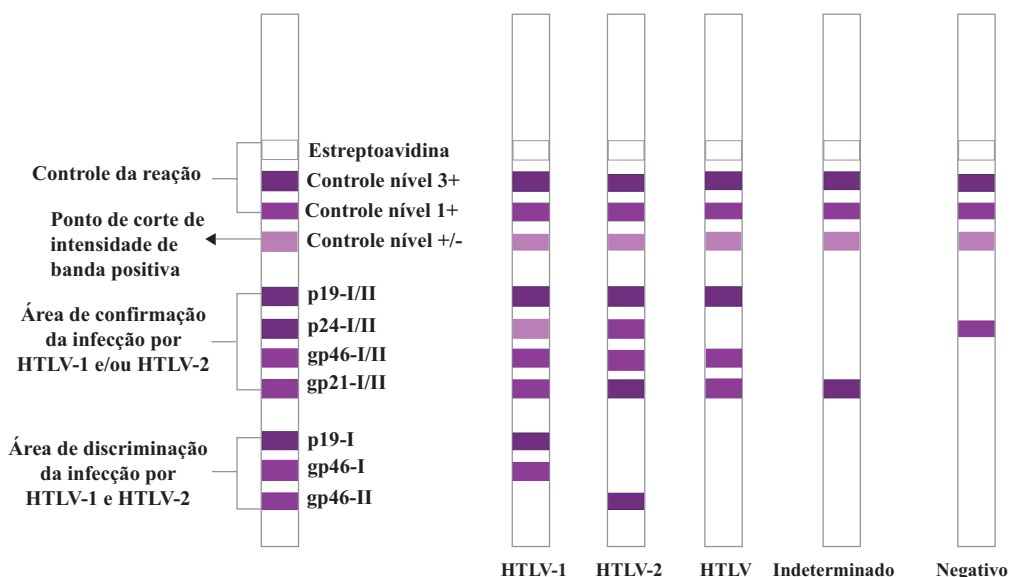
Fonte: DCCI/SVS/MS.

Quadro 6 – Critérios de interpretação do imunoensaio de linha (LIA) anti-HTLV

RESULTADO	BANDAS ENCONTRADAS
Positivo para HTLV-1	gp21-I/II + (p19-I/II e/ou p24-I/II e/ou gp46-I/II) + gp 46-I e/ou p19-I > gp46-II
Positivo para HTLV-2	gp21-I/II + (p19-I/II e/ou p24-I/II e/ou gp46-I/II) + gp 46-II > gp 46-I e/ou p19-I
Positivo para HTLV-1 e HTLV-2	gp21-I/II + (p19-I/II e/ou p24-I/II e/ou gp46-I/II) + gp 46-I e/ou p19-I = gp46-II
Positivo para HTLV (não tipado)	gp21-I/II + (p19-I/II e/ou p24-I/II e/ou gp46-I/II)
Indeterminado	gp21-I/II sozinha ou outras duas bandas confirmatórias diferentes de gp21-I/II (p19-I/II, p24-I/II, gp46-I/II)
Negativo	Nenhuma reatividade ou presença de única banda da etapa confirmatória (p19-I/II, p24-I/II, gp46-I/II)

Fonte: DCCI/SVS/MS.

Figura 6 – Representação esquemática do perfil de bandas do imunoensaio de linha (LIA)



Fonte: DCCI/SVS/MS.

14.3 Diagnóstico molecular

As técnicas de biologia molecular para diagnóstico confirmatório e diferencial da infecção pelos vírus HTLV-1 e HTLV-2 fundamentam-se primariamente na detecção do ácido nucleico viral, na forma de DNA proviral. O HTLV não apresenta viremia plasmática significativa (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro) (DEMONTIS *et al.*, 2015). Essa característica justifica a busca do DNA proviral, obtido de células mononucleares do sangue periférico, o método de escolha mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV. Assim sendo, é necessária a coleta de uma amostra de sangue total, uma vez que o uso de plasma ou soro não é apropriado nessa etapa. A elevada especificidade e sensibilidade da metodologia são decorrentes: (i) do uso de oligonucleotídeos (iniciadores ou *primers*) específicos a uma determinada região genômica do vírus, sendo as regiões *pol* e *pX* as mais adequadas, e (ii) da amplificação exponencial do ácido nucleico, o que permite a detecção do material genômico viral, mesmo presente em pequenas quantidades.

Dentre os métodos baseados na amplificação genômica, destacam-se a PCR, em seus mais variados formatos – *nested* PCR (nPCR), PCR seguida de pesquisa de sítios de restrição enzimática que resultam em fragmentos de diferentes tamanhos (PCR-RFLP, *restriction fragment polymorphism analysis*), PCR em tempo real ou quantitativa (qPCR) – e a técnica de amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*). Todos os ensaios moleculares utilizados no Brasil baseiam-se em tecnologia própria (*in house*). Muitos deles não foram validados, não havendo um consenso sobre qual o de melhor desempenho, principalmente para os HTLV-2 que circulam no país.

O diagnóstico molecular da infecção por HTLV apresenta contribuição nas seguintes situações: (i) na resolução dos padrões indeterminados do WB e LIA, (ii) na discriminação entre as infecções e coinfeção por HTLV-1 e HTLV-2 e (iii) no diagnóstico precoce da transmissão vertical.

Os métodos moleculares, ainda que apresentem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial da infecção por HTLV, estão sujeitos aos fatores enumerados a seguir, os quais podem interferir na resolução da técnica, acarretando erros diagnósticos: (i) iniciadores inadequados; (ii) quantidade e qualidade do DNA-alvo extraído; (iii) ausência de padronização e validação da metodologia; (iv) resultados falso-positivos devidos à contaminação por produto de PCR; (v) presença de inibidores de amplificação na amostra; (vi) presença de partículas virais defectivas; (vii) presença de mutações pontuais em regiões promotoras do LTR viral e em genes que codificam proteínas estruturais e reguladoras; e (viii) baixa carga proviral (CAMPOS *et al.*, 2017; CAMPOS; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2020).

No entanto, os ensaios moleculares levam vantagem em relação aos sorológicos devido ao seu menor custo para os laboratórios que dispõem de insumos e infraestrutura de biologia molecular (CAMPOS *et al.*, 2015; COSTA; MAGRI; CATERINO-DE-ARAÚJO, 2011; GONÇALVES, 2019). São exemplos as qPCR no formato *multiplex* que empregam menor quantidade de amostra biológica e insumos e que detectam em uma única reação HTLV-1 e/ou HTLV-2 e gene endógeno (ANDRADE *et al.*, 2010; GONÇALVES, 2019), e o teste LAMP, que, embora utilize vários iniciadores e dois tubos teste (um para HTLV-1 e outro para HTLV-2), não necessita de equipamentos sofisticados, apenas de banho-maria ou bloco aquecedor (GOMES *et al.*, 2020).

De destaque é o fato de os ensaios de qPCR serem empregados tanto para o diagnóstico como para a determinação de carga proviral de HTLV, importante para o acompanhamento dos pacientes (FURTADO *et al.*, 2012; ROSADAS *et al.*, 2013).

- ✓ Laboratórios de saúde pública de referência **devem** realizar a confirmação da infecção por HTLV-1/2 usando testes **sorológicos e moleculares.**
- ✓ Laboratórios clínicos que não dispõem de infraestrutura para realizar ensaios de biologia molecular podem utilizar o imunoensaio de linha (LIA) como teste confirmatório.
- ✓ A qPCR é utilizada tanto para o diagnóstico como para o monitoramento de carga proviral em pacientes que apresentam sintomas relacionados principalmente à infecção por HTLV-1.
- ✓ Estudos multicêntricos com novos ensaios de triagem e confirmatórios, padronizados em laboratórios de referência (teste rápido e EIA com antígeno quimérico, qPCR *multiplex* e LAMP), poderão auxiliar na escolha dos melhores testes para o diagnóstico da infecção por HTLV-1/2 a serem usados no Brasil.

14.4 Algoritmo para o diagnóstico laboratorial da infecção por HTLV

Com o objetivo de realizar o diagnóstico laboratorial da infecção por HTLV, recomenda-se o cumprimento dos procedimentos sequenciados nas Figuras 7 e 8, que dependem da infraestrutura laboratorial e se constituem na triagem sorológica (Etapa I) e na confirmação da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 por meio da realização de testes sorológicos e/ou moleculares (Etapa II).

Em laboratórios que dispõem de infraestrutura e insumos para realizar os dois ensaios confirmatórios, e visando **melhor custo/benefício, indica-se iniciar com o teste molecular.** Em amostras negativas, prosseguir com o teste sorológico, dando preferência ao LIA (CAMPOS *et al.*, 2015).

Em laboratórios que não dispõem dessa infraestrutura, deve-se proceder ao teste sorológico WB ou LIA, dando preferência ao LIA (CAMPOS *et al.*, 2020; OKUMA *et al.*, 2020) e, nas amostras com padrão inconclusivo (HTLV não tipados ou resultado indeterminado), solicitar nova amostra após três meses, pois pode tratar-se de fase de soroconversão.

Todos os conjuntos de diagnóstico sorológico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no MS.

Etapa I – Triagem sorológica

As amostras não reagentes terão seus resultados definidos como “Amostra negativa” para anticorpos anti-HTLV-1/2; as amostras reagentes ou inconclusivas devem ser submetidas a testes complementares para a definição do diagnóstico laboratorial.

Etapa II – Confirmação sorológica ou molecular

Para a interpretação dos testes sorológicos (WB ou LIA), deverão ser observados os critérios estabelecidos pelos fabricantes, conforme descritos anteriormente, os quais devem constar do laudo do exame.

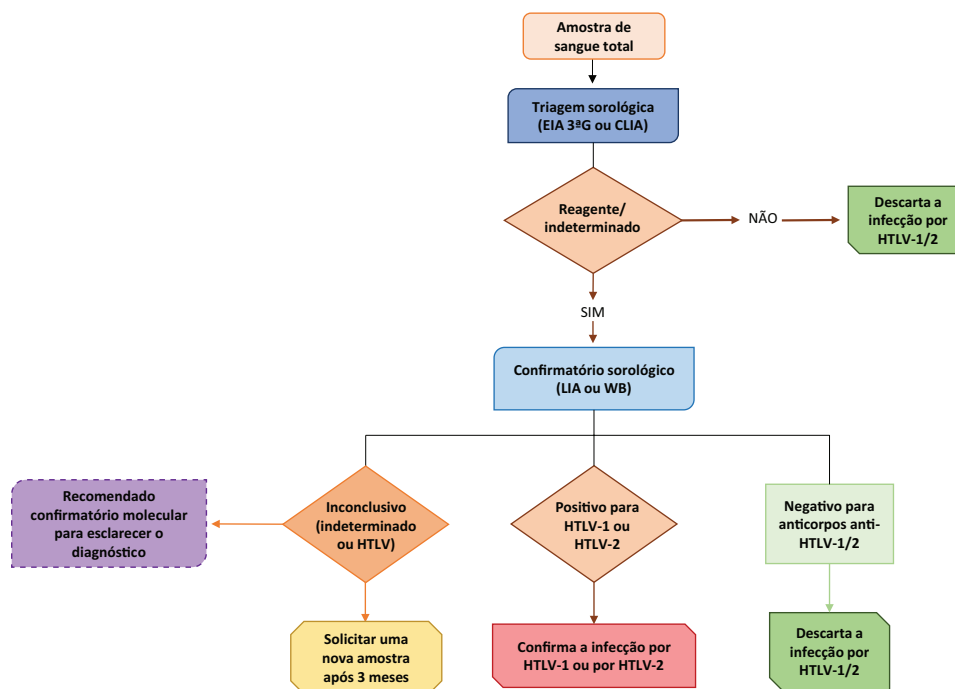
Para os testes moleculares (nPCR, PCR-RFLP, qPCR ou LAMP) os resultados serão: a) "Detectado" (amostras positivas para HTLV-1 e/ou HTLV-2); b) "Não detectado" (amostras negativas ou abaixo do limite de detecção do teste).

Destaca-se que, para gestantes, o fluxograma de diagnóstico laboratorial é o mesmo empregado para a população geral, pois um estudo recente mostrou que a gestação não interfere na detecção de anticorpos anti-HTLV, tampouco na detecção de segmentos do genoma proviral de HTLV-1 (ROSADAS *et al.*, 2019). Mães positivas para a infecção por HTLV devem ser orientadas a não amamentarem seus bebês (BRASIL, 2019b).

Para crianças expostas ao HTLV por transmissão vertical com idade inferior a 18 meses, recomenda-se o teste molecular. Caso este resulte negativo, repetir o exame em mais amostras de sangue. Em crianças com idade superior a 18 meses, seguir o fluxograma da população geral. Essas recomendações se baseiam em estudos que mostraram que a maioria das crianças degradam anticorpos maternos em seis meses, havendo, porém, relatos de soronegativação completa aos 12 meses. Ainda, em crianças não amamentadas, sugeriu-se realizar a sorologia para HTLV aos 15 meses e, nas amamentadas, três meses após o desmame. Já em crianças que se infectaram, o tempo de soroconversão para HTLV variou de seis a 24 meses (ROSADAS; TAYLOR, 2019).

- ✓ O fluxograma para o diagnóstico laboratorial da infecção por HTLV-1/2 em duas etapas, de triagem sorológica e de confirmação sorológica ou molecular, aplica-se à população geral, gestantes e crianças expostas com mais de 18 meses de idade.
- ✓ Em crianças com menos de 18 meses, o diagnóstico deve ser efetuado usando teste molecular em repetidas amostras de sangue.

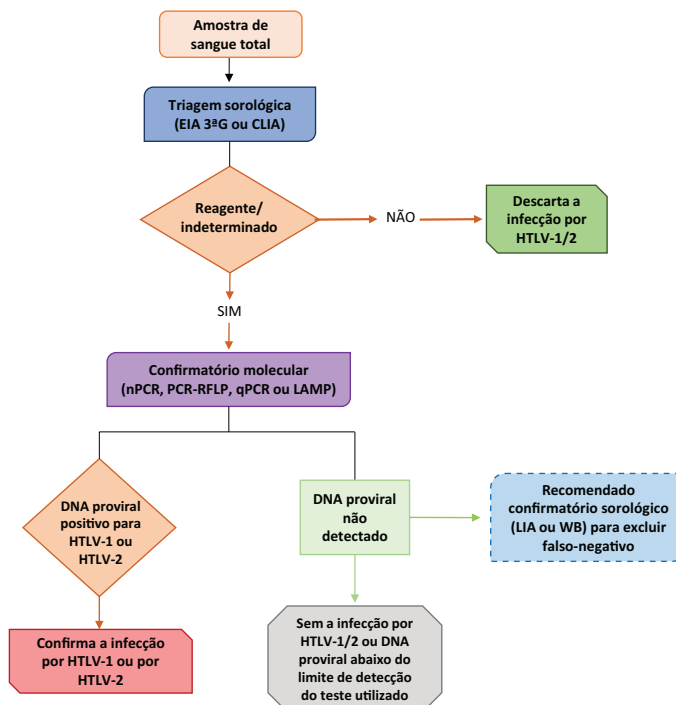
Figura 7 – Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos



Fonte: DCCI/SVS/MS.

Legenda: EIA = ensaio imunoenzimático; CLIA = ensaio de quimioluminescência; LIA = imunoenensaio de linha; WB = *Western blotting*.

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



Fonte: DCCI/SVS/MS.

Legenda: EIA = ensaio imunoenzimático; CLIA = ensaio de quimioluminescência; nPCR = *nested* PCR; RFLP = polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação; qPCR = PCR em tempo real ou quantitativa; LAMP = amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça; LIA = imunoenensaio de linha; WB = *Western blotting*.

15 PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HTLV-1/2

A infecção por HTLV, apesar de descrita há algumas décadas, permanece relativamente desconhecida pela população geral e por profissionais de saúde. Sendo assim, a divulgação de informação sobre esse vírus é uma medida primária a ser considerada no controle do HTLV (HINO, 2011; ZIHLMANN; ALVARENGA; CASSEB, 2012). Ainda não existe vacina e tampouco tratamento curativo para a infecção por HTLV-1/2. Portanto, a prevenção e o controle se dão pelo bloqueio de suas diversas formas de transmissão. Ambos os vírus estão associados a células presentes no sangue, no sêmen, no fluido vaginal e no leite materno. Todo o esforço de prevenção deve ser direcionado à interrupção da transmissão desses fluidos orgânicos. Assim, a prevenção de novas infecções é ponto crucial no controle desse retrovírus.

15.1 Transmissão parenteral

A triagem para o HTLV-1/2 entre doadores de sangue foi implementada em 1993 (BRASIL, 1993) e se constituiu em uma das medidas mais importantes para a redução da transmissão. A infecção por HTLV é critério de exclusão de doador.

A testagem para HTLV-1/2 também é realizada em doadores e receptores de órgãos desde 2009, constituindo igualmente critério definitivo de exclusão (BRASIL, 2009). Tal prática é importante, uma vez que casos de HAM e ATL já foram descritos em pacientes transplantados (COOK *et al.*, 2016; MENDOZA *et al.*, 2019; TAYLOR, 2018). Além disso, sabe-se que o risco de desenvolver HAM é maior em pacientes infectados via transplante (YAMAUCHI; YAMANO; YUZAWA, 2019).

O compartilhamento de material perfurocortante entre usuários de drogas injetáveis é um importante meio de disseminação viral, traduzido pela elevada prevalência da infecção nesse grupo populacional. Sendo assim, torna-se necessária a implementação de estratégias combinadas de prevenção voltadas para essa população, assim como o monitoramento dos acidentes com material perfurocortante em ambientes de saúde (hospitais, clínicas e laboratórios de rotina de diagnóstico e pesquisa). As ações combinadas de redução de danos incluem desde a oferta de insumos de uso individual até intervenções comportamentais e estruturais, almejando à redução do estigma e inequidades e a eliminação de possíveis barreiras de acesso à saúde.

As recomendações para a prevenção da **transmissão parenteral** do HTLV-1/2 são:

- ✓ Triagem de doadores de sangue (BRASIL, 1993).
- ✓ Testagem para HTLV-1/2 em doadores e receptores de órgãos (BRASIL, 2009).
- ✓ Oferta de redução de danos para pessoas que usam drogas injetáveis (BRASIL, 2017).
- ✓ Testagem para HTLV-1/2 em casos de acidente com material perfurocortante envolvendo material biológico.
- ✓ Não compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas por usuários de drogas endovenosas.
- ✓ Aconselhamento aos infectados.
- ✓ Inclusão do HTLV-1/2 em campanhas de divulgação e educação em saúde para a população geral.

15.2 Transmissão sexual

O uso de preservativo é uma estratégia essencial para a prevenção da transmissão sexual do HTLV-1/2 e de outras IST. No entanto, uma estratégia de prevenção combinada, envolvendo ações biomédicas, comportamentais e estruturais, como ocorre no cuidado de outras IST, é determinante para o sucesso da prevenção da transmissão sexual desse vírus (BRASIL, 2017). Entende-se por intervenções estruturais as ações voltadas a fatores socioculturais que irão impactar a vulnerabilidade de indivíduos e grupos sociais específicos.

Após o diagnóstico da infecção por HTLV-1/2, os contatos sexuais devem ser convidados para a testagem laboratorial. Os indivíduos soropositivos serão encaminhados para aconselhamento e seguimento apropriado, visando o esclarecimento sobre a cronicidade da infecção, formas de transmissão e prevenção, parcerias sexuais sorodiferentes – enfatizando o uso de preservativo em todas as relações sexuais – e a importância do seguimento clínico de longo prazo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1993; BRASIL, 2020).

Quando casais sorodiferentes desejarem a concepção, em caso de mulher soropositiva, indica-se o uso de tecnologia leve de reprodução assistida (inseminação doméstica) ou a interrupção do uso de preservativo durante o período fértil. Quando o homem é soropositivo, recomenda-se lavagem do sêmen e inseminação artificial.

Nos serviços de atendimento às pessoas infectadas pelo HIV-1 e outras IST, é importante incluir o rastreamento do HTLV-1/2 na rotina do cuidado.

Em relação aos serviços de reprodução assistida, orienta-se a triagem laboratorial para HTLV-1/2 durante a seleção de doadores e pacientes. A infecção é critério de exclusão definitiva de doadores de gametas, segundo a RDC nº 23, de 2011, da Anvisa (BRASIL, 2011), atualizada pela RDC nº 72, de 30 de maio de 2016 (BRASIL, 2016a).

Recomenda-se, ainda, a inclusão do HTLV-1/2 em campanhas educativas sobre prevenção de IST.

As recomendações para a prevenção da **transmissão sexual** do HTLV-1/2 são:

- ✓ Uso de preservativo em todas as relações sexuais.
- ✓ Triagem para HTLV-1/2 em indivíduos com suspeita ou infecção por IST.
- ✓ Oferta de triagem sorológica para parceiros sexuais de pessoas vivendo com HTLV-1/2.
- ✓ Reprodução assistida para casais sorodiferentes que desejam a concepção.
- ✓ Triagem laboratorial para HTLV-1/2 na seleção de doadores e pacientes para reprodução assistida (BRASIL, 2011).
- ✓ Exclusão de doadores de células e tecidos germinativos com triagem laboratorial reagente para HTLV-1/2 (BRASIL, 2011).
- ✓ Aconselhamento aos infectados.
- ✓ Inclusão do HTLV-1/2 em campanhas de divulgação e educação em saúde e prevenção de IST para a população geral.

15.3 Transmissão de mãe para filho

A testagem sistemática de gestantes no pré-natal é o primeiro passo para a prevenção da transmissão do HTLV-1/2 de mãe para filho. No Japão, o procedimento resultou em redução significativa da transmissão do HTLV (HINO, 2011), em um programa pioneiro de triagem no pré-natal (ITABASHI *et al.*, 2020; NISHIJIMA *et al.*, 2019). Recomenda-se a testagem no primeiro trimestre de gestação, uma vez que é necessária a realização de exame confirmatório em pacientes reagentes no teste de triagem e acolhimento e aconselhamento às gestantes soropositivas antes do parto.

Ainda não está claro se a infecção residual ocorre *in utero* ou durante o parto. Até o momento, não existem informações conclusivas que demonstrem a necessidade de parto cesárea em mulheres vivendo com HTLV-1/2 (ROSADAS; TAYLOR, 2019). No entanto, todo cuidado deve ser tomado para evitar o contato de sangue materno com o sangue fetal durante o nascimento (KASHIWAGI *et al.*, 2004). É necessário conhecer, com segurança, o impacto do HTLV-1/2 nessas duas fases do período gestacional.

A transmissão de mãe para filho ocorre primariamente pelo aleitamento materno. Fatores como elevada carga proviral e tempo de aleitamento influenciam no risco de transmissão do vírus, que pode chegar a mais de 30% quando o aleitamento materno ocorre por um período superior a seis meses (ROSADAS; TAYLOR, 2019). Por outro lado, esse risco é reduzido para 2,5% quando há substituição de leite materno por fórmula láctea infantil (HINO, 2011; URETA-VIDAL *et al.*, 1999), indicando que existem outras formas secundárias de transmissão do HTLV-1/2 de mãe para filho.

O passo prático seguinte é a prevenção da transmissão pelo aleitamento materno. A substituição de leite materno por fórmula infantil já se provou uma medida crucial para reduzir o risco dessa forma de transmissão em outros países (HINO, 2011; URETA-VIDAL *et al.*, 1999). Consequentemente, será possível também a redução das manifestações clínicas que acompanham a transmissão mãe-filho, como a ATL e a dermatite infecciosa, assim como casos de HAM, inclusive em pacientes pediátricos (BITTENCOURT; PRIMO; OLIVEIRA, 2006; VARANDAS *et al.*, 2018; YOSHIDA *et al.*, 1993).

No Brasil, é contraindicado o aleitamento materno por mães vivendo com o HTLV-1/2. Nesses casos, recomenda-se o uso de inibidores de lactação e o provimento de fórmulas lácteas infantis (BRASIL, 2019b, 2020).

A inibição farmacológica da lactação deve ser realizada imediatamente após o parto, utilizando-se cabergolina 1mg, VO, em dose única (dois comprimidos de 0,5mg), administrada antes da alta hospitalar. Essa indicação ocorre pelas vantagens que a cabergolina apresenta em relação a outros medicamentos, tais como efetividade, comodidade posológica e raros efeitos colaterais (gástricos). Diante da ocorrência de lactação rebote, fenômeno pouco comum, pode-se administrar uma nova dose do inibidor (BRASIL, 2019a).

Caso a testagem para HTLV-1/2 não tenha ocorrido durante a gestação, sugere-se a realização do exame no momento do parto. O aleitamento materno pode ser oferecido até a obtenção do resultado do teste, uma vez que o risco de transmissão do HTLV-1/2 é reduzido quando o aleitamento materno ocorre por até três meses. Caso o teste resulte reagente, a amamentação deve ser interrompida imediatamente.

A transmissão de mãe para filho ainda é uma importante forma de manutenção silenciosa do HTLV-1/2 em diversas gerações da mesma família, colaborando para a elevada endemicidade do vírus em diferentes regiões e populações específicas, como determinados grupos indígenas (ALVAREZ *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2013; ISHAK *et al.*, 1995). Assim, a prevenção da transmissão mãe-filho do HTLV-1/2 entre comunidades indígenas isoladas, epidemiologicamente fechadas e semifechadas, precisa ser implementada de modo efetivo junto aos órgãos responsáveis pelo acesso aos serviços de saúde das comunidades.

As recomendações para a prevenção da **transmissão de mãe para filho** do HTLV-1/2 são:

- ✓ Inclusão da testagem para HTLV-1/2 na rotina de exames do pré-natal.
- ✓ Acolhimento e seguimento das gestantes com testagem positiva para HTLV-1/2.
- ✓ Atenção à prevenção da transmissão durante o parto.
- ✓ Contraindicação à amamentação em mães vivendo com HTLV-1/2, sendo recomendado o uso de inibidores de lactação e de fórmulas lácteas.
- ✓ Aconselhamento aos infectados.
- ✓ Inclusão do HTLV-1/2 em campanhas de divulgação e educação em saúde para a população geral.

16 ORGANIZAÇÕES DA SOCIEDADE CIVIL

Para além do debate sobre a transmissão do HTLV no campo biomédico, é essencial que se discutam os contextos sociais desse agravo. Importa analisar o contexto das vulnerabilidades sociais em que se encontram muitas das pessoas infectadas por esses vírus. Tais fatores estruturais, muitas vezes, traduzem-se em barreiras de acesso à prevenção, diagnóstico e tratamento dessa infecção.

O HTLV ainda é uma IST pouco conhecida. Nesse sentido, torna-se estratégica e recomendável a parceria entre os gestores dessa política, no âmbito federal, estadual e municipal, com as Organizações da Sociedade Civil (OSC) que atuam no âmbito das IST e que, ao longo dos anos, têm sido atores fundamentais na resposta da política pública brasileira a esses agravos. As OSC desenvolvem em seus territórios a estratégia de intervenção entre pares e, com isso, auxiliam na disseminação de informações sobre prevenção, diagnóstico e tratamento, atingindo populações que historicamente não têm acesso a informações e serviços de saúde. Dessa forma, contribuem também para o acolhimento e a defesa das garantias de direitos das PVHTLV.

As OSC atuam na distribuição de insumos de prevenção e na orientação à comunidade e população geral, colaborando significativamente para o enfrentamento das barreiras de acesso aos serviços públicos de saúde que ainda se apresentam a determinados segmentos populacionais, assim como para a redução do estigma e discriminação às pessoas infectadas por HTLV.

A sociedade civil organizada, incluindo redes e movimentos sociais, também desempenham um importante papel no controle social das políticas públicas de saúde, atuando tanto em conselhos de saúde e conselhos gestores de Unidades Básicas de Saúde (UBS) quanto na interlocução com os serviços das Redes de Atenção à Saúde (RAS). Em tais atuações, auxiliam na melhoria constante das recomendações para a prevenção da transmissão sexual e vertical da infecção, no complexo âmbito da assistência e no apoio psicossocial à pessoa vivendo com HTLV.



17 ASSISTÊNCIA ÀS PESSOAS VIVENDO COM HTLV-1/2

No Brasil, o rastreamento da infecção por HTLV-1/2 faz parte da rotina dos bancos de sangue desde 1993, e em receptores e doadores de órgãos ou tecidos desde 2009. Para além dessas recomendações, observa-se heterogeneidade na realização da sorologia para triagem em diferentes grupos populacionais e até mesmo nos programas específicos.

Se, por um lado, é difícil identificar áreas endêmicas no país, por outro, inúmeros estudos apontam para a definição de populações vulneráveis. Desse modo, estabelecer recomendações universais para grupos específicos poderia ajudar a compreender a prevalência da doença e sua real magnitude no país.

A atenção à pessoa vivendo com HTLV-1/2 inicia-se com o aconselhamento e testagem e, quando confirmada a infecção, deve-se acompanhar o indivíduo durante muitos anos, adaptando os cuidados ofertados às necessidades de cada momento de sua vida.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como ordenadora local do cuidado, constitui-se como entrada preferencial da pessoa com HTLV-1/2 no sistema de saúde no âmbito do SUS, atuando de modo integrado com serviços especializados, com fluxos de referência e contrarreferência bem definidos.

A triagem sorológica da infecção por HTLV-1/2 necessita fazer parte da rotina dos programas de saúde sexual e reprodutiva, saúde materno-infantil e atendimento de IST, devendo, além disso, ser tema obrigatório em programas de prevenção a essas infecções. Espera-se que os profissionais da APS sejam capazes de realizar o devido aconselhamento ao ofertar a investigação diagnóstica ao usuário do serviço de saúde, nos momentos pré e pós-teste, bem como de identificar precocemente as manifestações das doenças associadas ao HTLV-1/2. É preciso que esses profissionais estejam familiarizados com o fluxograma diagnóstico, assim como o mapeamento dos laboratórios disponíveis para exames confirmatórios. Os serviços da Atenção Primária devem acompanhar as PVHTLV até que estas comecem a apresentar manifestações clínicas e/ou alterações nos exames laboratoriais ou propedêuticos.

Os serviços especializados no tratamento de leucemia e linfomas e no atendimento ao HIV/aids devem incluir o rastreamento do HTLV-1/2 em suas rotinas.

Além disso, os serviços de referência secundária ou de atendimento especializado devem disponibilizar atendimento multidisciplinar, incluindo apoio psicológico e fisioterapia, sendo reservados a pacientes que apresentam manifestações das doenças associadas. O tratamento oportuno pode minimizar ou retardar a progressão da doença.

Referências terciárias também devem ser identificadas na rede de atenção à pessoa vivendo com HTLV-1/2 para as situações de agravamento.

Da mesma forma, é necessário desenvolver abordagens direcionadas para populações específicas, tais como HSH, mulheres profissionais do sexo, UDI, quilombolas e comunidades indígenas.

Nesse sentido, de modo semelhante à estrutura disponível para outros agravos transmissíveis crônicos, será importante definir localmente as linhas de cuidado,

considerando-se as necessidades dos diferentes ciclos de vida das pessoas afetadas por HTLV-1/2. Devem-se identificar adequadamente os pontos de atenção capazes de oferecer atendimento integral e explicitar competências e responsabilidades para cada nível da atenção hierarquizada em saúde no âmbito do SUS.

O caráter crônico da infecção por HTLV-1/2, ainda, impõe o desafio da vinculação das pessoas vivendo com HTLV-1/2 aos cuidados, em especial quando são oligo ou assintomáticas. Por isso, é fundamental que essas pessoas sejam devidamente esclarecidas sobre as possíveis doenças decorrentes da infecção e a importância do acompanhamento clínico.

A familiaridade dos profissionais de saúde do SUS com os princípios de acesso universal e atendimento hierarquizado de infecções crônicas favorece a implantação das recomendações constantes neste Guia.

Na perspectiva do cuidado integral, deve-se reconhecer a necessidade de conduzir, também, a investigação familiar, tanto dos ascendentes como dos descendentes. Orientações sobre prevenção são fundamentais para evitar a transmissão do vírus entre a família e a comunidade. Não se deve limitar o cuidado apenas a quem teve um teste positivo.

Atividades intersetoriais, em especial, serviços de Assistência Social ou de OSC, podem auxiliar no acolhimento das pessoas, minimizar os impactos sociais decorrentes da doença e melhorar a adesão aos cuidados.

17.1 Cuidado integral às pessoas vivendo com HTLV-1/2

A infecção por HTLV é ainda bastante desconhecida entre a maioria da população e, em função disso, muitas são as dúvidas e inquietações das pessoas que se descobrem vivendo com essa condição, geralmente em exames de triagem (candidatos a doação de sangue, por exemplo), mesmo estando totalmente assintomáticas. O modo de aquisição da infecção, o real significado da soropositividade, o risco de adoecimento e de transmissão da infecção às parcerias sexuais e aos familiares, o que fazer após o diagnóstico e onde buscar ajuda, por exemplo, estão entre as principais dúvidas que afligem as PVHTLV.

Impõe-se garantir-lhes amplo acesso a informações cientificamente embasadas e dar-lhes o devido acolhimento no âmbito do SUS, em quaisquer dos níveis hierarquizados de atenção à saúde que o constituem.

O cuidado integral pressupõe oferecer às pessoas infectadas por HTLV oportunidades de escuta atenta e sensível, capaz de acolher as demandas por informação e aconselhamento da população e de lhes poder ofertar possibilidades de intervenção, sejam elas medicamentosas ou não, independentemente do estágio em que se encontrem na história natural da infecção.

17.2 Perspectivas e ações concretas para o bem-estar da pessoa vivendo com HTLV-1/2

No Brasil, assim como em outras partes do mundo, a infecção por HTLV-1/2 já recebeu diversas conotações, como a de doença negligenciada, silenciosa, invisível,

dentre outras, apesar do enorme contingente de PVHTLV, que por vezes sabem de sua condição, outras vezes a desconhecem. Um passo essencial na afirmação da cidadania seria a tomada de decisão para a inclusão definitiva da infecção por HTLV-1/2 e suas doenças associadas no rol dos agravos com acesso a serviços que compõem os diversos níveis de atenção hierarquizada à saúde do SUS, garantindo, assim, o direito de universalidade proposto.

Poder-se-iam elencar inúmeros agravos de importância clínica e epidemiológica com dimensão igual à do HTLV-1/2 no Brasil e no mundo, mas estaríamos executando um exercício de competição sem sentido. Entretanto, é importante mencionar a atenção prestada às pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, por exemplo, uma vez que as duas manifestações são semelhantes, sendo, porém, atendidas de forma não igualitária em nosso país. Curiosamente, para citar outro exemplo, o número estimado de gestantes infectadas pelo HTLV-1 é o dobro de gestantes diagnosticadas com HIV-1 (16.548 vs. 8.600, respectivamente, em 2018) (ROSADAS *et al.*, 2018) e, apenas para lembrar, é bem conhecida também uma atividade comum em nosso país atualmente, que é a testagem rotineira de neonatos para doenças raras (como a fenilcetonúria e fibrose cística), cujo tratamento visa o manejo clínico, o aumento da sobrevida e a qualidade de vida. Os serviços de atendimento clínico e laboratorial, tratamento e prevenção possuem dimensões semelhantes às necessidades dos infectados/doentes por HTLV-1/2, os quais, até o presente, ainda não adquiriram o pleno direito constitucional da cidadania.

Apesar da ausência de ações coordenadas de forma centralizada e distribuídas a todo o país, a escassez de material didático disponível para a população geral e profissionais da saúde tem sido suprida de forma quase anônima, por grupos de acadêmicos, pesquisadores e OSC. Todos realizam um esforço hercúleo, desde a década de 1980, para disseminar a informação de forma científica, técnica e comunitária. O presente Guia almeja suprir a lacuna de orientação aos gestores da área da saúde acerca das necessidades maiores do infectado/doente por HTLV-1/2.

A infecção e as doenças associadas ao HTLV-1/2 não são de notificação compulsória no país e a ausência de um registro da situação real da disseminação desses agentes certamente dificulta o planejamento e a implementação de políticas de saúde pública voltadas ao agravo. A condução de estudos epidemiológicos de coordenação nacional, o desenvolvimento de testes diagnósticos comerciais e a proposição de protocolos clínicos com novas opções terapêuticas são demandas que poderão auxiliar a definição de políticas públicas de prevenção e cuidado e, conseqüentemente, minimizar o sentimento de invisibilidade e exclusão social e o sofrimento das pessoas e famílias afetadas por HTLV-1/2.

O enfrentamento ao HTLV-1/2 deve incorporar a fase atual dos estudos de natureza soropidemiológica, visando a definição de prevalência da infecção, para a criação de um registro obrigatório das infecções antigas e novas por HTLV-1/2 em nosso país. Estima-se que exista um grupo que se aproxima de 2.500.000 pessoas infectadas por esses agentes e que precisam ser integradas como verdadeiros cidadãos do país em que vivem. Entre essas pessoas, incluem-se homens e mulheres vivendo em comunidades urbanas e não urbanas e coletivos especialmente vulneráveis, como gestantes, HSH, mulheres e homens profissionais do sexo, UDI, quilombolas e comunidades indígenas.

O passo seguinte é a criação de um fluxo organizacional, tal como descrito no presente capítulo, para o atendimento a pessoas infectadas e doentes, incluindo os casos com baixa complexidade a serem atendidos em UBS e os que demandam ações para tratamento, reabilitação e obtenção de suporte social em unidades especializadas.

Todas as propostas do presente Guia são factíveis e de fácil aplicação. O Brasil é um dos países que possuem uma rede de assistência variada e bem estabelecida, incluindo desde o atendimento a pessoas com enfermidades diversas, permeando uma rede de atendimento/triagem/acolhimento e acompanhamento de gestantes, até a experiência única de aplicação de imunobiológicos de modo sequencial e em massa, como requerem as vacinas contra a poliomielite, sarampo e hepatite B, dentre outras. A inclusão do HTLV-1/2 nesse sistema complexo, tal como ocorreu nos hemocentros nacionais para a segurança da transfusão de sangue e derivados em nosso país, se mostrará como mais uma pequena adaptação gerencial e financeira em prol de sua população, com grande benefício.

Diversas ações são propostas ao longo deste Guia, sendo relevante reiterá-las:

- Criar centros de atendimento à pessoa com suspeita de estar infectada por HTLV-1/2, oferecendo desde o esclarecimento diagnóstico, o apoio clínico e psicológico e o tratamento de doenças associadas até a reabilitação, quando se fizer necessário;
- Incrementar os serviços já existentes e criar novos serviços nos locais em que se fizerem necessários, e onde já exista pessoal para sua manutenção;
- Participar da reforma dos atuais centros de atendimento para IST, de acordo com a proposta de renovação de ampliação desses centros pelo DCCI/SVS/MS;
- Estabelecer centros de referência local e regional de diagnóstico laboratorial para o HTLV-1/2, aproveitando a Rede de Laboratórios Estaduais (Lacen) e as Redes Nacionais de HIV-1 e HBV, onde exista pessoal habilitado;
- Incentivar a criação de teste rápido de triagem do tipo "*point of care*", capaz de detectar todas as estirpes de HTLV-1/2 que circulam no Brasil;
- Fomentar estudos multicêntricos com metodologias validadas para a uniformização do diagnóstico de HTLV-1/2 em território nacional;
- Tornar obrigatória a triagem para HTLV no pré-natal;
- Manter cursos de treinamento clínico e laboratorial, a exemplo das Redes para HIV-1 e HBV;
- Incluir o HTLV-1/2 nas divulgações oficiais de prevenção de IST de forma impressa e eletrônica (*on-line*);
- Incluir o HTLV-1/2 nas ações de saúde pública voltadas a doenças de grupos vulneráveis e negligenciados, como populações indígenas e UDI;
- Oficializar parcerias do DCCI/SVS/MS com eventos nacionais, como o Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil; ressalte-se que esse é o maior fórum de discussão brasileiro a respeito do assunto e inclui as atualizações de conhecimento acadêmico, a colaboração ativa dos grupos organizados que buscam a divulgação do HTLV-1/2 e a participação dos infectados pelo vírus, a fim de buscar auxílio para o tratamento e a melhoria da qualidade de vida;

- Apoiar, sempre que possível, as iniciativas propostas por instituições e OSC, como a divulgação do Dia Nacional do HTLV e o *World HTLV Day*;
- Ampliar a rede de informação sobre o HTLV-1/2, promovendo a realização e a participação em mesas e conferências de eventos científicos promovidos por outras entidades;
- Estabelecer estratégias para a divulgação dos direitos já estabelecidos para PVHTLV;
- Tornar obrigatória a notificação compulsória da infecção por HTLV-1/2 e seus agravos.

A conjunção de esforços entre o poder público, os profissionais da saúde e a comunidade científica, além da participação ativa da sociedade civil organizada, poderá propiciar condições efetivas para o enfrentamento adequado da infecção por HTLV-1/2 e suas complicações em nosso país.



REFERÊNCIAS

- ADONIS, A.; TAYLOR, G. P. Assessing Walking Ability in People with HTLV-1-Associated Myelopathy Using the 10 Meter Timed Walk and the 6 Minute Walk Test. **PloS One**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. e0157132, 2016.
- AHUJA, J. *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines by human T-cell leukemia virus type-1 Tax protein as determined by multiplexed cytokine protein array analyses of human dendritic cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 201–208, maio 2007.
- ALVAREZ, C. *et al.* Family Aggregation of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Diseases: A Systematic Review. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 7, p. 1674, 28 out. 2016.
- ALVES, F. A. *et al.* Hepatitis C viral load in HCV-monoinfected and HCV/HIV-1-, HCV/HTLV-1/-2-, and HCV/HIV/HTLV-1/-2-co-infected patients from Sao Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 123–128, abr. 2018.
- ANDRADE, R. *et al.* Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 infected subjects without myelopathy. **International Brazilian Journal of Urology**, São Paulo, SP, v. 39, n. 6, p. 861–866, dez. 2013.
- ANDRADE, R. C. P. *et al.* Effects of Physiotherapy in the Treatment of Neurogenic Bladder in Patients Infected with Human T-Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1). **Urology**, [s. l.], v. 89, p. 33–39, mar. 2016.
- ANDRADE, R. G. *et al.* Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 43, n. 2, p. 111–115, abr. 2010.
- ARAUJO, A. C. de *et al.* HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. **European Journal of Epidemiology**, v. 10, n. 2, p. 165–171, abr. 1994.
- ARAUJO, A. *et al.* Management of HAM/TSP. Systematic Review and Consensusbased Recommendations 2019. **Neurology Clinical Practice**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 10.1212/CPJ.0000000000000832, 13 mar. 2020.
- ARAUJO, A. *et al.* Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. **Neurology Clinical Practice**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 49–56, 2021.
- ARAUJO, A. Q. C. *et al.* HTLV-1 and neurological conditions: when to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-1 infection? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, SP, v. 67, n. 1, p. 132–138, mar. 2009.
- ARAUJO, A. Q. C.; SILVA, M. T. T. The HTLV-1 neurological complex. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1068–1076, dez. 2006.
- ARAUJO, A. Q. C.; WEDEMANN, D. HTLV-1 Associated Neurological Complex. What is Hidden below the Water? **AIDS Reviews**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 211–217, 2019.
- ARAUJO, A.; HALL, W. W. Human T-Lymphotropic Virus Type II and Neurological Disease. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 56, p. 10–19, 2004.
- ARAUJO, A.; LIMA, M. A.; SILVA, M. T. T. Human T-lymphotropic virus 1 neurologic disease. **Current Treatment Options in Neurology**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 193–200, maio 2008.

ASSONE, T. *et al.* IL28B gene polymorphism SNP rs8099917 genotype GG is associated with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-1 carriers. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. e3199, set. 2014.

ASSONE, T. *et al.* Genetic Markers of the Host in Persons Living with HTLV-1, HIV and HCV Infections. **Viruses**, [s. l.], v. 8, n. 2, 3 fev. 2016.

ASSONE, T. *et al.* In vitro basal T-cell proliferation among asymptomatic Human T cell Leukemia Virus type 1 patients co-infected with hepatitis C and/or Human Immunodeficiency Virus type 1. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 106–112, abr. 2018.

BAHIA, F. *et al.* The impact of human T-cell lymphotropic virus I infection on clinical and immunologic outcomes in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 57, Suppl 3, p. S202–5207, ago. 2011.

BANDEIRA, L. M. *et al.* High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. e0003691, abr. 2015.

BANGHAM, C. R. M. *et al.* HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 1, p. 15012, 18 jun. 2015.

BARATELLA, M. *et al.* Cytoplasmic Localization of HTLV-1 HBZ Protein: A Biomarker of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. e0005285, 2017.

BARATELLA, M.; FORLANI, G.; ACCOLLA, R. S. HTLV-1 HBZ Viral Protein: A Key Player in HTLV-1 Mediated Diseases. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 8, p. 2615, 2017.

BARMPAS, D.B.S., *et al.* Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. e0007404, 2019.

BARTHOLOMEW, C. *et al.* HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of Human Virology**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 302–305, 1998.

BASTOS, M. de L. *et al.* Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1519–1523, dez. 2009.

BAZARBACHI, A. *et al.* Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 28, n. 27, p. 4177–4183, 20 set. 2010.

BEST, I. *et al.* IFN- γ production in response to Tax 161–233, and frequency of CD4+ Foxp3+ and Lin- HLA-DR high CD123+ cells, discriminate HAM/TSP patients from asymptomatic HTLV-1-carriers in a Peruvian population. **Immunology**, [s. l.], v. 128, n. 1, Pt 2, p. e777–e786, set. 2009.

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

BITTENCOURT, A. L. *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 26, n.5, p. 490–494, 2001.

BITTENCOURT, A. L. *et al.* Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. **European Journal of Dermatology**, v. 15, n. 1, p. 26–30, fev. 2005.

- BITTENCOURT, A. L. *et al.* Adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-I. Clinical and immunopathological aspects of two cases. **European Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 62–66, fev. 2006.
- BITTENCOURT, A. L. *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. **American Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], v. 128, n. 5, p. 875–882, nov. 2007.
- BITTENCOURT, A. L.; OLIVEIRA, M. DE F. P. de. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 49, n. 10, p. 1099–1110, out. 2010.
- BITTENCOURT, A. L.; PRIMO, J.; OLIVEIRA, M. DE F. P. DE. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 411–420, 13 dez. 2006.
- BLACK, F. L. *et al.* Twenty-five years of HTLV type II follow-up with a possible case of tropical spastic paraparesis in the Kayapo, a Brazilian Indian tribe. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 12, n. 17, p. 1623–1627, 20 nov. 1996.
- BOA-SORTE, N. *et al.* Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 618–624, nov./dez. 2014.
- BOA-SORTE, N. *et al.* HAM/TSP and major depression: the role of age. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 314–318, jun. 2015.
- BORGES, J. *et al.* Pilates exercises improve low back pain and quality of life in patients with HTLV-1 virus: a randomized crossover clinical trial. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 68–74, jan. 2014.
- BOSCHI-PINTO, C. *et al.* A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 181, n. 1, p. 35–41, jan. 2000.
- BOXUS, M.; WILLEMS, L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 101, n. 9, p. 1497–1501, 3 nov. 2009.
- BRACO, I. L. J. *et al.* High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 459, 22 maio 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 23, de 27 de maio de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Celulas e Tecidos Germinativos e da outras providencias. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, n. 102, 30 maio 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 72, de 30 de maio de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada RDC no 23, de 27 de maio de 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Celulas e Tecidos Germinativos e da outras providencias. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, n. 62, p. 103, 1 abr. 2016a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria no 721/GM, de 9 de agosto de 1989, que aprova normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e da outras providencias. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 2 dez. 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 30 out. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo de Uso**: Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1. Relatório de Recomendação n. 221. Brasília, DF: Ministério da Saúde, jul. 2016b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_ProtocoloUso_Zidovudina_2016.pdf. Acesso em: 25 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Prevenção Combinada do HIV**: Bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.

BRITES *et al.* Epidemiological Characteristics of HTLV-I and II Co-Infection in Brazilian Subjects Infected by HIV-1. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 42-47, mar. 1997.

BRITES, C. *et al.* Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. **AIDS**, London, England, v. 15, n. 15, p. 2053-2055, 19 out. 2001.

BRITES, C. *et al.* Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. **AIDS**, London, England, v. 16, n. 9, p. 1292-1293, 14 jun. 2002.

BRITES, C. *et al.* Coinfection by HTLV-I/II is associated with an increased risk of strongyloidiasis and delay in starting antiretroviral therapy for AIDS patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 6-11, fev. 2011.

BRITES, C. *et al.* Infection by HTLV-1 is Associated With High Levels of Proinflammatory Cytokines in HIV-HCV-Coinfected Patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 230-234, 2018.

BRITES, C. *et al.* Early and Successful Combination Antiretroviral Therapy Normalizes Survival Time in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 196-200, 24 jun. 2020.

BRITES, C.; SAMPALO, J.; OLIVEIRA, A. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. **AIDS Reviews**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 8-16, mar. 2009.

BRITO, V. da S. *et al.* Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 56, n. 12, 2018.

BRITO-MELO, G. E. A. *et al.* IL-10 produced by CD4+ and CD8+ T cells emerge as a putative immunoregulatory mechanism to counterbalance the monocyte-derived TNF- α and guarantee asymptomatic clinical status during chronic HTLV-I infection. **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 147, n. 1, p. 35–44, jan. 2007.

BRONISCHER, A. *et al.* An adolescent with HTLV-I-associated adult T cell leukemia treated with interferon- α and zidovudine. **Leukemia**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 1244–1248, jul. 1996.

BROUTET *et al.* Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993–1994. **International Journal of STD and AIDS**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 365–369, ago./set. 1996.

CALATTINI, S. *et al.* Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, [s. l.], v. 2, p. 30, 9 maio 2005.

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

CAMPOS, K. R. *et al.* Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 297–305, jun. 2017.

CAMPOS, K. R. *et al.* Line Immunoassay for Confirmation and Discrimination of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infections in Inconclusive Western Blot Serum Samples from Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 1, 2019.

CAMPOS, K. R. *et al.* The reasons to include the serology of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in the clinical follow-up of patients with viral hepatitis B and C in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. e0008245, 2020.

CAMPOS, K. R.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Provirus mutations of human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in HIV-1 coinfecting individuals. **mSphere**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. e00923–20, 2020.

CAMPOS, K. R.; GONCALVES, M. G.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Short Communication: Failures in Detecting HTLV-1 and HTLV-2 in Patients Infected with HIV-1. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 382–385, 2016.

CAO, S. *et al.* Analysis of human T-cell leukemia virus type 1 particles by using cryoelectron tomography. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 2430–2435, fev. 2015.

CARNAUBA, D.; BITTENCOURT, A.; BRITES, C. Atypical presentation of syphilis in an HTLV-I infected patient. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 273–277, ago. 2003.

CARNEIRO-PROIETTI, A. *et al.* Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007–2009. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 1265–1272, 2012.

CARVALHO, A. G. J. DE *et al.* Frequency of mental disturbances in HTLV-1 patients in the state of Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 5–8, fev. 2009.

- CARVALHO, E. M. *et al.* Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** (1999), [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–6, 1 maio 2001.
- CASTLE, P. E. *et al.* *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex virus 2, and human T-cell lymphotropic virus type 1 are not associated with grade of cervical neoplasia in Jamaican colposcopy patients. **Sexually Transmitted Diseases**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 575–580, jul. 2003.
- CASTRO, L. S. *et al.* Human T cell lymphotropic virus type 1 infection among men who have sex with men in Central Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 472–476, nov. 2018.
- CASTRO, N. M. *et al.* Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. **Urology**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 813–818, maio 2007.
- CASTRO-COSTA, C. M. de *et al.* Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 931–935, out. 2006.
- CATALAN-SOARES, B. *et al.* HTLV-2 Horizontal and Vertical Transmission in a Family from a Brazilian Urban Area: Seroepidemiological, Clinical and Molecular Study. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 521–526, 2005.
- CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, A. C.; PROIETTI, F. 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**, Rio de Janeiro, RJ, v. 21, n. 3, p. 926–931, 2005.
- CATERINO-DE-ARAUJO, A. *et al.* Short Communication: Current Prevalence and Risk Factors Associated with Human T Lymphotropic Virus Type 1 and Human T Lymphotropic Virus Type 2 Infections Among HIV/AIDS Patients in Sao Paulo, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 543–9, maio 2015.
- CATERINO-DE-ARAUJO, A. *et al.* Making the invisible visible: Searching for human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in Brazilian patients with viral hepatitis B and C. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 113, n. 2, p.130–134, 2018.
- CATERINO-DE-ARAUJO, A. *et al.* Surveillance of human retroviruses in blood samples from patients with hepatitis B and C in Sao Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 53, p. e20190378, 2020.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus, Types I and II. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 42, n. RR-9, p. 1–13, 1993.
- CHAMPS, A. P. S. *et al.* HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 43, n. 6, p. 668–672, dez. 2010.
- CHENARI, M. *et al.* Characterization of overt and occult hepatitis B virus infection among HTLV-1 positive healthy carriers in the Northeast of Iran; An HTLV-I endemic area. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 86, n. 11, p. 1861–1867, nov. 2014.
- CIMINALE, V. *et al.* HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 5, 29 jul. 2014.
- COOK, L. B. *et al.* Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 677–687, 10 mar. 2019.

COOK, L. B. M. *et al.* Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. **Retrovirology**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 3, 8 jan. 2016.

COSKUN, A. K.; SUTTON, R. E. Expression of glucose transporter 1 confers susceptibility to human T-cell leukemia virus envelope-mediated fusion. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 79, n. 7, p. 4150–4158, abr. 2005.

COSTA, C. A. da *et al.* Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e2272, 13 jun. 2013.

COSTA, E. A. S.; MAGRI, M. C.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from Sao Paulo, Brazil. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 173, n. 2, p. 280–286, maio 2011.

COUTINHO, I. DE J. *et al.* Impact of HTLV-associated myelopathy/T tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) on activities of daily living (ADL) in HTLV-1 infected patients. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, SP, v. 18, n. 1, 2011.

DAL FABRO, M. M. F. J. *et al.* Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 41, n. 2, p. 148–151, mar./abr. 2008.

DAHMOUSH, L. *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma: a cytopathologic, immunocytochemical, and flow cytometric study. **Cancer**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 110–116, 25 abr. 2002.

DEMONTIS, M. A. *et al.* HTLV-1 viral RNA is detected rarely in plasma of HTLV-1 infected subjects. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 87, n. 12, p. 2130–4, dez. 2015.

DIAS, A. R. N. *et al.* Human T Lymphotropic Virus and Pulmonary Diseases. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, p. 1879, 2018.

DUENAS-BARAJAS, E. *et al.* Coexistence of human T-lymphotropic virus types I and II among the Wayuu Indians from the Guajira Region of Colombia. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. 1851–1855, nov. 1992.

DUONG, Y. T. *et al.* Short communication: Absence of evidence of HTLV-3 and HTLV-4 in patients with large granular lymphocyte (LGL) leukemia. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 1503–1505, dez. 2008.

EGUCHI, K. *et al.* Clinical features and human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) proviral load in HTLV-1-positive patients with rheumatoid arthritis: Baseline data in a single center cohort study. **Modern Rheumatology**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 471–480, maio 2020.

EINSIEDEL, L. *et al.* Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: Epidemiological insights from a hospital-based cohort study. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1–11, 2016.

EIRAKU, N. *et al.* Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 1481–92, mar. 1996.

ENDO, K.; TSUKAMOTO, T. Experimental bystander encephalitis induced by immunization with HTLV-I-producing T cells in mice. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s.l.], v. 96, n. 2, p. 106–113, ago. 1997.

ENOSE-AKAHATA, Y.; JACOBSON, S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 35, 29 nov. 2019.

ESPINDOLA, O. M. *et al.* High IFN- γ /IL-10 expression ratio and increased frequency of persistent human T-cell lymphotropic virus type 1-infected clones are associated with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis development. **Intervirology**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 106–114, 2015.

ESPINDOLA, O. M. *et al.* Hepatitis C virus and human T-cell lymphotropic virus type 1 co-infection: impact on liver disease, virological markers, and neurological outcomes. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 57, p. 116–122, abr. 2017.

ETOH, K. *et al.* Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type 1-infected cells in vivo. **Cancer Research**, [s. l.], v. 57, n. 21, p. 4862–4867, 1 nov. 1997.

FACCHINETTI, L. D. *et al.* Home-based exercise program in TSP/HAM individuals: a feasibility and effectiveness study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, SP, v. 75, n. 4, p. 221–227, abr. 2017.

FARRE, L. *et al.* Early sequential development of infective dermatitis, human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, and adult T cell leukemia/lymphoma. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 440–442, 1 fev. 2008.

FIGUEIRO-FILHO, E. A. *et al.* Frequencia das infeções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 40, n. 2, p. 181–187, mar./abr. 2007.

FIGUEIREDO NETO, I. *et al.* Fortalecimento muscular em pacientes com HTLV-1 e sua influência no desempenho funcional: um estudo piloto. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, BA, v. 2, n. 2, 2012.

FOCHI, S. *et al.* NF- κ B and MicroRNA Deregulation Mediated by HTLV-1 Tax and HBZ. **Pathogens**, Basel, Switzerland, v. 8, n. 4, 10 dez. 2019.

FOGARTY, K. H. *et al.* New insights into HTLV-1 particle structure, assembly, and Gag-Gag interactions in living cells. **Viruses**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 770–793, 2011.

FONSECA, E. P. da *et al.* Balance, functional mobility, and fall occurrence in patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a cross-sectional study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 51, n. 2, p. 162–167, abr. 2018.

FORRESTER, J. V. Uveitis: pathogenesis. **Lancet**, London, England, v. 338, n. 8781, p. 1498–1501, 14 dez. 1991.

FRANCO, G. **Desenvolvimento e avaliação de desempenho de um teste diagnóstico sorológico para a detecção da infecção pelos vírus HTLV-1 e HTLV-2**. 2019. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2019.

FRANZOI, A. C.; ARAUJO, A. Q. C. Disability profile of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM). **Spinal Cord**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 236–240, abr. 2005.

FUJI, S.; SHINDO, T. Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Stem Cell Investigation**, [s. l.], v. 3, p. 70, 2016.

FURTADO, M. DOS S. B. S. *et al.* Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 84, n. 4, p. 664–671, abr. 2012.

FURUYA, T. *et al.* HTLV-I-associated myelopathy associated with multi-organ inflammatory disease: a case report. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 157, n. 1, p. 109–112, 15 abr. 1998.

GALLEGO, S. *et al.* First Description of Seronegative HTLV-1 Carriers in Argentina. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 102, n. 4, p. 889–895, 2020.

GALVAO-CASTRO, A. V. *et al.* Impact of depression on quality of life in people living with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. **Quality of Life Research**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1545–1550, nov. 2012.

GALVAO-CASTRO, B. Investigação laboratorial da infecção pelo HTLV-I/II e frequência da confec o com o HIV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 27, p. 472–477, 1994.

GASCON, M. R. P. *et al.* Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 578–582, dez. 2011.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection**. Technical Report. Stockholm: ECDC, 2015.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 3, p. 388, 2012.

GOMES, Y. *et al.* Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Rapid and Accurate Confirmatory Diagnosis of HTLV-1/2 Infection. **Viruses**, [s. l.], v. 12, n. 9, 2020.

GONCALVES, D. U. *et al.* HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. **Inflammation & Allergy Drug Targets**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 98–107, jun. 2008.

GONCALVES, M. G. **Padroniza o e valida o da PCR em tempo real para a detec o rápida e quantifica o de carga proviral de HTLV-1 e HTLV-2**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-gradua o em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2019.

GONGORA-BIACHI, R. A. *et al.* Infection with HTLV virus type I-II in patients with cervicouterine cancer in the Yucatan peninsula, Mexico. **Ginecologia Y Obstetricia de México**, [s. l.], v. 65, p. 141–144, abr. 1997.

GOON, P. K. C. *et al.* High circulating frequencies of tumor necrosis factor alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 77, n. 17, p. 9716–9722, set. 2003.

GOUBAU, P. *et al.* Detection of HTLV-I and HTLV-II infection in Africans using typespecific envelope peptides. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 28–32, jan. 1993a.

GOUBAU, P. *et al.* HTLV-II seroprevalence in pygmies across Africa since 1970. **AIDS research and Human Retroviruses**, v. 9, n. 8, p. 709–713, ago. 1993b.

GRASSI, M. F. R. *et al.* Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 83, n. 7, p. 1269–1274, jul. 2011.

GRASSI, M. F. R. *et al.* Tuberculosis incidence in a cohort of individuals infected with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, p. 491, 2016.

- GUERRA, M. *et al.* Local and systemic production of proinflammatory chemokines in the pathogenesis of HAM/TSP. **Cellular Immunology**, [s. l.], v. 334, p. 70–77, 2018a.
- GUERRA, A. B. *et al.* Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belem, Para, Northern Brazil. **BMC Pregnancy Childbirth**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 169, maio 2018b.
- HALL, W. W. *et al.* Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [s. l.], v. 13, Suppl. 1, p. S204–5214, 1996.
- HANANIYA, H. S. *et al.* Prevalence of human T-cell lymphotropic virus and the sociodemographic and risk factors associated with the infection among post-natal clinics women in Zaria, Nigeria. **Journal of Immunoassay & Immunochemistry**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 485–494, 2019.
- HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? **AIDS Patient Care and STDs**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 619–623, ago. 1998.
- HARROD, R. Silencers of HTLV-1 and HTLV-2: the pX-encoded latency-maintenance factors. **Retrovirology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 25, 6 set. 2019.
- 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, p. e0006967, 2019.
- HENEINE, W. *et al.* HTLV-II endemicity among Guaymi Indians in Panama. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 324, n. 8, p. 565, 21 fev. 1991.
- HERMINE, O. *et al.* Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 332, n. 26, p. 1749–1751, 29 jun. 1995.
- HEWITT, P. E. *et al.* Human T-lymphotropic virus lookback in NHS Blood and Transplant (England) reveals the efficacy of leukoreduction. **Transfusion**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 2168–2175, 2013.
- HINO, S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. **Proceedings of the Japan Academy**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 152–166, 2011.
- HISADA, M. *et al.* Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 12, p. 1551–1557, 15 jun. 2002.
- HISHIZAWA, M. *et al.* Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. **Blood**, [s. l.], v. 116, n. 8, p. 1369–1376, 26 ago. 2010.
- HJELLE, B. *et al.* Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. **Lancet**, [s. l.], v. 339, n. 8794, p. 645–646, 14 mar. 1992.
- HJELLE, B. *et al.* Endemic human T cell leukemia virus type II infection in southwestern US Indians involves two prototype variants of virus. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 168, n. 3, p. 737–740, set. 1993.
- HOLLSBERG, P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. **Acta Neurologica Scandinavica Supplementum**, [s. l.], v. 169, p. 86–93, 1997.

HONARBAKHSI, S.; TAYLOR, G. P. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, p. 258, 6 jul. 2015.

IGARASHI, T. *et al.* Isolation and genomic analysis of human T lymphotropic virus type II from Ghana. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1039–1042, out. 1993.

IJICHI, S.; OSAME, M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. **Internal Medicine**, Tokyo, Japan, v. 34, n. 8, p. 713–721, ago. 1995.

IMAIZUMI, Y. *et al.* Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. **Cancer Science**, [s. l.], 25 set. 2020.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). **Taxonomy History** [online]. [S. l.]: ICTV, [2021]. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=19911434&src=NCBI&ictv_id=19911434. Acesso em: 3 out. 2020.

ISHAK, R. *et al.* Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 813–821, jul. 1995.

ISHAK, R. *et al.* Detection of HTLV-IIa blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belem, PA). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 31, n. 2, p. 193–197, 1998.

ISHAK, R. *et al.* Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 34, n. 6, p. 519–525, 2001.

ISHAK, R. *et al.* HTLV in South America: origins of a silent ancient human infection. **Virus Evolution**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. veaa053, 24 jul. 2020.

ISHAK, R.; ISHAK, M. de O. G.; VALLINOTO, A. C. R. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. **Retrovirology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 4, 2020.

ITABASHI, K. *et al.* A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, 9 abr. 2020.

IWANAGA, M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 1124, 2020.

JACOB, F. *et al.* Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in Sao Paulo, Brazil. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 149–155, jun. 2008.

JACOB, F. *et al.* 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 Sao Paulo, Brazil. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 159, n. 2, p. 288–290, ago. 2009.

JANAHU, L. T. A. *et al.* CD49d Is Upregulated in Circulating T Lymphocytes from HTLV-1-Infected Patients. **Neuroimmunomodulation**, [s. l.], p. 1–9, 5 ago. 2020.

KALYANARAMAN, V. S. *et al.* A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, New York, N.Y., v. 218, n. 4572, p. 571–573, 5 nov. 1982.

KAMI, M. *et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 120, n. 2, p. 304–309, jan. 2003.

- KAMOI, K.; MOCHIZUKI, M. HTLV-1 uveitis. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 270, jul. 2012a.
- KAMOI, K.; MOCHIZUKI, M. HTLV infection and the eye. **Current Opinion in Ophthalmology Dermatology**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 557–561, nov. 2012b.
- KASHIWAGI, K. *et al.* A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 158–163, 2004.
- KATAOKA, K. *et al.* Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 47, n. 11, p. 1304–1315, nov. 2015.
- KHAN, Z. M.; SEBENIK, M.; ZUCKER-FRANKLIN, D. Localization of human T-cell lymphotropic virus-1 tax proviral sequences in skin biopsies of patients with mycosis fungoides by in situ polymerase chain reaction. **The Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 106, n. 4, p. 667–672, abr. 1996.
- KINOSADA, H. *et al.* HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. **PLoS Pathogens**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. e1006120, jan. 2017.
- KINOSHITA, K. *et al.* Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. **Japanese Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 78, n. 7, p. 674–680, jul. 1987.
- KLAUTAU, A. V. *et al.* Pilates exercise improves the clinical and immunological profiles of patients with human T-cell lymphotropic virus 1 associated myelopathy: A pilot study. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 1–8, jul. 2020.
- KOYANAGI, Y. *et al.* In vivo infection of human T-cell leukemia virus type I in non-T cells. **Virology**, [s. l.], v. 196, n. 1, p. 25–33, set. 1993.
- KOZLOWSKI, A. G. *et al.* Prevalence and genetic characterisation of HTLV-1 and 2 dual infections in patients with pulmonary tuberculosis in Central-West Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 109, n. 1, p. 118–121, fev. 2014.
- KOZLOWSKI, A. G. *et al.* Seroprevalence of HTLV in a Population of HIV1-Infected Patients in Midwestern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, SP, v. 58, n. 1, p. 80, 2016.
- KROLEWIECKI, A.; NUTMAN, T. B. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 135–151, 2019.
- KUBOTA, R. *et al.* Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, [s. l.], v. 101, n. 8, p. 3074–3081, 15 abr. 2003.
- KURAMITSU, M. *et al.* Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 55, n. 9, p. 2838–2849, 2017.
- KURODA, Y. *et al.* A follow-up study on spastic paraparesis in Japanese HAM/TSP. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 132, n. 2, p. 174–176, out. 1995.
- LA ROSA, A. M. *et al.* Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 112–117, 1 jul. 2009.
- LA GRENADE, L. *et al.* Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-infection. **Lancet**, London, England, v. 336, n. 8727, p. 1345–1347, 1 dez. 1990.

LA GRENADE, L. Manifestacoes dermatologicas do HTLV-1. In: CARNEIRO-PROIETTI, B. F. (ed.). **HTLV-I/HTLV-II**. 1. ed. Belo Horizonte: Fundacao Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000.

LAIRMORE, M. D. *et al.* Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panama. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 87, n. 22, p. 8840–8844, nov. 1990.

LAIRMORE, M. D. *et al.* Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread. **Viruses**, [s. l.], v. 3, n. 7, p. 1131–1165, 2011.

LE MARCHAND, C. *et al.* Hepatitis C virus infection and spontaneous clearance in HTLV-1 and HIV co-infected patients in Salvador, Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 486–491, out. 2015.

LEE, S. M. *et al.* HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 296, p. 125–136, 2005.

LEITE, A. C. C. *et al.* Neurological manifestations in HTLV-I-infected blood donors. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 214, n. 1–2, p. 49–56, 15 out. 2003.

LEVIN, M. C.; JACOBSON, S. Cellular and humoral immune responses associated with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 835, p. 142–152, 19 dez. 1997.

LEZIN, A. *et al.* Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 191, n. 11, p. 1830–1834, 1 jun. 2005.

LIBORIO, A. M. L. *et al.* Programas de exercícos domiciliares para incapacidades da atividade de caminhar causadas por distúrbios neurológicos: Revisão sistemática com metanálise. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, BA, v. 9, n. 4, p. 539–555, 29 nov. 2019.

LIMA, G. M. de *et al.* Declínio da prevalencia do HTLV-1/2 em doadores de sangue do Hemocentro Regional da Cidade de Uberaba, Estado de Minas Gerais, 1995 a 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 43, n. 4, p. 421–424, 2010.

LIMA, M. A. S. D.; BICA, R. B. S.; ARAUJO, A. Q. C. Gender influence on the progression of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 294–296, 1 fev. 2005.

LIN, C.-M. *et al.* The Relationship between MMP-2 -1306C>T and MMP-9 -1562C>T Polymorphisms and the Risk and Prognosis of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in a Chinese Population: A Case-Control Study. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 1458–1468, 2017.

LOPO, S. S. *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**, Uberaba, MG, v. 45, n. 3, p. 305–308, jun. 2012.

LORAND-METZE, I.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Adult T-cell leukemia (ATL) with na unusual immunophenotype and a high cellular proliferation rate. **Leukemia & Lymphoma**, [s. l.], v. 22, n. 5–6, p. 523–526, ago. 1996.

MACEDO, M. C. **Impacto na qualidade de vida e efeito na postura de um programa domiciliar de exercícos para HTLV-1: ensaio clinico randomizado**. 2017. Tese (Doutorado em Medicina e Saúde Humana) – Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Publica, Salvador, BA, 2017.

MACEDO, M. C. *et al.* Postural profile of individuals with HAM/TSP. **Brazilian Journal of Medicine Health**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 99–110, ago. 2013.

MACEDO, M. C. *et al.* Quality of life and pain multidimensional aspects in individuals with HTLV-1. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 494–498, out. 2016.

MACHADO FILHO, A. C. *et al.* Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, Rio de Janeiro, RJ, v. 32, n. 4, p. 176–183, abr. 2010.

MACIEL, E.; ESPINHEIRA, L.; BRITES, C. Strongyloidiasis as an Opportunistic Infection in a HAM/TSP Patient. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 23–27, fev. 1999.

MAGALHAES, T. *et al.* Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in Northern of Brazil: Tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 80, n. 11, p. 2040–2045, nov. 2008.

MAGRI, M. C. *et al.* Human T cell lymphotropic virus type 2a strains among HIV type 1-coinfected patients from Brazil have originated mostly from Brazilian Amerindians. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 1010–1018, jul. 2013.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. **Viruses**, [s. l.], v. 3, n. 7, p. 1074–1090, 2011.

MALONEY, E. M. *et al.* Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 166, n. 1, p. 100–107, jul. 1992.

MALPICA, L. *et al.* Regulatory T cells and IgE expression in duodenal mucosa of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 co-infected patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. e0007415, 2019.

MANNS, A. *et al.* A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 886–891, 30 jul. 1992.

MANNS, A.; HISADA, M.; LA GRENADE, L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, [s. l.], v. 353, p. 1951–1958, 1999.

MARCON, C. E. M. *et al.* The first survey of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in HIV/AIDS patients in Santa Catarina State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Sao Paulo, SP, v. 61, p. e53, 2019.

MARCUSSO, R. M. N. *et al.* Dichotomy in Fatal Outcomes in a Large Cohort of People Living with HTLV-1 in Sao Paulo, Brazil. **Pathogens**, Basel, Switzerland, v. 9, n. 1, 26 dez. 2019.

MARESCH, C. *et al.* Residual infectious disease risk in screened blood transfusion from a high-prevalence population: Santa Catarina, Brazil. **Transfusion**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 273–281, fev. 2008.

MARINHO, J. *et al.* Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 625–628, 15 dez. 2005.

MARTIN, F. *et al.* A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s. l.], v. 81, n. 12, p. 1336–1340, dez. 2010.

MARTINS, M. L. *et al.* Long-term serological follow-up of blood donors with an HTLV indeterminate western blot: antibody profile of seroconverters and individuals with false reactions. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 82, n. 10, p. 1746–1753, out. 2010.

MASCARENHAS, R. E. *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.

MAYTAL, J. *et al.* Progressive Nemaline Rod Myopathy in a Woman Coinfected With HIV-1 and HTLV-2. **Mount Sinai Journal of Medicine**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 242–246, 1993.

MEDEIROS, A. C. M. *et al.* Confirmatory molecular method for HTLV-1/2 infection in high-risk pregnant women. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 998–1001, maio 2018.

MELLO, M. A. G. *et al.* HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. **Virology Journal**, [s. l.], v. 28, p. 28, fev. 2014.

MENDES, F. C. M. *et al.* Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhao state, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 637–645, jun. 2020.

MENDOZA, C. de *et al.* HTLV-1 infection in solid organ transplant donors and recipients in Spain. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 706, 9 ago. 2019.

MIRANDA, A. M. *et al.* HTLV-1 Infection in Blood Donors From the Western Brazilian Amazon Region: Seroprevalence and Molecular Study of Viral Isolates. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 80, p. 1966–1971, 2008.

MIURA, T. *et al.* Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 1124–1127, 1 fev. 1994.

MIYAZAKI, K. *et al.* Human T-cell leukemia virus type I infection as an oncogenic and prognostic risk factor in cervical and vaginal carcinoma. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 107–110, jan. 1991.

MOCHIZUKI, M. *et al.* HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. **Japanese Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 236–239, mar. 1992a.

MOCHIZUKI, M. *et al.* HTLV-I and uveitis. **Lancet**, London, England, v. 339, n. 8801, p. 1110, 2 maio 1992b.

MOCHIZUKI, M. *et al.* Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 166, n. 4, p. 943–944, out. 1992c.

MOLLISON, L. C.; LO, S. T.; MARNING, G. HTLV-I and scabies in Australian aborigines. **Lancet**, London, England, v. 341, n. 8855, p. 1281–1282, 15 maio 1993.

MONTANHEIRO, P. *et al.* High production of RANTES and MIP-1 α in the tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 188, n. 1–2, p. 138–142, ago. 2007.

MONTANHEIRO, P. A. *et al.* The elevated interferon gamma production is an important immunological marker in HAM/TSP pathogenesis. **Scandinavian Journal of Immunology**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 403–407, out. 2009.

MONTEIRO, D. L. M. *et al.* Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. e3146, set. 2014.

MORAIS, M. P. E. DE *et al.* Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, SP, v. 59, n. 1, p. 47–54, dez. 2017.

MOREIRA, E. D. *et al.* Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 6, n. 8, p. 959–963, ago. 1993.

MORIMOTO, H. K. *et al.* Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Parana, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 256–262, abr. 2005.

MORIUCHI, M.; MORIUCHI, H. Seminal fluid enhances replication of human T-cell leukemia virus type 1: implications for sexual transmission. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 78, n. 22, p. 12709–12711, nov. 2004.

MOTA, A. *et al.* A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil – Associated risk factors and trend towards declining prevalence [Estudo da infecção do HTLV entre doadores de sangue de Salvador, Bahia, Brasil]. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Sao Paulo, SP, v. 28, n. 2, p. 120–126, abr./jun. 2006.

MOURA, A. A.; MELLO, M. J. G.; CORREIA, J. B. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 39, p. 10–15, out. 2015.

MUELLER, N. The epidemiology of HTLV-I infection. **Cancer Causes and Control**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 37–52, 1991.

MURPHY, E. L. *et al.* Sexual Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I). **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 111, n. 7, p. 555, 1 out. 1989.

MURPHY, E. L. *et al.* Human T-lymphotropic virus type I seroprevalence among Japanese Americans. **The Western Journal of Medicine**, [s. l.], v. 158, n. 5, p. 480–483, maio 1993.

NAGAI, M. *et al.* Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 807–812, dez. 2001.

NAGASAKA, M. *et al.* Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 117, n. 21, p. 11685–11691, 26 maio 2020.

NISHIJIMA, T. *et al.* Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 15–16, 1 jan. 2019.

NORMANDO, V. M. F. *et al.* HTLV-I induces lesions in the pulmonary system: A systematic review. **Life Sciences**, [s. l.], v. 256, p. 117979, 1 set. 2020.

NUNES, D. *et al.* HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. e0171303, 2017.

OHBA, N. *et al.* Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. **Japanese Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 1–12, 1989.

OKUMA, K. *et al.* Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of *Western blotting*: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. **Retrovirology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 26, 24 ago. 2020.

OLAH, I. *et al.* Patterns of in vitro lymphoproliferative responses among HTLV-1-infected subjects: upregulation by HTLV-1 during HIV-1 co-infection. **Scandinavian Journal of Immunology**, [s. l.], v. 65, n. 6, p. 577–580, jun. 2007.

OLBRICH NETO, J.; MEIRA D. A. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, syphilis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu, Sao Paulo, Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 37, n. 1, p. 28–32, out. 2004.

OLINDO, S. *et al.* Temporal trends in Human T-Lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986–2010). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 3, 19 mar. 2018.

OLIVEIRA, E. H. O. *et al.* Human T-cell lymphotropic virus in patients infected with HIV-1: molecular epidemiology and risk factors for transmission in Piauí, Northeastern Brazil. **Current HIV Research**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 700–707, dez. 2012a.

OLIVEIRA, M. de F. S. P. de *et al.* Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 54, n. 12, p. 1714–1719, jun. 2012b.

OLIVEIRA, P. *et al.* Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. **Urology**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 1100–1103, maio 2010.

OLIVEIRA, P.; CASTRO, N. M. DE; CARVALHO, E. M. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. **Clinics**, Sao Paulo, SP, v. 62, n. 2, p. 191–196, abr. 2007.

OLIVEIRA, P. D.; KACHIMAREK, A. C.; BITTENCOURT, A. L. Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL): Systematic Search and Review. **Journal of Tropical Pediatrics**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 151–161, 1 abr. 2018.

OLIVEIRA, T. S. S. *et al.* Prevalence of Bowel Symptoms in Patients Infected with Human T-Lymphotropic type 1 Virus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 52, p. e20180486, 2019.

OLIVEIRA, S. R. *et al.* Soroprevalencia do virus linfotrópico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, RJ, v. 28, n. 8, p. 467–472, 2006.

OLIVEIRA FILHO, A. B. *et al.* Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. **Scientific reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 14750, 2019.

ONO, A. *et al.* Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral and interleukin-6 messenger ribonucleic acids. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 676–689, mar. 1997.

ONO, A. *et al.* Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. **The British Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 270–276, mar. 1995.

OSAME, M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). **Journal of Neurovirology**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 359–364, out. 2002.

OSHIMA, K. *et al.* Fine needle aspiration cytology of high grade T-cell lymphomas in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. **Cytopathology**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 365–372, 1992.

PAIVA, A. *et al.* High risk of heterosexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 89, n. 7, p. 1287–1294, 2017.

PAIVA, A. M. *et al.* Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 7742, 17 dez. 2018.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, SP, v. 57, n. 1, p. 1–13, 2015.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 47, n. 3, p. 265–274, jun. 2014.

PASSOS, L. N. M. da *et al.* Absence of HTLV-1/2 infection and dermatological diseases in Manaus, State of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 47, n. 4, p. 507–509, 2014.

PATRICIO, N. *et al.* Postural Investigation in Individuals with Human T cell lymphotropic virus-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Journal of Clinical Engineering**, [s. l.], v. 42, n. 3, jul./set. 2017.

PEDRAL-SAMPAIO, D. B. *et al.* Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 31–35, mar. 1997.

PEREIRA, F. M. *et al.* Distribution of Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) and Hepatitis C Co-infection in Bahia, Brazil. **PLoS One**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. e0223087, 2020.

PEREIRA, F. M. *et al.* Evidence of New Endemic Clusters of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV) Infection in Bahia, Brazil. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, 14 maio 2019.

PERZOVA, R. *et al.* Short communication: no evidence of HTLV-3 and HTLV-4 infection in New York State subjects at risk for retroviral infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 1229–1231, nov. 2010.

PESSONI, L. L.; AQUINO, E. C. DE; ALCANTARA, K. C. de. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 310–315, 2019.

PETERS, A. A. *et al.* An apparent case of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II)-associated neurological disease: a clinical, molecular, and phylogenetic characterisation. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 37–50, set. 1999.

PINHEIRO, S. R. A. A. *et al.* Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. **American Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 142, n. 5, p. 811–815, nov. 2006.

PINTO, M. T. *et al.* Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 49, n. 2, p. 232–236, 2016.

PINTO, M. T. *et al.* Soroprevalencia e taxa de coinfeccao do HTLV-1/2 em doadores de sangue de primeira vez brasileiros: 11 anos de estudo. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Sao Paulo, SP, v. 54, n. 3, p. 123–129, 2012.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 142–148, fev. 1991.

POETKER, S. K. W. *et al.* Clinical Manifestations in Individuals with Recent Diagnosis of HTLV Type I Infection. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 54–58, maio 2011.

POIESZ, B. J. *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 77, n. 12, p. 7415–7419, dez. 1980.

POIESZ, B. J. *et al.* Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. **Nature**, [s. l.], v. 294, n. 5838, p. 268–271, 19 nov. 1981.

PRATES, G. *et al.* Prognosis markers for monitoring HTLV-1 neurologic disease. **Neurology Clinical Practice**, [s. l.], 28 maio 2020.

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

PUCCIONI-SOHLER, M. *et al.* Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. **Neurology**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 725–727, 28 ago. 2001.

PUCCIONI-SOHLER, M. *et al.* Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. **Neurology**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 206–213, 16 jan. 2007.

PUCCIONI-SOHLER, M. *et al.* Increasing awareness of human T-lymphotropic virus type-1 infection: a serious, invisible, and neglected health problem in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 52, p. e20190343, 2019.

QUEIROZ, M. A. F. *et al.* The SAMHD1 rs6029941 (A/G) Polymorphism Seems to Influence the HTLV-1 Proviral Load and IFN-Alpha Levels. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 246, 2020.

REISS, D. B. *et al.* Neurological outcomes analysis of HTLV-1 seropositive patients of the Interdisciplinary Research HTLV Group (GIPH) cohort, Brazil. **Retrovirology**, [s. l.], v. 11, Suppl. 1, p. 51, jan. 2014.

REITZ, M. S. *et al.* Viral variability and serum antibody response in a laboratory worker infected with HIV type 1 (HTLV type IIIB). **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1143–1155, set. 1994.

RENNER, J. D. P. *et al.* Molecular evidence of HTLV-II subtype B among an urban population living in South Brazil. **AIDS research and human retroviruses**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 301–306, abr. 2006.

RIBEIRO, I. P. *et al.* HTLV-1 and -2 in a first-time blood donor population in Northeastern Brazil: Prevalence, molecular characterization, and evidence of intrafamilial transmission. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 90, n. 10, p. 1651–1657, 2018.

RIBEIRO, M. L. *et al.* HTLV 1/2 Prevalence and risk factors in individuals with HIV / AIDS in Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 52, p. e20180244, 18 jul. 2019.

ROCHA, P. N. *et al.* The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 7, p. 15, 12 mar. 2007.

ROCHA JUNIOR, M. C. *et al.* Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms are implicated on proviral load and susceptibility to human T-lymphotropic virus type 1 infection. **Tissue Antigens**, [s. l.], v. 80, n. 2, p. 143–150, ago. 2012.

ROMANELLI, L. C. F. *et al.* 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 Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 1199–1202, set. 2013.

ROMANELLI, L. C. F. *et al.* Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. e0006720, 2018.

ROSADAS, C. *et al.* Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: A rare disease or rarely diagnosed? **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 188, n. 4, p. e46–e49, 2020a.

ROSADAS, C. *et al.* Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. e0006913, 12 nov. 2018.

ROSADAS, C. *et al.* Health state utility values in people living with HTLV-1 and in patients with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], out. 2020b.

ROSADAS, C. *et al.* Human T-lymphotropic virus type 2 subtype b in a patient with chronic neurological disorder. **Journal of Neurovirology**, [s. l.], v. 20, n. 6, 2014.

ROSADAS, C. *et al.* Pregnancy does not adversely impact diagnostic tests for HTLV-1/2 infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. e0007736, set. 2019.

ROSADAS, C. *et al.* Validation of a quantitative real-time PCR assay for HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Virological Methods*, [s. l.], v. 193, n. 2, p. 536–541, nov. 2013.

ROSADAS, C.; TAYLOR, G. P. Mother-to-Child HTLV-1 Transmission: Unmet Research Needs. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 999, 8 maio 2019.

ROSADO, J. *et al.* The FAS-670 AA genotype is associated with high proviral load in peruvian HAM/TSP patients. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 726–731, 2017.

SA, K. N. *et al.* Physiotherapy for human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: review of the literature and future perspectives. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, [s. l.], v. 8, p. 117–125, 2015.

SAGAWA, K. *et al.* Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 852–858, fev. 1995.

SAITO, M. *et al.* 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**, [s. l.], v. 6, p. 19, 19 fev. 2009.

SALEMI, M. *et al.* Evolutionary rate and genetic heterogeneity of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) using isolates from European injecting drug users. **Journal of Molecular Evolution**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 602–611, maio 1998.

SANTANA, G. O. *et al.* Signs, meanings and practices of people living with human t-cell lymphotropic virus type 1 or tropical spastic myelopathy. **Journal of Patient-Reported Outcomes**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 31, 4 maio 2020.

- SANTOS, J. I. *et al.* Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally transmitted pathogens in Salvador, Bahia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, SP, v. 37, n. 4, p.343–8, jul./ago. 1995.
- SANTOS, R. F. S. *et al.* Prevalence and risk factors for Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) among maintenance hemodialysis patients. **BMC Nephrology**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 64, 15 dez. 2017.
- SATAKE, M.; YAMAGUCHI, K.; TADOKORO, K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 327–335, fev. 2012.
- SATO, K. *et al.* Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 714–721, jun. 1991.
- SATO, T. *et al.* Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, n. 6, p. 529–538, 2018a.
- SATO, T. *et al.* Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, 2018b.
- SATO, Y.; SHIROMA, Y. Concurrent infections with Strongyloides and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. **Clinical Immunology and Immunopathology**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 214–224, ago. 1989.
- SCHECHTER, M.; MOULTON, L. H.; HARRISON, L. H. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 308–311, 1 ago. 1997.
- SCHIERHOUT, G. *et al.* Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 133–143, 2020.
- SCHOR, D. *et al.* Lack of association between single-nucleotide polymorphisms of pro- and anti-inflammatory cytokines and HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis development in patients from Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 593, 22 nov. 2018.
- SEIGEL, L. J. *et al.* Dynamic and nonspecific dispersal of human T-cell leukemia/lymphoma virus type-I integration in cultured lymphoma cells. **Virology**, [s. l.], v. 154, n. 1, p. 67–75, 15 out. 1986.
- SEIKI, M. *et al.* Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 80, n. 12, p. 3618–3622, jun. 1983.
- SEMEAO, L. *et al.* Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) entre doadores de sangue do hemocentro em hemocentros de Maringá-Paraná e Boa Vista-Roraima. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 24, n. 3, p. 523–529, 2015.
- SEQUEIRA, C. G., *et al.* Estudo descritivo da infecção pelo HTLV em uma população de gestantes do Estado do Pará, norte do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 45, n. 4, p. 453–456, 2012.
- SETOYAMA, M.; MIZOGUCHI, S.; KANZAKI, T. Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukaemia/lymphoma. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 138, n. 1, p. 137–140, jan. 1998.

- SHAH, U. A. *et al.* Epidemiology and survival trend of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States. **Cancer**, [s. l.], v. 126, n. 3, p. 567–574, 2020.
- SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–87). **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 428–437, nov. 1991.
- SHUBLAQ, M.; ORSINI, M.; PUCCIONI-SOHLER, M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 69, n. 2A, p. 208–211, abr. 2011.
- SILVA, D. DE C. *et al.* TREX1 531C>T Polymorphism is Associated with High Proviral Load Levels in HTLV-1-Infected Persons. **Viruses**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2019.
- SILVA, E. A. *et al.* HTLV-II Infection Associated With A Chronic Neurodegenerative Disease: Clinical and Molecular Analysis. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 253–257, 2002.
- SILVA, M. T. T. *et al.* Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. **AIDS**, London, England, v. 26, n. 4, p. 521–523, 20 fev. 2012.
- SILVA, R. X. DA; CAMPOS, K. R.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Pooling of sera for human T-cell lymphotropic virus (HTLV) screening in a time of increasing health care expenditure and limited resources. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Sao Paulo, SP, v. 62, p. e27, 2020.
- SOARES, C. C. *et al.* HIV-1, HBV, HCV, HTLV, HPV-16/18, and *Treponema pallidum* Infections in a Sample of Brazilian Men Who Have Sex with Men. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e102676, 1 ago. 2014.
- SOBESKY, M. *et al.* Coinfection with HIV and HTLV-I infection and survival in AIDS stage. French Guiana Study. GECVIG (Clinical HIV Study Group in Guiana). **Presse Medicale**, Paris, France, v. 29, n. 8, p. 413–416, 4 mar. 2000.
- SOUZA, A. *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.
- SOUZA, L. S. *et al.* Clinicopathological aspects and proviral load of adulthood infective dermatitis associated with HTLV-1: Comparison between juvenile and adulthood forms. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. e0008241, 2020.
- SOUZA, V. G. de *et al.* High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in Sao Luis, state of Maranhao, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v. 45, n. 2, p. 159–162, mar./abr. 2012.
- STRICKLER, H. 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.
- STUMPF, B. P. *et al.* Higher rate of major depression among blood donor candidates infected with human t-cell lymphotropic virus type 1. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 345–355, 2008.
- SUZUKI, T. *et al.* Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, Hoboken, N.J., v. 70, n. 7, p. 1014–1021, 2018.
- TACHIBANA, N. *et al.* Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 829–831, 15 dez. 1988.

- TALARMIN, A. *et al.* First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among Amerindians in French Guiana. **The Journal of General Virology**, [s. l.], v. 80, n. 12, p. 3083–3088, dez. 1999.
- TAMAKI, K. *et al.* Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 2110, 2019.
- TAMIYA, S. *et al.* Adult T cell leukemia following HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: case reports and implication to the natural course of ATL. **Leukemia**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1768–1770, out. 1995.
- TANAJURA, D. *et al.* Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 49–56, 1 jul. 2015.
- TANG, A. R.; TAYLOR, G. P.; DHASMANA, D. Self-Flagellation as Possible Route of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Transmission. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 811–813, 2019.
- TANGY, F. *et al.* A search for human T-cell leukemia virus type I in the lesions of patients with tropical spastic paraparesis and polymyositis. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 454–460, set. 1995.
- TANIGUCHI, H. *et al.* Clinical features at transformation in adult T-cell leukemialymphoma with smoldering and chronic types. **International Journal of Hematology**, [s. l.], v. 109, n. 4, p. 402–408, abr. 2019.
- TASHIRO, T. *et al.* Immunological studies on opportunistic infection and the development of adult T-cell leukemia. **Internal Medicine**, Tokyo, Japan, v. 31, n. 9, p. 1132–1136, set. 1992.
- TAYLOR, G. P. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and solid organ transplantation. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 28, n. 2, mar. 2018.
- TAYLOR, G. P. *et al.* The HTLV European Research Network International Antenatal Seroprevalence Study (HERNIAS). **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 17, n. Suppl 1, p. S–9, 2001.
- TAYLOR, G. P.; The HTLV European Research Network (HERN). The Epidemiology and Clinical Impact of HTLV Infections in Europe. **AIDS Reviews**, [s. l.], v. 1, p. 195–204, 1999.
- TERADA, Y. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: **A case report. Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 6, p. e6021, fev. 2017.
- THE T AND B-CELL MALIGNANCY STUDY GROUP. The third nation-wide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 505–512, 15 abr. 1988.
- THE, G. de; BOMFORD, R. An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom? **AIDS Research and Human Retroviruses**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 381–386, 1993.
- TOKUNAGA, M. *et al.* Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 49, n. 12, p. 1567–1577, dez. 2014.
- TSUKASAKI, K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL). **Cancer & Chemotherapy**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 523–527, maio 2016.

TURPIN, J. *et al.* Impact of Hepatitis B Virus Coinfection on Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Clonality in an Indigenous Population of Central Australia. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 219, n. 4, p. 562–567, 29 2019.

UMEKITA, K.; OKAYAMA, A. HTLV-1 Infection and Rheumatic Diseases. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 152, 2020.

URETA-VIDAL, A. *et al.* Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: Implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 832–836, 9 set. 1999.

UTSUNOMIYA, A. *et al.* Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 15–20, jan. 2001.

VALLINOTO, A. C. *et al.* Serological evidence of HTLV-I and HTLV-II coinfections in HIV-1 positive patients in Belem, state of Para, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 93, n. 3, p. 407–409, 1998.

VALLINOTO, A. C. R. *et al.* Influence of Immunogenetic Biomarkers in the Clinical Outcome of HTLV-1 Infected Persons. **Viruses**, [s. l.], v. 11, n. 11, 2019.

VAN DOOREN, S.; SALEMI, M.; VANDAMME, A. M. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 661–671, abr. 2001.

VANDAMME, A. M. *et al.* African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of virology**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 4327–4340, maio 1998.

VARANDAS, C. *et al.* Early Juvenile Human T-cell Lymphotropic Virus Type-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Study of 25 Patients. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 67, n. 9, p. 1427–1433, 2018.

VASSILOPOULOS, D.; CALABRESE, L. H. Rheumatologic manifestations of HIV-1 and HTLV-1 infections. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, [s. l.], v. 65, n. 8, p. 436–441, set. 1998.

VOGT, V. M. Retroviral Virions and Genomes. In: COFFIN, J. M.; HUGHES, S. H.; VARMUS, H. E. (ed.). **Retroviruses**. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

WELLES, s. l. *et al.* Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 337–340, 1 fev. 1994.

WOLFE, N. D. *et al.* Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 102, n. 22, p. 7994–7999, 31 maio 2005.

YAMANO, Y. *et al.* Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. **PLoS One**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. e6517, 5 ago. 2009.

YAMANO, Y.; SATO, T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 3, p. 389, 2012.

YAMAUCHI, J. *et al.* An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], p. 107669, 21 ago. 2020a.

YAMAUCHI, J. *et al.* Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 321–323, 2020b.

YAMAUCHI, J.; YAMANO, Y.; YUZAWA, K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 380, n. 3, p. 296–298, 17 jan. 2019.

YOSHIDA, Y. *et al.* Three cases of juvenile onset HTLV-I-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 118, n. 2, p. 145–149, 1 set. 1993.

YOSHIMURA, K. *et al.* Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. **American Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 156–163, 15 ago. 1993.

ZIHLMANN, K. F.; ALVARENGA, A. T. de; CASSEB, J. Living Invisible: HTLV-1-Infected Persons and the Lack of Care in Public Health. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. e1705, jun. 2012.

ZUCKER-FRANKLIN, D.; HOOPER, W. C.; EVATT, B. L. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. **Blood**, [s. l.], v. 80, n. 6, p. 1537–1545, 15 set. 1992.

ZUCKER-FRANKLIN, D.; PANCAKE, B. A. The role of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I and II) in cutaneous T-cell lymphomas. **Seminars in Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 160–165, set. 1994.

ZUNT, J. R. *et al.* Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men who have sex with men. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 74, n. 5, p. 922–925, maio 2006.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. Responda a pesquisa disponível por meio do QR Code abaixo:



ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DA PUBLICAÇÃO

Capa:

Formato: A4 – 4 pg

Cor: 4/4

Papel: Couchê Fosco 320 g

Encadernação: Lombada quadrada

Acabamento: BOPP

Miolo:

Formato: A4 – 104 pg

Cor: 4/4

Papel: Couchê 90 g/m²

Gráfica:

Tiragem: 300





DISQUE SAÚDE **136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsm.s.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal