



MEDICINA

MARIANNE SOGLIA CALIXTO COSTA

O QUE SABEMOS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO HTLV-1 E AS PRINCIPAIS DOENÇAS REUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

SALVADOR - BA

2022

MARIANNE SOGLIA CALIXTO COSTA

O QUE SABEMOS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO HTLV-1 E AS PRINCIPAIS DOENÇAS REUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dra. Ana Luisa Souza Pedreira

SALVADOR - BA

2022

AGRADECIMENTOS

Um trabalho pronto não deve ser validado apenas pelo seu produto, mas por toda o caminho de sua construção. Assim, reconhecendo de que não estive sozinha, agradeço, principalmente, à Deus, pelo amor, pela paciência, pela sabedoria que me concedeu nesse processo, e por me proporcionar tanto aprendizado e crescimento com ele. Aos meus pais e minha irmã, por serem tanto. Vocês são minha força, meu incentivo, meu aconchego, meu descanso e minha maior inspiração. Gratidão também a todos os amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram ao longo deste processo de produção.

Por fim, um agradecimento muito especial aos mestres, dra. Ana Luisa Pedreira e dr. Ney Boa Sorte, que participaram ativamente deste caminho, me auxiliando e ensinando com tanto cuidado e dedicação. Obrigada pelo suporte, pelos ensinamentos e pelo tempo investido com este trabalho. Com vocês, aprendi muito mais do que sobre o meio científico, e, com certeza, vocês marcaram minha vida como estudante.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diante do impacto sistêmico causado pela infecção do HTLV-1, e com o desencadeamento de doenças autoimunes nos pacientes, surgiram hipóteses de que o retrovírus em questão estaria associado ao desenvolvimento de doenças reumáticas. Com comprovações de que o HTLV-1 expressa um tropismo pelos tecidos sinoviais, muitos estudos, nos últimos 30 anos, se propuseram a estudar melhor a relação entre a infecção viral e queixas reumáticas nestes indivíduos. Mesmo que ainda existam lacunas, a atual bibliografia referente à essa associação é ampla, e consegue sugerir e/ou confirmar muitos pontos importantes da repercussão do vírus no curso de doenças reumáticas. **OBJETIVO:** Entender o estado atual do conhecimento sobre a associação entre a infecção pelo retrovírus HTLV-1 e as principais doenças reumáticas. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de escopo baseada na referência das diretrizes do PRISMA-ScR (Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews), cuja estratégia de busca foi aplicada nas plataformas MEDLINE/Pubmed, EMBASE® e BVS (biblioteca virtual em saúde). Foram incluídos estudos que avaliaram indivíduos infectados com o HTLV-1, abordando a relação da infecção com queixas e/ou doenças reumatológicas em seres humanos, publicados entre os anos 1989 e 2021. Não houve restrições de idioma ou desenho de estudo, inclusive relatos e série de casos. **RESULTADOS:** Foram analisados 73 trabalhos, dentre os quais 26% associaram o HTLV-1 com a Artrite Reumatoide, 38% discutiram sobre o retrovírus e a Síndrome de Sjogren, e 35% relacionaram a infecção com outras doenças reumáticas. Houve uma prevalência de estudos desenvolvidos no Japão (59%), e uma maior quantidade de publicações entre os anos 1989 e 1999 (48%). Cerca de 57% dos trabalhos discutiram relação de causalidade entre o retrovírus e as doenças reumáticas, 28% abordaram dados de prevalência e 13% relataram interferências virais no manejo terapêutico reumático dos pacientes soropositivos. Em relação a indicação de associação entre a infecção e a doença reumática, 63 estudos (86,3%) foram classificados como positivos e 10 estudos (13,7%) foram identificados como negativos. **CONCLUSÃO:** Embora a maioria dos estudos indiquem uma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e alterações reumáticas, este trabalho sugere lacunas a serem preenchidas por novos estudos, principalmente no que tange desenhos de maior seguimento temporal, com um número significativo de pacientes, a fim de se entender os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação em questão que sustentariam as hipóteses geradas pelos artigos analisados.

Palavras-chave: Infecções por HTLV-I. Doenças reumáticas. Infecções por Retrovirus. Revisão de escopo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In view of the systemic impact caused by the HTLV-1 infection, and with the induction of autoimmune diseases in patients, hypotheses emerged that the retrovirus in question would be associated with the development of rheumatic diseases. There is evidence that HTLV-1 expresses a tropism for synovial tissues, thus, many studies, in the last 30 years, proposed to improve the relationship between viral infection and rheumatic complaints in these individuals. Even if there are gaps, the current bibliography regarding this association is extensive, and can suggest or confirm many important points of the repercussion of the virus in the course of rheumatic diseases. **OBJECTIVE:** Understand the current state of knowledge about the association between HTLV-1 retrovirus infection and the main rheumatic diseases. **METHODOLOGY:** Systematic scoping review based on the reference of PRISMA-ScR guidelines (Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews), whose search strategy was applied on MEDLINE/Pubmed, EMBASE® and BVS platforms (biblioteca virtual em saúde). Studies that evaluated individuals infected with HTLV-1 were included, addressing the relationship of infection with complaints and/or rheumatological diseases in humans, published between 1989 and 2021. There were no language restrictions or study design, including reports and case series. **RESULTS:** Seventy-three studies were analyzed, among which 26% associated HTLV-1 with Rheumatoid Arthritis, 38% discussed retrovirus and Sjogren's Syndrome, and 35% related to infection with other rheumatic diseases. There was a prevalence of studies developed in Japan (59%), and a greater number of publications between 1989 and 1999 (48%). About 57% of the studies discussed a causal relationship between the retrovirus and rheumatic diseases, 28% addressed prevalence data and 13% reported viral interference in the therapeutic management of rheumatic patients with HIV. Regarding the indication of an association between infection and rheumatic disease, 63 studies (86.3%) were classified as positive and 10 studies (13.7%) were identified as negative. **CONCLUSION:** Although most studies indicate an association between HTLV-1 infection and rheumatic alterations, this work suggests gaps to be filled by other studies, especially in what concerns designs with a longer temporal follow-up, with a significant number of patients, in order to understand the possible pathophysiological mechanisms involved in the relationship in question that would support the hypotheses produced by the analyzed articles.

Palavras-chave: HTLV-I Infections. Rheumatic Diseases. Retroviridae Infections. Scoping Review.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS	9
2.1 – Objetivo Principal.....	9
2.2 – Objetivos Secundários	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4. MÉTODOS.....	13
4.1 Desenho do Estudo	13
4.2 Critérios de elegibilidade.....	13
4.3 Fontes de Informação.....	13
4.4 Estratégia de busca	13
Figura 1.	14
4.5 Processo de seleção dos dados.....	15
4.6 Extração de dados	15
4.7 Considerações éticas	16
5. RESULTADOS	17
5.1 Seleção dos Estudos.....	17
5.2 Características dos Estudos	19
Figura 3.	19
5.3 Resultados individuais dos estudos.	20
Tabela 1.....	21
Tabela 2.....	24
Tabela 3.....	29
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO.....	37
8. REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

Dentro do cenário da clínica médica, entende-se que as doenças do sistema musculoesquelético são comumente vistas, manifestando-se de forma aguda ou crônica, sendo, em muitos casos, incapacitantes (total ou parcialmente). Em um universo de inúmeras formas de acometimentos do aparelho locomotor, tem-se as doenças reumáticas como a principal forma vista.¹

Por outro lado, diferentemente dos acometimentos musculoesqueléticos, que ocorrem de maneira mais regional no corpo humano, as infecções virais são distúrbios comumente associados a manifestações de repercussões sistêmicas. A exemplo disso, o HTLV, sendo um vírus RNA de transcrição reversa, tem sua forma HTLV-1 amplamente disseminada pelo mundo, causando uma infecção multifocal, que se estende por toda a vida do paciente.¹ Os impactos mais globais no organismo ocasionados pelo retrovírus são explicados pela disfunção do sistema imunológico causada pela infecção.²

Partindo do entendimento de que o vírus é capaz de causar danos mais gerais ao paciente, com consequências em diversos tecidos, surge a possibilidade de que ele esteja associado também a ocorrência de doenças autoimunes, atuando no tecido sinovial e causando algumas manifestações reumáticas.³ Trabalhos científicos do ano de 1989, na Inglaterra, já abordavam sobre possíveis interferências do retrovírus HTLV-1 no desenvolvimento de inflamações sinoviais.⁴ Da mesma forma, em 1996, já haviam estudos publicados sugerindo associação da infecção pelo HTLV-1 com determinadas doenças reumáticas.⁵ Assim como, no Brasil, entre 2005 e 2006, foi investigado a ocorrência de sintomas reumáticos nos pacientes soropositivos, em Salvador, Bahia, Brasil.^{6,7}

Mesmo diante da negligência que ainda está vinculada ao vírus em questão, muitos estudos já foram desenvolvidos com o intuito de entender quais os efeitos do retrovírus na vida dos pacientes.⁸ Alguns trabalhos buscaram demonstrar possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos,⁹ outros descreveram interferências do vírus nos tratamentos reumáticos dos pacientes;¹⁰ outros ainda determinaram prevalência de indivíduos soropositivos que desenvolveram certas queixas reumatológicas.¹¹

Portanto, surge a importância de se revisar a literatura que relaciona a infecção viral com uma das principais queixas presentes no dia a dia dos pacientes soropositivos, que são os acometimentos reumáticos.¹² Assim, acredita-se que uma revisão dos principais materiais publicados sobre o assunto possibilitaria entender quais são as lacunas a serem preenchidas por novas investigações.

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Principal

Entender o estado atual do conhecimento sobre a associação entre a infecção pelo retrovírus HTLV-1 e as principais doenças reumáticas.

2.2 – Objetivos Secundários

Categorizar os estudos disponíveis, quanto as suas características principais, de forma comparativa, resumizando os resultados obtidos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Desde 1980, quando o retrovírus HTLV-1 foi descoberto em estudos com norte-americanos, as discussões sobre os impactos desta infecção na vida dos pacientes permeia o cotidiano de muitos profissionais de saúde.¹³ Em seus relatos, Verdonck et. al. sugerem que o vírus tenha sua origem no continente africano, visto que todos os subtipos do HTLV foram encontrados em primatas da região.¹⁴ Ao longo dos últimos 40 anos, diversos trabalhos sobre o subtipo HTLV-1 foram desenvolvidos, a fim de se entender os mecanismos envolvidos na infecção. Assim, entendeu-se que o ciclo viral se baseia na fusão da membrana do vírus com as células do hospedeiro, bem como na transcrição reversa de um RNA para um DNA pró-virótico circular, o qual é integrado ao genoma do hospedeiro humano, com auxílio de uma integrase codificada pelo vírus, ocasionando a infecção permanente.¹ A partir disso, sob o comando viral, o organismo responde com altos níveis de linfócitos T citotóxicos, promovendo respostas imunológicas e alterações locais patológicas nos tecidos; particularmente, no tecido neuronal, culminando em danos induzidos por citocinas.¹

Quanto à forma de transmissão do HTLV-1, sabe-se que ela pode ocorrer de forma vertical, através da placenta, do contato no parto e da amamentação; de forma parenteral, por meio de transfusão de sangue infectado e/ou manejo de utensílios perfurocortantes contaminados; ou ainda de forma horizontal, pelo contato sexual, por conta da presença de linfócitos infectados no sêmen e na secreção vaginal, sendo esta a forma mais frequente.¹⁵

Muitas consequências foram descritas nos pacientes soropositivos, entre elas a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a leucemia de células T do adulto (LTA), ambas apresentando alta morbimortalidade.¹⁶ Atualmente, outros acometimentos sistêmicos, ocasionados pela infecção retroviral, já foram descritos, baseados nas alterações linfocitárias causadas pelo HTLV-1, culminando em disfunções imunitárias.² A exemplo disso, encontram-se queixas dermatológicas, urológicas, reumatológicas, neurológicas e coloproctológicas.¹⁷ Além disso, o vírus tem sido associado ao desenvolvimento de doenças auto imunes, visto que, possivelmente, existe uma interferência do retrovírus na imunorregulação dos pacientes acometidos, alterando mecanismos

de defesa e tornando o ambiente ideal para ataques do próprio sistema imunológico, como no caso de doenças reumáticas autoimunes.³

Seguindo essa perspectiva, estudos mostram que o HTLV-1 expressa ainda um tropismo pelo tecido sinovial das articulações, e que a ação de algumas citocinas, sintetizadas na presença do vírus, podem influenciar na patogênese de doenças reumáticas autoimunes, como Artrite relacionada à LTA, Artropatia, Artrite Reumatoide (AR), Síndrome de Sjogren (SS), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Poliomiosite.⁶ O próprio manual do Ministério da Saúde do Brasil sobre o manejo clínico do paciente com HTLV descreve, em sua versão de 2004, a associação do HTLV-1 com doenças reumáticas como Uveíte, Poliomiosite, Artropatias e Síndrome de Sjogren.²

Em geral, acometimentos reumáticos estão vinculados a quadros clínicos de muito impacto na vida dos pacientes, tanto por conta das limitações físicas ocasionadas e frequentes episódios de dor, quanto pelo impacto psicológico envolvido.¹⁸ Além desses comprometimentos, o manejo dessas doenças, em sua maioria autoimune, é de extrema importância, visto que dificuldades no diagnóstico e no controle dos acometimentos dos tecidos sinoviais e musculoesqueléticos podem comprometer a vida do doente significativamente.¹⁹

Para fins anatômicos, considera-se componentes gerais da articulação o combinado entre o osso justa-articular, a cartilagem articular, a sinóvia, o líquido sinovial, os ligamentos intra-articulares e a cápsula articular que envolve todas essas estruturas. Outras partes como a Bursa, o tendão e o músculo são entendidas na anatomia periarticular e podem ou não fazer parte dos processos patológicos.²⁰ Quanto à etiologia, os acometimentos reumáticos podem ser de origem inflamatória, degenerativa e/ou metabólica. Nesse sentido, destacando as doenças inflamatórias, vê-se que elas, em geral, se iniciam na sinóvia e, posteriormente, acometem a cartilagem, a cápsula articular e o osso, ou seja, em um movimento do mais externo para o mais interno.¹

Então, a partir dos estudos desenvolvidos ao longo dos anos sobre a vida dos pacientes soropositivos para o HTLV-1, percebeu-se a grande frequência de queixas reumáticas nesse grupo.²¹ Com isso, muitos trabalhos buscaram entender o grau de relação entre o retrovírus e as doenças reumáticas. Questionamentos sobre a possibilidade de uma relação causal, ou seja, a presença do HTLV-1

induzindo acometimentos articulares, foram norteadores de pesquisas, como a produzida por Eguchi et. al., em 1996.²² Outras publicações buscaram descrever a prevalência de determinadas doenças reumáticas entre os pacientes convivendo com o HTLV-1, em 2002.²³ Outras ainda propuseram possíveis interferências do retrovírus no tratamento de doenças, como a Artrite Reumatoide.²⁴

Os trabalhos foram se atualizando e, a partir dos anos 2000, artigos de revisão, como o escrito por Cruz et. al (2005), já conseguiram relacionar o HTLV-1 especificamente com certas doenças reumáticas, apresentando um resumo do estado da arte existente.²⁵ Outras revisões, como a escrita, em 2010, por Gonçalves et. al., conseguiu reforçar ainda mais essas relações, corroborando para a ideia de uma possível associação entre o retrovírus e algumas doenças reumáticas.¹²

Além de revisões e relatórios, outros desenhos de estudos foram desenvolvidos a fim de se atualizar a temática e incorporar novos achados; como, em 2013, quando Miyauchi et. al. compararam, através de uma coorte, grupos de pacientes com Artrite Reumatoide soropositivos e soronegativos para o HTLV-1²⁶; ou como, em 2015, quando Nakamura et. al. desenvolveram um estudo transversal para avaliar prevalência na relação entre o HTLV-1 e a Síndrome de Sjogren.¹¹

Mais recentemente, no Japão, entre os anos de 2020 e 2021, novos estudos de coorte e transversal, respectivamente, foram capazes de atualizar o assunto, reafirmando a possibilidade da interferência do HTLV-1 no tratamento da Artrite Reumatoide²⁷, e retomando a ideia de que o retrovírus poderia ser um fator preditor do desenvolvimento deste tipo de acometimento articular.²⁸

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Foi realizada uma revisão sistemática de escopo cuja pergunta de investigação correspondeu a “o que se sabe sobre a associação entre a infecção pelo HTLV-1 e as doenças reumáticas mais comuns?”. Para desenvolver o estudo, tomou-se como referência as diretrizes do PRISMA-ScR (Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)²⁹.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis estudos que avaliaram indivíduos infectados com o HTLV-1, que abordassem a relação da infecção com queixas e/ou doenças reumatológicas em seres humanos, publicados desde 1980, dado que, neste ano, o HTLV-1 foi descrito como o primeiro retrovírus associado ao câncer em seres humanos¹³. Não houve restrições de idioma ou desenho de estudo, inclusive relatos e série de casos.

4.3 Fontes de Informação

Foram selecionadas as bases de dados MEDLINE/Pubmed, EMBASE e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), por meio da busca eletrônica. Rastreios manuais de artigos que não tenham sido identificados no procedimento anterior foram realizados a partir dos artigos identificados. A busca foi realizada em 23 e 24/11/2021.

4.4 Estratégia de busca

Como estratégia de busca específica de cada plataforma, foi utilizado a combinação das palavras-chaves “Human T-lymphotropic vírus 1” e “Rheumatic Diseases”, com os sinônimos encontrados em cada base de dados. Utilizou-se o dicionário MESH para o MEDLINE/Pubmed, o EMTREE para o EMBASE® e o DESC, para a BVS.

Combinações com o uso dos operadores booleanos OR e AND foram realizadas conforme descrita na **Figura 1**.

Figura 1. Estratégias de busca utilizadas, data e resultados obtidos, conforme base de dados.

Base	Estratégia de busca	Data / N
MEDLINE/ PubMed	"Human T-lymphotropic vírus 1" OR "Paraparesis, Tropical Spastic" AND "Rheumatic Diseases"; "Rheumatic Diseases"; "Paraparesis, Tropical Spastic"; "Human T-lymphotropic vírus 1	23/11/21 (127)
EMBASE	(rheumatic AND 'disease'/exp OR 'chronic rheumatic disease' OR 'chronic rheumatism' OR 'rheumatic diseases' OR 'rheumatic syndrome' OR 'rheumatism' OR 'rheumatoid disease' OR 'rheumatoid inflammation' OR 'rheumatoid syndrome') AND (human AND 't lymphotropic' AND virus AND 1 OR 'adult t cell leukaemia virus' OR 'adult t cell leukemia virus' OR 'atlv' OR 'htlv 1' OR 'htlv i' OR 'htlv-1' OR 'htlv-i' OR 'htlv1' OR 'human t cell leukaemia virus 1' OR 'human t cell leukaemia virus i' OR 'human t cell leukaemia virus type 1' OR 'human t cell leukemia virus 1' OR 'human t cell leukemia virus i' OR 'human t cell leukemia virus type 1' OR 'human t cell lymphotropic virus type i' OR 'human t lymphotropic virus 1' OR 'human t lymphotropic virus type 1')	24/11/21 (153)
BVS	((Vírus Linfotrópico T Tipo 1 Humano) OR (Human T-lymphotropic virus 1) OR (Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano)) AND ((Doenças Reumáticas) OR (Rheumatic Diseases) OR (Enfermedades Reumáticas)).	24/11/21 (128)

4.5 Processo de seleção dos dados

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências *Mendeley*³⁰, para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para a plataforma *Rayyan*, aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão)³¹.

Após leitura de títulos e resumos (Fase 1), os estudos que não foram excluídos, foram lidos por completo (Fase 2). Estudos que não apresentaram relações diretas entre o HTLV-1 e alguma doença reumática, além dos estudos que utilizaram resultados obtidos, diretamente ou indiretamente, de testes em animais, e que utilizaram diretamente experimentos *in vitro*, foram excluídos nesta etapa. Os estudos que permaneceram após essa etapa, foram para a fase de extração de dados (Fase 3).

Quando os dados necessários para análise neste estudo não estavam disponíveis no artigo na íntegra, foi feito contato direto com os autores, por e-mail do autor correspondente de cada estudo, solicitando envio dos dados, se possível. Foi realizada busca ativa nas referências dos artigos originais selecionados na fase 3. Em caso de o artigo selecionado não ter sido encontrado nas bases, nem para compra, foi realizado contato com os autores por meio do e-mail disponibilizado por eles. Todas as fases da revisão sistematizada e extração dos dados foram realizadas por dois pesquisadores (MSCC e ALSP), independentes e cegos, e as divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (NBS), de forma consensual.

4.6 Extração de dados

A extração de dados foi realizada através do preenchimento de um formulário, em forma de planilha, de modo independente, pelos mesmos dois pesquisadores da fase anterior, contendo itens relacionados as características dos artigos, como: autores, ano de publicação, país de origem, objetivos e conclusões do estudo, tipo de metodologia (estudo transversal, coorte, caso controle, relato de caso, relatório) e categoria, em relação à temática central, sendo classificado como “Causalidade”

aqueles estudos que associaram o HTLV-1 como causa de determinada doença reumática; “Tratamento” para os trabalhos que discutiram interferências terapêuticas que envolviam o retrovírus com acometimentos reumáticos; “Prevalência” para os estudos que apresentaram dados estatísticos da associação do HTLV-1 com alguma doença reumática. Além disso, os artigos foram classificados em “Positivo”, quando a hipótese do objetivo foi comprovada e reforçada na conclusão, ou “Negativo”, quando a ideia do objetivo foi contrariada após as análises propostas.

4.7 Considerações éticas

Por tratar-se de uma revisão de Escopo, não foi necessário submeter ao Comitê de Ética em Pesquisa.

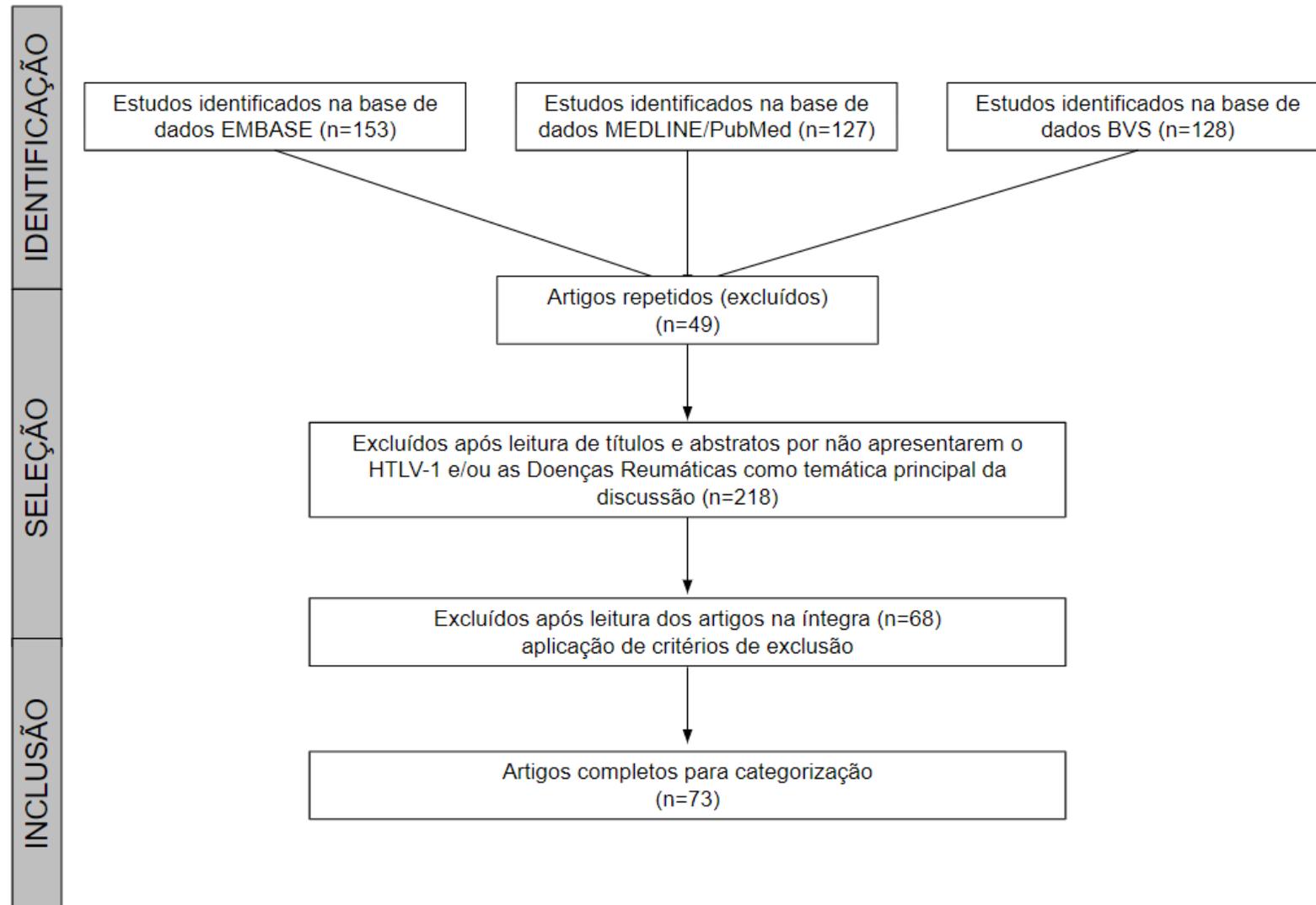
5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos Estudos

A partir da estratégia de busca citada, bem como dos critérios predeterminados, foram incluídos setenta e três artigos nessa revisão, identificados nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, EMBASE e BVS.

Foram excluídos 335 artigos, sendo que quarenta e nove eram duplicados; cento e cinquenta e cinco por não apresentarem a infecção pelo HTLV-1 como parte da temática central; sessenta e três por não apresentarem doenças reumáticas como parte da temática central; vinte e cinco por não apresentarem relações entre a infecção retroviral e doenças reumáticas; vinte e sete por envolverem animais, direta ou indiretamente; onze por envolverem diretamente estudos in vitro; cinco por não estarem disponíveis para leitura em plataformas digitais e/ou compra (**Figura 2**).

A maioria dos estudos incluídos nessa revisão de escopo foram feitos no continente Asiático, mais especificamente no Japão (cerca de 59% dos artigos), seguido do Brasil, aparecendo em 9% dos trabalhos.²⁸ Outro resultado importante é o fato de que a maior parte dos estudos (48%) foi publicada entre os anos de 1989 e 1999 (**Figura 3**).

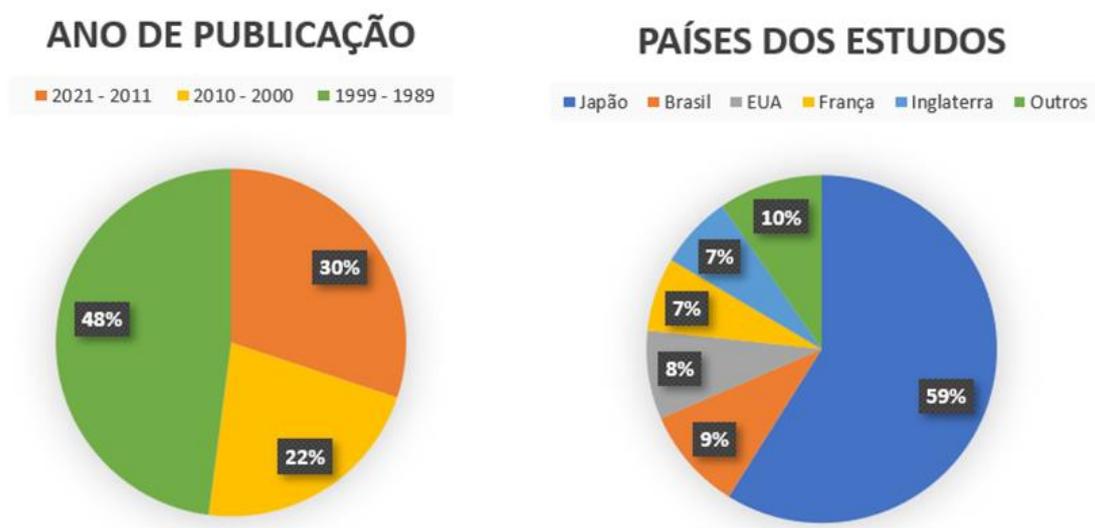
Figura 2. Fluxograma de busca, seleção e inclusão dos artigos.

5.2 Características dos Estudos

Dentre os 73 estudos observacionais analisados, nos quais encontra-se a temática de uma possível relação entre a infecção pelo retrovírus HTLV-1 e o desenvolvimento/presença de determinadas doenças reumáticas, observou-se que, destes, 19 estudos relatam relações entre o HTLV-1 com a Artrite Reumatoide; 28 associam o retrovírus com a Síndrome de Sjogren; 26 comentam sobre a interação do vírus com outras doenças reumáticas, como osteoartrite e Lúpus Eritematoso Sistemático (LES).

Em relação a categorização baseada no foco das discussões centrais de cada estudo, observou-se que, 42 trabalhos retratam uma relação de causalidade entre o vírus e alguma doença reumática, partindo das literaturas já existentes, e se consolidando com as conclusões de cada estudo. Dez estudos relatam interferências de determinados tratamentos reumáticos no curso da infecção retroviral, e 21 apresentam relações numéricas de prevalência do desenvolvimento do vírus em questão em pacientes com doenças reumáticas. Essas informações estão organizadas nas **Tabelas 1, 2 e 3**. Outras características observadas através da categorização destes artigos foram as distribuições das publicações em décadas e nos países de origem, como demonstrado na **Figura 3**.

Figura 3. Distribuição dos artigos em décadas e nos países de origem.



5.3 Resultados individuais dos estudos.

A partir das tabelas comparativas dos resultados (Tabela 1, 2 e 3), é possível identificar pontos-chaves. Primeiro, observou-se que, nas últimas décadas, houve 33 estudos com desenho transversal, correspondendo a, aproximadamente, 45% dos trabalhos incluídos neste estudo. Além disso, houve 14 estudos de Coorte, correspondendo a, aproximadamente, 19,17%, 11 relatos de caso (15,06%), 9 revisões (12,32%), e por fim, 5 estudos foram encontrados em formato de relatório (6,8%), com comentários do autor relacionando o HTLV-1 com a Artrite Reumatoide, a Síndrome de Sjogren ou outras doenças reumáticas.

Outro ponto importante é que se analisou um predomínio de estudos que propuseram relação de causalidade entre o HTLV-1 e a doença reumática em questão (57,53%). Apenas 10 estudos abordaram sobre a interferência viral no tratamento reumático dos pacientes (13,69%), e 21 trouxeram dados de prevalência (28,76%).

Por fim, avaliou-se os resultados individuais de cada estudo por meio da comparação entre o objetivo principal e a conclusão de cada trabalho incluído, sendo possível classificar o trabalho em "Positivo" ou "Negativo". Assim, 63 estudos (86,30%) foram classificados como positivos e 10 estudos (13,69%) foram identificados como negativos.

Tabela 1. Estudos que abordam a associação/relação entre a infecção pelo HTLV-1 com a Artrite Reumatoide.

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Hida et. al²⁸	2021	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Estabelecer associação do HTLV-1 com Artrite Reumatoide (AR)	Confirma a associação entre a soropositividade retroviral e a AR.	Positivo
Eguchi et. al³²	2020	JAPÃO	COORTE	CAUSALIDADE	Avaliar se a carga proviral do HTLV1 (PVL) influencia no desenvolvimento de Leucemia de células T (LTA) em pacientes com AR	Pacientes com AR soropositivos para o retrovírus, com PVL mais elevados, possuem maior risco de desenvolver LTA	Positivo
Endo et. al²⁷	2019	JAPÃO	COORTE	TRATAMENTO	Avaliar a eficácia do tratamento com anti-TNF em pacientes com Artrite Reumatoide e soropositivos para o HTLV-1	Conclui que o tratamento em questão é seguro	Positivo
Endo et. al²⁷	2019	JAPÃO	COORTE	TRATAMENTO	Determinar se a infecção pelo HTLV-1 altera/interfere no quadro clínico e/ou a resposta terapêutica da Artrite Reumatoide	Conclui que o tratamento com Tocilizumabe apresenta melhor resposta em pacientes com anticorpos anti-HTLV-1 concomitante à AR	Positivo
Takajo et. al³³	2018	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Descrever um caso de paciente soropositiva para o HTLV-1 com desenvolvimento de AR	Sugere que um paciente soropositivo para o retrovírus, com AR, pode desenvolver Leucemia de células T adultas (ATL)	Positivo
Suzuki et. al³⁴	2018	JAPÃO	TRANSVERSAL	TRATAMENTO	Avaliar a eficácia dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) para pacientes positivos para HTLV-1 com AR	A eficácia da medicação em questão fica atenuada em pacientes soropositivos com AR	Positivo
Hashiba et. al³⁵	2018	JAPÃO	RELATO DE CASO	TRATAMENTO	Avaliar interação entre as consequências da infecção pelo HTLV-1 com o tratamento de Artrite Reumatoide	Demonstrou que houve remissão do quadro de LTA concomitante à retirada do tratamento de AR com Metotrexato, o que sugere alguma interferência	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Umekita et. al ⁹	2017	JAPÃO	COORTE	PREVALÊNCIA	Determinar a prevalência de pacientes com Artrite Reumatoide que possuem infecção pelo HTLV-1, bem como definir o risco destes pacientes desenvolverem a Leucemia de Células T do Adulto	A prevalência de pacientes com AR e infecção pelo HTLV-1 foi acima do esperado. Além disso, a incidência de LTA nos participantes foi significativa	Positivo
Umekita et. al ³⁶	2015	JAPÃO	RELATO DE CASO	TRATAMENTO	Analisar a resposta ao tratamento de AR com agentes biológicos anti-TNF em dois pacientes HTLV-1 positivos	O tratamento com agentes biológicos aparentemente não induziu ativação do HTLV-1	Negativo
Umekita et. al ³⁷	2015	JAPÃO	COORTE	TRATAMENTO	Avaliar eficácia do medicamento Tocilizumabe para tratamento de Artrite Reumatoide em pacientes soropositivos para HTLV-1	Confirma eficácia do medicamento, além de reafirmar relação entre o HTLV-1 e a Artrite Reumatoide	Positivo
Okayama et. al ³⁸	2014	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Debater as relações entre o HTLV-1 e a Artrite Reumatoide, desde o tratamento até suas implicações no paciente	Reafirma a relação entre o HTLV-1 e a Artrite Reumatoide, e salienta a possibilidade de os tratamentos para a AR impactarem em maior risco de o paciente desenvolver Leucemia de Células T do Adulto	Positivo
Umekita et. al ³⁹	2014	JAPÃO	TRANSVERSAL	TRATAMENTO	Investigar a resposta do tratamento de AR com uma terapia anti-TNF em pacientes soropositivos para HTLV-1	Os pacientes infectados com o retrovírus apresentam maior inflamação e maior resistência ao tratamento com anti-TNF do que pacientes negativos	Positivo
Miyauchi et. al ²⁶	2013	JAPÃO	COORTE	PREVALÊNCIA	Comparar grupo de paciente com AR soropositivos e soronegativos para HTLV-1	Sugere que os pacientes soropositivos apresentam maior grau de inflamação e resistência ao tratamento com anti-TNF	Positivo
Yakova et. al ⁴⁰	2005	FRANÇA	COORTE	CAUSALIDADE	Observar o quanto a carga viral influencia no desenvolvimento de Artrite	Descreve que o retrovírus desempenha um papel no desenvolvimento de AR	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Sebastian et. al ⁴¹	2003	ÁFRICA DO SUL	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Determinar se o gene HTLV-1 Tax é mais prevalente entre pacientes com AR	Conclui que a prevalência de positividade do gene entre os pacientes com AR é 3 vezes maior que entre doadores de sangue	Positivo
Zucker-Franklin et. al ⁴²	2002	EUA	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Avaliar associação entre o HTLV-1 e Artrite Reumatoide na África do Sul	Não foi identificado uma associação significativa	Negativo
Motokawa et. al ⁴³	1996	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Determinar associação etiológica entre a infecção pelo HTLV-1 e a Artrite Reumatoide	Sugere que a infecção viral tem relação com o desenvolvimento de Artrite Reumatoide	Positivo
Eguchi et. al ²²	1996	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Avaliar relação entre o retrovírus HTLV-1 e o desenvolvimento de Artrite Reumatoide	Define que a infecção pelo HTLV-1 é um fator de risco para o desenvolvimento de Artrite Reumatoide	Positivo
Ijichi et. al ⁴⁴	1993	JAPÃO	REVISÃO	CAUSALIDADE	Identificar se o HTLV-1 tem algum papel nas modificações de processos inflamatórios, como nos casos de Artrite Reumatoide	Conclui que não houve dados significantes de associação entre o HTLV-1 e a Artrite Reumatoide	Negativo

Tabela 2. Estudos que abordam a associação/relação entre a infecção pelo HTLV-1 com a Síndrome de Sjogren.

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Ueno et. al ⁴⁵	2017	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Diferenciar a Mielopatia associada ao HTLV-1 de manifestação neurológica da Síndrome de Sjogren	Define que a Síndrome de Sjogren pode coexistir com HAM progressivo agudo e que a terapia com esteroides pode ser um tratamento eficaz.	Positivo
Lima et. al ⁴⁶	2016	BRASIL	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Avaliar a influência dos fatores imunológicos e da carga proviral na Síndrome Sicca associada ao HTLV-1 em pacientes sem mielopatia	Em todos os participantes os antígenos à síndrome anti-Sjogren foram negativos e a produção de TNF-alfa e INF-γ foi maior no grupo de pacientes com HTLV-1 e com Sicca	Negativo
Nakamura et. al ¹¹	2015	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Avaliar a prevalência e as características do retrovírus HTLV-1 associado à Síndrome de Sjogren	Na área endêmica do HTLV-1 há uma alta prevalência de anticorpos anti-HTLV-1 entre pacientes com SS, sendo necessária uma abordagem biológica	Positivo
Nakamura et. al ⁴⁷	2013	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Apresentar as características da Síndrome de Sjogren (SS) em pacientes soropositivos	Uma alta carga viral do retrovírus induz promoção de citocinas, o que resulta na alteração fibrosa de glândulas salivares labiais em pacientes com SS	Positivo
Lee, Sung-Ji et. al ⁴⁸	2012	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Entender se é possível diferenciar pacientes com Síndrome de Sjogren baseando-se na expressão do HTLV-1	Sugere a existência de um subtipo de SS associado ao HTLV-1, com padrões imunológicos diferentes da SS idiopática	Positivo
Hida et. al ⁴⁹	2010	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Comprovar relação entre a infecção pelo HTLV-1 e a Síndrome de Sjogren pela medição de anticorpos anti-HTLV-1 em sobreviventes da bomba atômica de Nagasaki	Confirma associação através dos resultados	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Lee et. al ⁵⁰	2010	COREIA DO SUL	COORTE	CAUSALIDADE	Determinar se a infecção pelo HTLV-1 desencadeia o surgimento de um subgrupo dentro da Síndrome de Sjogren	Sugere que o retrovírus pode ocasionar o surgimento de um tipo específico de Síndrome de Sjogren, que difere em partes da Síndrome idiopática	Positivo
Cartier et. al ⁵¹	2005	CHILE	COORTE	CAUSALIDADE	Estudar de forma comparativa as glândulas salivares de pacientes com HAM/TSP e Síndrome de Sicca	Pacientes soropositivos expressam a proteína Tax viral nas glândulas salivares, o que gera implicações diagnósticas e patogênicas	Positivo
Mariette et. al ⁵²	2000	ITÁLIA	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Comprovar associação de causalidade entre Síndrome de Sjogren e a infecção pelo HTLV-1 através de estudos com células da cavidade oral dos participantes	Estabelece que o retrovírus possivelmente tenha um papel de cofator no desenvolvimento da Síndrome de Sjogren	Positivo
Nakamura et. al ⁵³	2000	JAPÃO	COORTE	PREVALÊNCIA	Comparar o quadro clínico de pacientes com Síndrome de Sjogren divididos em um grupo infectado pelo HTLV-1 e outro não infectado	Conclui sugerindo que a infecção pelo HTLV-1 se associa com a Síndrome de Sjogren	Positivo
Sasaki et. al ⁵⁴	2000	JAPÃO	COORTE	CAUSALIDADE	Analisar genes relacionados à patogênese da infecção pelo HTLV-1 associado à Síndrome de Sjogren	Identificou células em comum envolvidas na patogênese tanto da SS idiopática quanto da SS associada ao HTLV-1	Positivo
Merle et. al ⁵⁵	1999	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Descrever os achados clínicos de pacientes infectados pelo HTLV-1 e que apresentam secura ocular	Concluiu que os achados eram compatíveis com a Síndrome de Sjogren, porém, os distúrbios imunológicos não eram característicos. Além disso, o Fator Reumatoide e Fator Antinuclear foram negativos em todos os casos	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Tominaga et. al ⁵⁶	1999	ITÁLIA	COORTE	CAUSALIDADE	Estabelecer relação entre a infecção pelo retrovírus HTLV-1 e a Síndrome de Sjogren	Determina um papel de cofator ao retrovírus na expressão da Síndrome de Sjogren	Positivo
Hida et. al ⁵⁷	1999	JAPÃO	COORTE	CAUSALIDADE	Estabelecer possibilidade de relação entre a infecção pelo HTLV-1 e o desenvolvimento da Síndrome de Sjogren através da análise de pacientes soronegativo	Os resultados são contra a possibilidade de relação causal entre o retrovírus e a Síndrome de Sjogren	Negativo
Mizokami et al. ⁵⁸	1998	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Confirmar envolvimento do retrovírus HTLV-1 na fisiopatologia da Síndrome de Sjogren	Conclui que o retrovírus induz a Síndrome	Positivo
Ohyama et. al ⁵⁹	1998	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Avaliar possibilidade de relação entre o HTLV-1 e o desenvolvimento de algumas doenças, como a Síndrome de Sicca	Conclui que não há relação direta entre o retrovírus e a Síndrome	Negativo
Georges-Gobinet et. al ⁶⁰	1997	EUA	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Comparar se existem diferenças entre grupos de pacientes com Síndrome de Sjogren associada ao HTLV-1 e grupos com a Síndrome soronegativos	Não houve diferenças significativas, porém, o estudo conclui que o retrovírus pode estar associado à patogênese da Síndrome	Negativo
Nakamura et. al ⁶¹	1997	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Entender a patogênese da SS possivelmente causada pela infecção pelo HTLV-I	Conclui fortalecendo a ideia de que o HTLV-1 está envolvido na patogênese da SS	Positivo
Merle et. al ⁶²	1996	FRANÇA	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Descrever sinais e sintomas de pacientes infectados pelo HTLV-1 que também apresentavam secura ocular	Concluiu que os achados eram compatíveis com a Síndrome de Sjogren, porém, os distúrbios imunológicos não eram característicos	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Yonaha-Nagato et. al ⁶³	1995	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Determinar se o HTLV-1 está associado ao desenvolvimento da Síndrome de Sjogren	Sugere que algumas sequências gênicas do retrovírus podem atuar como autoantígenos, ocasionando ativação de linfócitos T, sendo indiretamente vinculada à Síndrome	Positivo
Vogetseder ⁶⁴	1995	INGLATERRA	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Entender a relação entre a Síndrome de Sjogren e a infecção pelo HTLV-1	Conclui que a soro prevalência do retrovírus em casos de Síndrome de Sjogren pode ser uma questão secundária ao invés de uma implicação de envolvimento patogênico	Positivo
Terada et. al ⁶⁵	1994	INGLATERRA	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Identificar o papel do HTLV-1 na fisiopatologia da Síndrome de Sjogren	Sugere que o retrovírus está ligado à patogênese da Síndrome em áreas endêmicas	Positivo
Sumida et. al ⁶⁶	1994	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Entender se o retrovírus HTLV-1 exerce influência na patogênese as Síndrome de Sjogren	Conclui que alguns genes do retrovírus possivelmente atuam na ativação de linfócitos T, o que impacta na patogênese da Síndrome	Positivo
Matsumoto et. al ⁶⁷	1993	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Relatar o caso	Sugere que o HTLV-1 pode estar envolvido nas manifestações reumáticas desenvolvidas pela paciente do caso	Positivo
Cevallos et. al ⁶⁸	1993	FRANÇA	REVISÃO	PREVALÊNCIA	Avaliar estudos sobre envolvimento do HTLV-1 no com a Síndrome de Sjogren	Conclui com descrição dos dados observados em cada estudo	Positivo
Shattles et. al ⁶⁹	1992	INGLATERRA	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Identificar possível envolvimento do HTLV-1 na Síndrome de Sjogren	Os dados sugerem envolvimento do retrovírus na inflamação crônica da Síndrome	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Eguchi et. al ⁷⁰	1992	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Determinar prevalência de anticorpos anti-HTLV-1 em pacientes com Síndrome de Sjogren primária	Sugere que anticorpos para HTLV-1 podem desencadear as manifestações da Síndrome de Sjogren primária	Positivo
Irvine et. al ⁷¹	1989	INGALTERRA	RELATÓRIO	CAUSALIDADE	Descrever associação do HTLV-1 com doenças do tecido conjuntivo, como Síndrome de Sjogren e Lúpus Eritematoso Sistêmico	Conclui que não existiram evidências significativas de envolvimento entre o HTLV-1 e as doenças em questão	Negativo

Tabela 3. Estudos que abordam a associação/relação entre a infecção pelo HTLV-1 com Outras Doenças Reumáticas.

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Iwao et. al ⁷²	2020	JAPÃO	RELATO DE CASO	TRATAMENTO	Relatar um caso	O tratamento com Tocilizumab em monoterapia para as queixas articulares não piora o quadro desencadeado pelo retrovírus	Positivo
Saghafi et. al ⁷³	2018	IRÃ	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Avaliar a prevalência da soropositividade para o HTLV-1 entre indivíduos com Sarcoidose	A soro prevalência não apresentou resultados significantes	Negativo
Terada et. al ⁷⁴	2017	JAPÃO	RELATO DE CASO	TRATAMENTO	Relatar Caso	É necessário cautela ao usar produtos biológicos em pacientes infectados com o HTLV-1.	Positivo
Shirdel et. al ⁷⁵	2013	IRÃ	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Entender se existe alguma interferência do HTLV-1 na patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico	Conclui afirmando que encontrou associação entre a infecção pelo HTLV-1 e o LES	Positivo
Gonçalves et. al ¹²	2010	BRASIL	REVISÃO	PREVALÊNCIA	Apresentar as correlações do HTLV-1 com algumas doenças, incluindo reumáticas	Associa o HTLV-1 com doenças como a Uveíte, Artrite Reumatoide e Síndrome de Sjogren	Positivo
Akimoto et. al ⁷⁶	2007	JAPÃO	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Associar o HTLV-1 com o desenvolvimento de Lúpus Eritematoso Sistêmico	Sugere algum envolvimento do retrovírus na patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico	Positivo
Cruz et. al ⁷⁷	2006	BRASIL	CASO CONTROLE	PREVALÊNCIA	Avaliar a relação entre fibromialgia (FM) e infecção pelo HTLV-1	Sugeriu uma possível associação entre a doença e a infecção viral	Positivo
de Carvalho et. al ²¹	2006	BRASIL	TRANSVERSAL	PREVALÊNCIA	Estabelecer a frequência de acometimentos reumáticos em pacientes soropositivos para o HTLV-1	Reafirmam a existência de doenças reumáticas autoimunes que sofrem influência da infecção pelo HTLV-1	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Cruz et al ²⁵	2005	BRASIL	REVISÃO	CAUSALIDADE	Expor o retrovírus HTLV-1 e a sua capacidade de interferir na patogênese de doenças como a Artrite Reumatoide e a Síndrome de Sjogren	Conclui que o estudo do HTLV-1 pode melhorar o entendimento da fisiopatologia de determinadas doenças, facilitando prevenções e manejos	Positivo
Yoshihara et. al ⁷⁸	2004	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Comparar as citocinas inflamatórias em amostras de líquido sinovial de pacientes infectados com o HTLV-1 e pacientes controle não portadores de osteoartrite	Conclui que o retrovírus pode modificar a atividade inflamatória da Osteoartrite, e que o C-PTHrP pode ser um marcador potencial para diferenciar Osteoartrite associada ao HTLV-1 da primária simples	Positivo
Santiago et. al ⁷⁹	2002	BRASIL	REVISÃO	PREVALÊNCIA	Descrever prevalência de doenças reumáticas em pacientes com HTLV-1	Conclui que o HTLV-I é potencialmente associado à artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, e outras doenças reumáticas	Positivo
McBurney et. al ⁸⁰	1998	EUA	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Avaliar interferência do HTLV-1 no desenvolvimento de Lúpus Eritematoso Sistêmico em pacientes já diagnosticados com Linfoma Cutâneo de Células T	Conclui que o retrovírus tem relação com todos os casos apresentados de LES e LCCT	Positivo
Vassilopoulos et. al ⁸¹	1998	EUA	REVISÃO	CAUSALIDADE	Associa infecções virais, como a do HTLV-1, ao desenvolvimento de doenças reumáticas	Conclui falando da importância de se investigar possíveis diagnósticos virais diante do manejo de algumas doenças reumáticas	Positivo
Hasunuma et. al ⁸²	1997	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Associa o quadro de um homem de 45 anos com múltiplos nódulos à sua infecção pelo HTLV-1	Definiu o caso como uma manifestação atípica de Artropatia associada ao HTLV-I	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Couderc et. al⁸³	1996	FRANÇA	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Revisar casos que associam a infecção pelo HTLV-1 e o desenvolvimento de acometimentos reumáticos	Reforça que o HTLV-1 possivelmente está relacionado com o desenvolvimento de acometimentos reumáticos, além de outras doenças	Positivo
Sherman et. al⁸⁴	1995	EUA	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Associar a infecção pelo HTLV-1 com o desenvolvimento de Poliomielite	Confirma a hipótese de associação de causalidade	Positivo
Pinheiro et. al⁸⁵	1995	BRASIL	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Estabelecer relação entre o retrovírus HTLV-1 e determinadas doenças reumáticas	Demonstrou a relação entre a infecção de uma paciente pelo retrovírus HTLV-1 e o desenvolvimento de doenças reumáticas, como uveíte, artrite e síndrome de Sjogren	Positivo
Guérin et. al²³	1995	FRANÇA	TRANVERSAL	PREVALÊNCIA	Determinar prevalência de diagnósticos de Poliartrite concomitante com infecção pelo HTLV-1, comparando com grupo de pacientes soronegativos.	Conclui revisando os dados observados e estabelecendo prevalência	Positivo
Aoyagi et. al²⁴	1994	JAPÃO	COORTE	TRATAMENTO	Determinar a eficácia do tratamento de Poliartrites com Interferon-alpha em pacientes com HTLV-1	Confirma que o tratamento em questão é eficaz, e reafirma a associação do HTLV-1 com o desenvolvimento de Poliartrites	Positivo
Nishioka et. al⁸⁶	1993	JAPÃO	REVISÃO	CAUSALIDADE	Revisar os distúrbios associados à infecção pelo HTLV-1	Sugere que o HTLV-1 contribui para a proliferação sinovial, impactando em distúrbios imunológicos	Positivo

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO	CATEGORIA	OBJETIVO	CONCLUSÃO	RELAÇÃO FINAL
Perl et. al ⁸⁷	1991	EUA	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Associar a Crioglobulinemia com a infecção pelo HTLV-1	Sugere possível envolvimento do retrovírus no desenvolvimento da Crioglobulinemia	Positivo
Sato et. al ⁸⁸	1991	JAPÃO	TRANSVERSAL	CAUSALIDADE	Relacionar o HTLV-1 com o desenvolvimento de Artropatia	Classifica a Artropatia crônica como uma patologia ligada ao HTLV-1	Positivo
Nishikai et. al ⁸⁹	1991	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Avaliar relação entre o HTLV-1 e a Poliomielite	Os dados não foram significantes para comprovar relação	Negativo
Ijichi et. al ⁹⁰	1990	JAPÃO	RELATO DE CASO	CAUSALIDADE	Relatar o caso de uma mulher com Poliartrite diagnosticada com HTLV-1	Sugere o HTLV-1 interfira no desencadeamento de inflamações sinoviais	Positivo
Nishioka et. al ⁴	1989	INGLATERRA	REVISÃO	CAUSALIDADE	Relatar caso e identificar interferência do HTLV-1 nas inflamações sinoviais	Sugere que o retrovírus induz fatores proliferativos no tecido sinovial	Positivo
Kitajima et. al ⁹¹	1989	JAPÃO	REVISÃO	CAUSALIDADE	Associar acometimentos articulares em pacientes com HTLV-	Sugere que alguns casos de Artropatias estão relacionados com a infecção pelo HTLV-1	Positivo

6. DISCUSSÃO

A partir da ideia de que o vírus HTLV-1 pode estar associado, direta ou indiretamente, ao desenvolvimento e/ou maior frequência de doenças reumáticas nos pacientes soropositivos, é necessário entender o estado atual da literatura mundial que discute essa temática. Ao longo da análise de todos os artigos incluídos nesta revisão de Escopo, alguns pontos devem ser destacados, como o ano de publicação e os países que mais produzem sobre este conteúdo, bem como os principais desenhos de estudos envolvidos, além das doenças reumáticas envolvidas, e das ideias comprovadas ou negadas ao longo das produções científicas. Antes de adentrar nas conclusões geradas pelos resultados, é importante reforçar a hipótese de que o HTLV-1 expressa um tropismo pelos tecidos sinoviais, discutida anteriormente por autores como Nishioka et. al. (1989).⁴ Essa ideia tenta explicar que o HTLV-1 seja capaz de induzir tanto uma proliferação de linfócitos atípicos no tecido sinovial quanto a liberação de citocinas autoimunes, que podem desencadear doenças reumáticas.⁴ Ao longo dos anos, esse conhecimento foi atualizado e essas hipóteses se fortaleceram com novos estudos.

Assim, o presente trabalho analisou 73 publicações, distribuídas ao longo de 33 anos (os primeiros artigos incluídos foram disponibilizados em 1989^{71 4}). A partir das análises feitas, percebe-se que a maior parte dos estudos (48%) foi publicada entre os anos de 1989 e 1999. É possível relacionar essa informação com a descoberta do retrovírus HTLV-1 no início dos anos 80;¹⁵ logo, os anos seguintes a esse evento foram de grande estímulo para o desenvolvimento de pesquisas científicas que permitissem um maior conhecimento acerca do perfil viral.

Além disso, é importante discutir sobre os países de origem dos estudos, sendo possível identificar uma prevalência de produções no continente Asiático, mais especificamente no Japão, região endêmica para o HTLV-1, que abriga uma população significativa de pacientes soropositivos.⁸⁵ Com cerca de 59% dos trabalhos desta revisão tendo sido produzidos no Japão, é possível evidenciar um grande investimento do país na busca por entender o vírus, seus mecanismos e, principalmente, seus impactos na vida dos pacientes. Em seguida, encontra-se o Brasil, em 9% dos artigos desta revisão, sendo também um país que abriga uma

população significativa de pacientes soropositivos. Segundo dados do Ministério da Saúde, existem entre 700 mil e 2 milhões de brasileiros convivendo com a infecção pelo HTLV-1.⁹² Por conta dos números significativos de infectados, ambos países dedicam estudos para entender quais os impactos do retrovírus no prognóstico dos pacientes.¹² É válido ressaltar que a discrepância dos números de trabalhos publicados dos dois países possivelmente se dá pelo grau de desenvolvimento socioeconômico de cada um, o que ainda é um fator negativo na produção científica de uma nação; ou seja, países mais desenvolvidos, como o Japão, apresentam uma maior e mais consolidada agenda de pesquisa, do que país subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.⁹³

Seguindo a ordem de territórios que produziram sobre o HTLV-1 e as doenças reumáticas nos últimos 33 anos, encontram-se países desenvolvidos, como Estados Unidos e Inglaterra, que também aparecem com discussões acerca da temática, mesmo sem uma prevalência significativa do retrovírus em suas populações.¹⁵ Observa-se ainda outro país endêmico, África do Sul ²⁶, porém, com produção de estudos, sobre a relação do HTLV-1 e as doenças reumáticas, reduzida (1,36% dos artigos deste trabalho), o que parece reforçar a ideia de que os investimentos científicos estão diretamente ligados ao contexto econômico do local. ⁹³

Todavia, dentre todas as referências já desenvolvidas acerca da relação entre o HTLV-1 e as doenças reumáticas, uma outra análise importante é quanto aos tipos de estudos disponíveis sobre o assunto. Através desta revisão, observou-se, nos últimos 30 anos, um predomínio de estudos com desenho transversal (seccional), correspondendo a cerca de 45% dos resultados, o que sugere uma tendência de trabalhos com o intuito de demonstrar prevalência, identificando o número de pacientes infectados em determinadas regiões e correlacionando com acometimentos reumáticos, de forma mais generalizada. Como os estudos seccionais são retratos de uma determinada população em um momento pontual, eles não conseguem, na maioria dos casos, apontar se uma condição é causa ou consequência de outra.⁹⁴ Logo, para esse fim, o mais indicado é que haja estudos de maior seguimento temporal dos pacientes, avaliando incidência de indivíduos expostos e os fatores de risco da condição a longo prazo, como ocorre nos estudos de coorte.⁹⁵ Cerca de 20% dos textos analisados no presente trabalho possuem

esta característica, porém, a maioria deles foram publicados há mais de 10 anos. Tal observação sugere que esta janela de análise da relação do HTLV-1 com as doenças reumáticas precisa ser atualizada com estudos específicos, maiores, mais comparativos e de seguimento temporal mais expressivo, a fim de se estabelecer a possível relação causal.

Nesse mesmo sentido, outro ponto a ser discutido é sobre a categorização de cada estudo. Neste trabalho, como citado em tópicos anteriores, os artigos foram classificados em Causalidade, Tratamento e Prevalência. Desde os artigos mais antigos incluídos nesta revisão (1989), até o mais recente (2021), observou-se um predomínio de estudos que propuseram relação causal entre o HTLV-1 e a doença reumática em questão (57,5%). Apenas 10 estudos abordaram sobre a interferência viral no tratamento reumático dos pacientes (13,7%), e 21 trouxeram dados de prevalência (28,8%). A partir dessa observação, é importante reafirmar que o fato da maioria dos autores se empenharem em discutir sobre a interferência do retrovírus na patogênese de doenças reumáticas, fortalece tal hipótese, partindo do pressuposto de que toda pesquisa é previamente baseada em observações. Isto é, para que esses trabalhos fossem desenvolvidos, houve muitos indícios que impulsionaram os autores a estudar melhor o HTLV-1 e suas consequências reumáticas.²⁵ Associando as manifestações reumáticas nos pacientes soropositivos, descritas por muitos autores, com a fisiopatologia retroviral, que propicia o desenvolvimento de doenças autoimunes, as hipóteses de causalidade se fortaleceram ao longo dos anos.¹²

No que tange às principais patologias reumáticas envolvidas nos estudos científicos nessas últimas décadas, o presente trabalho pôde determinar que há uma prevalência, na literatura mundial, de publicações relacionando a infecção pelo HTLV-1 com a Síndrome de Sjogren (SS), quase 40% dos estudos selecionados nessa revisão. Sendo a SS uma doença autoimune, crônica, na qual linfócitos atingem as glândulas lacrimais e salivares, a detecção destes linfócitos alterados pelo HTLV-1 principalmente na saliva dos pacientes, causando sintomatologia, reforça a hipótese defendida por tantos estudos sobre uma associação.⁴⁶ Vinculando a prevalência de estudos sobre o vírus e a SS com a descrição fisiopatológica de ambas doenças, a ideia de que realmente existe uma relação do HTLV-1 com o desenvolvimento de SS se fortalece, como defenderam Hida et. al,

em 2010, no Japão.⁴⁹ Outros trabalhos, em 2012, sugerem ainda a possível existência de um subtipo da SS especificamente relacionada à infecção pelo HTLV-1, com padrões imunológicos específicos.⁵⁰ A segunda doença que mais apareceu relacionada ao retrovírus foi a Artrite Reumatoide, presente como temática central junto com o HTLV-1 em 19 estudos (26,02%). Ademais, outros acometimentos também foram identificados como Uveítes, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Osteoartrite.

Outro ponto relevante a ser discutido é a classificação dos artigos desta revisão, como citado em tópico anterior, em Positivos ou Negativos, baseado na comparação entre o objetivo e a conclusão de cada estudo. Destarte, observou-se que a grande maioria das publicações foram classificadas como positivas (86,30%), com a ideia do objetivo sendo comprovada ou reforçada na conclusão. Esta observação fortalece a hipótese de que, no seguimento terapêutico dos pacientes soropositivos, a presença de sinais e sintomas reumáticos é tão significativa que induz a fomentação científica.⁶⁸ Ou seja, os acometimentos articulares dos pacientes soropositivos são tão frequentemente identificados que surge a necessidade, por parte dos profissionais de saúde envolvidos, de entender melhor todos os fatores desta associação entre o vírus e as artropatias.²⁵ A compreensão de que muitas lacunas ainda precisam ser preenchidas por novos estudos, com o intuito de melhorar a vida dos pacientes que convivem com a infecção e com suas consequências, como as queixas reumáticas, é fundamental.⁸ Por meio dessas observações, percebe-se que mesmo com a presença de um número expressivo de pacientes infectados pelo HTLV-1 em determinadas regiões, a negligência ainda existe, culminando em um baixo incentivo social e governamental para pesquisas sobre ele.⁸ Sendo assim, no cenário atual, mesmo diante de muitos estudos acerca das características retrovirais, é perceptível que o HTLV-1 e seus impactos ainda são menosprezados diante de outros vírus e patologias.⁹²

7. CONCLUSÃO

A partir do objetivo de entender e categorizar estudos que relacionam a infecção pelo HTLV-1 com doenças reumáticas, o presente trabalho concluiu que a maioria dos estudos incluídos sugere uma possível relação causal entre o retrovírus e as manifestações articulares, porém, por meio de desenhos de estudos limitados para este propósito.

Sendo assim, este trabalho demonstra uma necessidade de estudos com maior seguimento temporal dos indivíduos envolvidos, a fim de se entender melhor a possibilidade de o retrovírus estar ligado com o desencadeamento das queixas reumáticas. Destaca-se ainda a importância de novas comparações entre grupos de pacientes, para que se compreenda sobre a hipótese de causalidade e prevalência já levantada por tantos artigos. Em consequência, a análise dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa possível relação causal precisa ser descrita de forma mais completa.

8. REFERÊNCIAS

1. Goldman ADC. Goldman Cecil: Medicina. Saunders Elsevier. 2014;24^a ed. RJ:472–4.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diagnóstico Laboratorial do HTLV [Internet]. Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV. 2004 [cited 2022 May 3]. p. 1–41. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_manejo_clinico_do_paciente_com_HTLV.pdf
3. Htlv-i LVTI, Cruz BA, Catalan-soares B, Proietti F. Manifestações Reumáticas associadas ao Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo I (HTLV-I) (*) Rheumatic Manifestations associated with the Human T-Cell. Rev Bras Reum vol45 no2 São Paulo Mar/Apr 2005. 2005;45(31):71–7.
4. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. Vol. 1, Lancet (London, England). England; 1989. p. 441.
5. Motokawa S, Hasunuma T, Tajima K, Krieg AM, Ito S. High prevalence of arthropathy in HTLV-I carriers on a Japanese island. Ann Rheum Dis. 1996;55:193–5.
6. Martinelli M, Carvalho N De, Novaes AE, Carvalho EM De. Doenças Reumáticas Auto-Imunes em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 Autoimmune Rheumatic Diseases in HTLV-1 Infected Individuals. Rev Bras Reumatol. 2006;46(71):334–9.
7. Martinelli M, Carvalho N De, Giozza SP, Luiz A, Alves M. Freqüência de Doenças Reumáticas em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 Frequency of Rheumatic Diseases in Individuals Infected with HTLV-1. Rev Bras Reumatol. 2006;46(71):315–22.
8. Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sánchez D, Casseb J, Ishak R. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Epidemiol e Serviços Saúde. 2021;30(spe1):1–24.
9. Umekita K, Hashiba Y, Miyauchi S, Kubo K, Hidaka T, Okayama A. The risk factors of developing adult T cell leukemia (ATL) in human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) positive patients with rheumatoid arthritis in endemic area, Japan; a retrospective cohort study. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2017;69. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618910725&from=export>
10. Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(7):1014–21.

11. Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, et al. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Nov;16:335.
12. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases [Internet]. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews*. A. B. F. Carneiro-Proietti, Fundação Hemominas, Rua Grão Pará 882, Belo Horizonte, Minas Gerais 30140-341, Brazil; 2010. p. 577–89. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359174955&from=export>
13. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(12 II):7415–9.
14. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. Vol. 7, *Lancet Infectious Diseases*. 2007. p. 266–81.
15. Santos FLN, Lima FW de M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I [Internet]. Vol. 41, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2005 [cited 2022 May 1]. p. 105–16. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/N7CCnFWv7PgdnhhFyV6WBCm/?format=pdf&lang=pt#:~:text=O diagnóstico rotineiro da infecção,provirais em células mononucleares periféricas.>
16. Rosadas C, Malik B, Taylor GP, Puccioni-Sohler M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum [Internet]. Vol. 12, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018 [cited 2022 Apr 18]. p. 1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6261628/pdf/pntd.0006913.pdf>
17. Andrade RCP de. Fisioterapia pélvica em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico das células t humano do tipo 1 (HTLV -1) com disfunção vésico-uretral [Internet]. Vol. 1. 2015. p. 128. Available from: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/22049/1/Tese_Med_Rosana_Cristina_Pereira_de_Andrade.pdf
18. Oliveira P, Monteiro P, Coutinho M, Salvador MJ, Costa ME, Malcata A. QUALIDADE DE VIDA E VIVÊNCIA DA D O R C R Ó N I C A N A S D O E N Ç A S R E U M Á T I C A S [Internet]. *Porto Acta Reumatol*. 2009. p. 511–9. Available from: https://www.arprheumatology.com/oldsite/conteudo/pdfs/ARP_2009_3_511_12_Qualidade_ARP2009_02AO.pdf
19. Rocha FAC, Landim JIVD, da Rocha LN. Advances in rheumatology practice in Brazil. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018;39(7):1125–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4211-1>
20. Fauci AS, Langford CA. *Reumatologia de Harrison*. 2014;288.

21. de Carvalho MMN, Giozza SP, dos Santos ALMA, de Carvalho EM, Araújo MI. Frequency of rheumatic diseases in individuals infected with HTLV-1. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2006;46(5):315–22. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L352327050&from=export>
22. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 39, *Arthritis and Rheumatism*. K. Eguchi, First Dept. of Internal Medicine, Nagasaki Univ. School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki City, Nagasaki 852, Japan; 1996. p. 463–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L26085222&from=export>
23. Guérin B, Arfi S, Numéric P, Jean-Baptiste G, Le Parc JM, Smadja D, et al. Polyarthritis in HTLV-1-infected patients. A review of 17 cases. *Rev Rhum Engl Ed* [Internet]. 1995 Jan;62(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788319>
24. Aoyagi T, Maeda K, Furuichi I, Eguchi K, Sakai M, Nagataki S, et al. Treatment of patients with polyarthritis and anti-HTLV-I antibodies with interferon-alpha. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1994;53(1):80–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L24067416&from=export>
25. Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo I (HTLV-I) TT - Rheumatic manifestations associated with the human T-Cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Rev bras Reum* [Internet]. 2005;45(2):71–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&
26. Miyauchi S, Umekita K, Hidaka T, Hashiba Y, Kawaguchi T, Matsuda M, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF) biologics to human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients with rheumatoid arthritis (RA): A case-control study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71333298&from=export>
27. Endo Y, Umekita K, Nakamura H, Fukui S, Suzuki T, Miyamoto J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab treatment for anti-human T lymphotropic virus type I antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019;71:3724–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633060217&from=export>
28. Hida A, Imaizumi M, French B, Ohishi W, Haruta D, Eguchi K, et al. Association of human T-cell leukemia virus type 1 with prevalent rheumatoid arthritis among atomic bomb survivors. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Jun 18;100(24):e26297. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635334117&from=export>
29. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA

- extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
30. Elston DM, Mendeleev. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1071.
 31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev [Internet]*. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 32. Eguchi K, Iwanaga M, Terada K, Aramaki T, Tuji Y, Kurushima S, 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. [Internet]. Vol. 30, *Mod Rheumatol*. Eguchi K; Rheumatic and Collagen Disease Center, Sasebo Chuo Hospital, Sasebo, Japan.; 2020. p. 471–80. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/14397595.2019.1602931>
 33. Takajo I, Umekita K, Ikei Y, Oshima K, Okayama A. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2018 Jul;57(14):2071–5.
 34. Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol [Internet]*. 2018;70(7):1014–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123123>
 35. Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, Nishi E, Kai Y, Kubo K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report [Internet]. Vol. 2, *Modern Rheumatology Case Reports*. K. Umekita, Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, Japan; 2018. p. 9–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123123>
 36. Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, et al. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: A case series. *Mod Rheumatol [Internet]*. 2015;25(5):794–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123123>
 37. Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Kubo K, Hashiba Y, Okayama A. Tocilizumab is clinically effective and safe for human t-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis who are not responsive to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2015;74:932. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123123>
 38. Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, et al.

- Human T-lymphotropic virus type 1 biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014;66:S944. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71738149&from=export>
39. Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(5):788–92.
 40. Yakova M, Lézin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology*. 2005 Feb;2:4.
 41. Sebastian D, Nayiager S, York DY, Mody GM. Lack of association of Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2003;22(1):30–2. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsm/resouce/pt/mdl-12605314>
 42. Zucker-Franklin D, Pancake BA, Brown WH. Prevalence of HTLV-I Tax in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(2):161–9.
 43. Motokawa S, Hasunuma T, Tajima K, Krieg AM, Ito S-I, Iwasaki K, et al. High prevalence of arthropathy in HTLV-I carriers on a Japanese island. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1996;55(3):193–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L26076734&from=export>
 44. Ijichi S, Maruyama I, Maruyama Y, Osame M, Matsuda T, Niinura T, et al. Synovial fluid T cells in HTLV-I positive RA [3] [Internet]. Vol. 52, *Annals of the Rheumatic Diseases*. S. Ijichi, Third Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan; 1993. p. 166–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L23065683&from=export>
 45. Ueno T, Nishijima H, Kon T, Nunomura J-I, Tomiyama M. Acute progressive human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy with Sjögren's syndrome: Cause or coincidence? Vol. 373, *Journal of the neurological sciences*. Netherlands; 2017. p. 33–4.
 46. Lima CM, Santos S, Dourado A, Carvalho NB, Bittencourt V, Lessa MM, et al. Association of Sicca Syndrome with Proviral Load and Proinflammatory Cytokines in HTLV-1 Infection. *J Immunol Res*. 2016;2016:8402059.
 47. Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, et al. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere-antibody-seropositive Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan;23(1):133–9.
 48. Lee S-J, Lee JS, Shin M-G, Tanaka Y, Park D-J, Kim T-J, et al. Detection of HTLV-1 in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: a distinct clinical subgroup? *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):809–15.

49. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(11):2056–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359943497&from=export>
50. Lee S-J, Seo S-R, Kim T-J, Park Y-W, Lee S-S. Detection of HTLV-1 p19 protein in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome: A distinct clinical subgroup? [Internet]. Vol. 62, *Arthritis and Rheumatism*. S.-J. Lee, Chonnam Natl. Univ., Med. School, Gwangju, South Korea; 2010. p. 1891. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70380693&from=export>
51. Cartier L, Vergara C, Ramírez E. [Viral Tax protein expression in salivary glands of patients infected with human t-cell lymphotropic virus type I and Sicca Syndrome]. *Rev Med Chil*. 2005 Oct;133(10):1183–90.
52. Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, et al. Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):341–7.
53. Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, et al. Relationship between Sjögren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med*. 2000 Feb;135(2):139–44.
54. Sasaki M, Nakamura S, Ohyama Y, Shinohara M, Ezaki I, Hara H, et al. Accumulation of Common T Cell Clonotypes in the Salivary Glands of Patients with Human T Lymphotropic Virus Type I-Associated and Idiopathic Sjögren's Syndrome. *J Immunol*. 2000;164(5):2823–31.
55. Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca syndrome and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(6):509–12.
56. Tominaga M, Migita K, Nakamura H, Ichinose Y, Furuya T, Origuchi T, et al. Expression of metalloproteinase-2 (gelatinase A) in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome with HTLV-I infection. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 1999;17(4):463–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10464559>
57. Hida A, Kawabe Y, Kawakami A, Migita K, Tominaga M, Nakamura H, et al. HTLV-I associated Sjögren's syndrome is aetiologically distinct from anti-centromere antibodies positive Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1999;58(5):320–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L29232146&from=export>
58. Mizokami A, Eguchi K, Moriuchi R, Futsuki Y, Terada K, Nakamura H, et al. Low copy numbers of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-like DNA detected in the salivary gland of seronegative patients with Sjögren's syndrome in an HTLV-I endemic area. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(6):435–

- 40.
59. Ohyama Y, Nakamura S, Hara H, Shinohara M, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-infected T cells in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus type I-associated Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998 Nov;41(11):1972–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L28506687&from=export>
 60. Georges-Gobinet A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Guillemain B. HTLV-I associated sicca syndrome in Guadeloupe: lack of relation with a peculiar encoding sequence of surface envelope glycoprotein. *Virus Genes*. 1998;16(2):195–8.
 61. Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy [Internet]. Vol. 56, *Annals of the Rheumatic Diseases*. S. Nagasaki, The First Department Internal Med., Nagasaki University, School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki City, Nagasaki 852, Japan; 1997. p. 167–72. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L27144199&from=export>
 62. Merle H, Cabre P, Smadja D, Landau M, Vernant JC. [Sjögren's syndrome and HTLV-I myelopathy]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147(8):586–9.
 63. Yonaha-Nagato F, Sumida T. [Expression of sequences homologous to HTLV-I pXIV gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjögren's syndrome and pathogenesis]. *Nihon Rinsho* [Internet]. 1995 Oct;53(10):2473–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8531358>
 64. Vogetseder W. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1995 Jan 7;345(8941):72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799739>
 65. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet (London, England)*. 1994 Oct;344(8930):1116–9.
 66. Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Kita Y, Iwamoto I, Koike T, et al. Expression of sequences homologous to HTLV-I tax gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1994;37(4):545–50. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L24115941&from=export>
 67. Matsumoto Y, Muramatsu MO, Sato K. Mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome, accompanied by HTLV-I infection. *Intern Med*. 1993 Mar;32(3):261–4.
 68. Cevallos R, Geffray L, Guillevin L, Cevallos L, Veyssier P, Darnige L, et al. [Primitive Sjögren's syndrome in France and Ecuador. Possible involvement

- od HTLV 1]. Bull Soc Pathol Exot [Internet]. 1993;86(5 Pt 2):439–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7819797>
69. Shattles WG, Brookes SM, Venables PJ, Clark DA, Maini RN. Expression of antigen reactive with a monoclonal antibody to HTLV-1 P19 in salivary glands in Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol. 1992 Jul;89(1):46–51.
 70. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: Clinical and laboratory features. Ann Rheum Dis [Internet]. 1992;51(6):769–76. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L22178017&from=export>
 71. Irvine W, White P, Cambridge G. Antibodies to HTLV-I in sera from patients with connective tissue diseases. [Internet]. Vol. 48, Annals of the rheumatic diseases. W. Irvine; 1989. p. 80. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L19386891&from=export>
 72. Iwao C, Umekita K, Miyauchi S, Kimura M, Rikitake Y, Iwao K, et al. Effective Treatment with Tocilizumab in a Rheumatoid Arthritis Patient Complicated with Human T-cell Leukemia Virus Type 1-associated Myelopathy. Intern Med. 2020 Aug;59(15):1891–7.
 73. Saghafi M, Rezaieyazdi Z, Nabavi S, Mirfeizi Z, Sahebari M, Salari M. HTLV-1 seroprevalance in sarcoidosis. A clinical and laboratory study in northeast of Iran. Int J Rheum Dis [Internet]. 2018;21(6):1309–13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614460187&from=export>
 74. Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions a case report [Internet]. Vol. 96, Medicine (United States). K. Kamoi, Department of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan; 2017. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620970830&from=export>
 75. Shirdel A, Hashemzadeh K, Sahebari M, Rafatpanah H, Reza Hatef M, Rezaieyazdi Z, et al. Is there any association between human lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and systemic lupus erythematosus? an original research and literature review [Internet]. Vol. 16, Iranian Journal of Basic Medical Sciences. M. Sahebari, Rheumatic Diseases Research Centre, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; 2013. p. 252–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L368906674&from=export>
 76. Akimoto M, Matsushita K, Suruga Y, Aoki N, Ozaki A, Uozumi K, et al. Clinical manifestations of human T lymphotropic virus type I-infected patients with systemic lupus erythematosus. [Internet]. Vol. 34, J Rheumatol. Akimoto M; Department of Hematology and Immunology, Kagoshima University Hospital, Kagoshima, Japan. akimoto@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp; 2007. p. 1841–8.

- Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmms/resource/pt/mdl-17696273>
77. Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2300–3.
 78. Yoshihara Y, Tsukazaki T, Osaki M, Nakashima M, Hasui K, Shindo H. Altered expression of inflammatory cytokines in primary osteoarthritis by human T lymphotropic virus type I retrovirus infection: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R347-54.
 79. Santiago M, Crusoé E de Q, Matos AV. Manifestações reumatológicas associadas à infecção pelo HTLV-I TT - Rheumatological manifestations associated with HTLV-I infection [Internet]. Vol. 42, *Rev. bras. reumatol*. Santiago, Mittermayer; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador. BR; 2002. p. 306–10. Available from: <http://www.revbrasreumatol.com.br/pdf/420505.pdf>
 80. McBurney EI, Hickham PR, Garry RF, Reed RJ. Lupus erythematosus-like features in patients with cutaneous T-cell lymphoma [Internet]. Vol. 37, *International Journal of Dermatology*. E.I. McBurney, Slidell, P.O. Box 602, Louisiana, LA 70459, United States; 1998. p. 579–85. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L28389317&from=export>
 81. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatologic manifestations of HIV-1 and HTLV-I infections. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 1998;65(8):436–41. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L28518450&from=export>
 82. Hasunuma T, Morimoto T, Hoa TTM, Müller-Ladner U, Aono H, Ogawa R, et al. Tenosynovial nodulosis in a patient infected with human T cell lymphotropic virus I. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997;40(3):578–82. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L27123677&from=export>
 83. Couderc LJ, Flammang MP, Caubarrere I, Vernant JC. Human T cell leukemia/lymphoma virus type I DNA and polymyositis/dermatomyositis: comment on the article by Sherman et al. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996;39(3):535. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L126216388&from=export>
 84. Sherman MP, Amin RM, Rodgers-Johnson PEB, Morgan OSC, Char G, Mora CA, et al. Identification of human T cell leukemia/lymphoma virus type I antibodies, DNA, and protein in patients with polymyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995;38(5):690–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L25139776&from=export>
 85. Pinheiro SR, Lana-Peixoto MA, Proietti AB, Oréfice F, Lima-Martins M V, Proietti FA. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and

- Sjögren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995 Dec;53(4):777–81.
86. Nishioka K, Nakajima T, Hasunuma T, Sato K. Rheumatic manifestation of human leukemia virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 1993;19(2):489–503. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L23170212&from=export>
 87. Perl A, Gorevic PD, Condemi JJ, Papsidero L, Poiesz BJ, Abraham GN. Antibodies to retroviral proteins and reverse transcriptase activity in patients with essential cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991;34(10):1313–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L21317487&from=export>
 88. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I: Clinical and immunopathologic features [Internet]. Vol. 34, *Arthritis and Rheumatism*. K. Nishioka, NS Building, Tokyo Women's Medical College, 2-4-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 163, Japan; 1991. p. 714–21. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L21282612&from=export>
 89. Nishikai M, Sato A. Human T lymphotropic virus type I and polymyositis and dermatomyositis in Japan [7]. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991;34(6):791–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L21282629&from=export>
 90. Ijichi S, Matsuda T, Maruyama I, Izumihara T, Kojima K, Niimura T, et al. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier [Internet]. Vol. 49, *Annals of the Rheumatic Diseases*. T. Matsuda, Center of Rheumatic Diseases, Kagoshima Red Cross Hospital, 2545 Hirakawa-cho, Kagoshima 891-01, Japan; 1990. p. 718–21. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L20279126&from=export>
 91. Kitajima I, Maruyama I, Maruyama Y, Ijichi S, Eiraku N, Mimura Y, et al. Polyarthritis in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. [Internet]. Vol. 32, *Arthritis and rheumatism*. I. Kitajima; 1989. p. 1342–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L19498675&from=export>
 92. Da Silva Garcia IF, Hennington ÉA. HTLV: A stigmatizing infection? [Internet]. Vol. 35, *Cadernos de Saude Publica*. 2019 [cited 2022 May 3]. p. 1–14. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/mXbMb6MrZyZLnqJkByXJ65S/?lang=pt>
 93. Fernandes L, Garcia A, Cruz P. Desenvolvimento desigual na era do conhecimento: a participação dos BRICS na produção científica e tecnológica mundial [Internet]. Vol. 37, *Contexto Internacional*. 2015. p. 215–53. Available from: <https://www.scielo.br/j/cint/a/s7DVz9CGyzyHkdZjXcth7qt/?lang=pt>

94. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento [Internet]. Vol. 12, Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2003. p. 189–201. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742003000400003
95. Sichieri R, Benício M, Barreto S, Costa MF. Editorial [Internet]. Vol. 42. 2008. p. 1–2. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/hkVNd6dCKT7RQhrG4WsTPxM/?lang=pt>