



CURSO DE MEDICINA
CLARA SAFFE MENESES

**DESFECHOS CLÍNICOS DA COINFECCÃO HIV E HTLV-1/2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2021

CLARA SAFFE MENESES

**DESFECHOS CLÍNICOS DA COINFECCÃO HIV E HTLV-1/2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado ao curso de graduação em medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de medicina.

Orientador: Carlos Brites

SALVADOR

2021

Dedico este trabalho aos meus pais,
familiares, namorado, amigos, professor,
orientador e a todos que foram presentes
na caminhada para a realização desse
trabalho de conclusão de curso.

"Metas confortáveis geram profissionais medíocres".

Thiago Nigro.

AGRADECIMENTO:

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas:

Meu primeiro agradecimento será aos meus pais: Rose e Antônio e a minha tia Isabela que nunca mediram esforços para me ajudar a concretizar esse sonho, que é cursar medicina, que cuidam de mim e me incentivam todos os dias.

A meu orientador Dr. Carlos Brites e meu professor Diego Rabelo, que durante todo esse tempo me acompanharam, dando todo auxílio necessário para elaboração do projeto.

Além disso, gostaria de agradecer aos meus amigos da faculdade: Ana Luiza Dutra, Beatriz Tejo, Blenda Antunes, Christine Almeida, Gabriela Saffe e Júlia Vieira que estiveram me apoiando durante todo o curso. E em especial a Victor Ting por estar ao meu lado durante toda essa caminhada da construção do projeto.

Aos meus amigos fora da faculdade, pela compreensão das ausências e pelo afastamento temporário.

A todos vocês, meu sincero obrigada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O HIV e HTLV-1/2 são retrovírus que compartilham as mesmas vias de transmissão. Uma vez que esses dois vírus compartilham essas mesmas vias, a possibilidade de co-infecção do HIV e HTLV é comum. Ainda que seja comum, não foi determinado o real impacto da interação entre os vírus no organismo humano.

OBJETIVO: Revisar as evidências disponíveis sobre o impacto da coinfeção HIV e HTLV-1/2 sobre a história natural das infecções e seus desfechos clínicos.

MÉTODOS: Trata-se de revisão sistemática de literatura com base no banco de dados Pubmed/Medline, Scielo e Lilacs, além da busca manual das referências bibliográficas dos estudos selecionados. Dois revisores independentes analisaram os resumos a partir dos critérios de inclusão e exclusão. Para avaliação do risco de viés dos estudos foi utilizada a ferramenta Newcastle-Ottawa.

RESULTADOS: foram selecionados 15 estudos observacionais com o total de 2.637 pacientes, observou-se maiores óbitos e doenças nos pacientes coinfectados HIV/HTLV-1 e menores taxas de mortalidade nos pacientes coinfectados HIV/HTLV-2. Além disso, uma menor taxa de pacientes coinfectados usando a terapia retroviral e uma maior taxa de células TCD4+ nos pacientes coinfectados foi observado.

CONCLUSÕES: Esta revisão demonstra que HTLV-1 está associado a uma modificação da história natural da infecção pelo HIV-1, com progressão clínica mais rápida e menor tempo de sobrevida. Em contrapartida há um papel protetor para a coinfeção por vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2 na progressão da AIDS. Além disso, mostra que a terapia antiretroviral é capaz de melhorar a sobrevida dos pacientes coinfectados para os níveis observados para aqueles monoinfectados, independentemente da contagem de células CD4.

Palavras-Chave: HIV; HTLV-1; Coinfeção; Clínica.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 Epidemiologia.....	11
3.2 Clínica	12
4. METODOLOGIA.....	16
4.1. Desenho de estudo	16
4.2. Estratégia de busca.....	16
4.3. Critérios de inclusão e exclusão	16
4.4. Identificação e seleção dos estudos.....	16
4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	17
4.6 Extração de dados	17
4.7. Plano e análise de dados	18
4.8. Considerações éticas	18
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSSÃO	27
7. CONCLUSÃO.....	31

1. INTRODUÇÃO

O vírus Linfotrópico de células T humanas (HTLV) representa o primeiro retrovírus humano já descrito¹. Existem quatro subtipos desse vírus e dois deles estão associados a doenças como leucemia de células T do adulto e paraparesia espástica tropical². O outro retrovírus humano é o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que causa destruição sistêmica das células T e consequente redução da imunidade, aumentando o risco de infecções oportunistas.³ Esses dois vírus, HIV e o HTLV, se relacionam por vários aspectos; são da mesma família Retroviridae (retrovírus), exibem tropismo pela mesma célula, e são transmitidos a partir das mesmas vias de infecção; sexual, parenteral ou vertical.⁴ Uma vez que esses dois vírus compartilham essas mesmas vias, a possibilidade de co-infecção do HIV e HTLV é comum.⁵

Coinfecções retrovirais com HIV-1 e HTLV-1/2 é frequente em todo o mundo, apresentando maior prevalência em grandes áreas metropolitanas; Américas, Europa e África⁶. Além da importância epidemiológica, a coinfecção entre esses dois vírus parecem causar mudanças no perfil biológico de ambas as infecções, visto que esses vírus infectam preferencialmente as mesmas células, mas tem comportamentos distintos⁷. Um efeito dessa coinfecção confirmado na literatura é o aumento na contagem de células CD4 +, embora esse fato não resulte em benefício evidente na resposta imune⁸. No entanto, não se sabe ao certo a clínica do paciente, além de não existir muitas informações sobre, os estudos clínicos publicados são contraditórios sobre o impacto do HTLV-1/2 na AIDS⁹.

Pesquisas identificaram que a coinfecção entre HTLV-I/HTLV-2 e HIV-1 acelera a progressão clínica da infecção pelo HIV e vice versa¹⁰. Assim, os indivíduos podem apresentar um maior risco de desenvolvimento de complicações neurológicas, PET/MAH, leucemia e neuropatias¹¹. Além disso pode haver outras complicações como infecções oportunistas em geral e menor sobrevida¹². Por outro lado, alguns estudos apoiam a ideia que a coinfecção por HIV-1 / HTLV-1/2 não altera a clínica¹³ ou até mesmo pode haver um efeito protetor¹⁴. Os estudos disponíveis sobre a coinfecção são controversos, e falham em identificar

os fatores responsáveis pelos desfechos observados nessa população. Portanto, são necessários estudos capazes de definir o real impacto da coinfeção HIV-HTLV sobre os desfechos clínicos dos pacientes afetados.

Assim, são necessários estudos que, reúnam e avaliem as informações disponíveis sobre desfechos clínicos em coinfectados HIV-HTLV, permitindo a avaliação do impacto resultante da coinfeção, especialmente sobre a morbimortalidade dos pacientes coinfectados. Assim, uma melhor compreensão desse impacto recíproco possibilitará: melhor preparação por parte da equipe médica para lidar com portadores do vírus, maiores ações de prevenção das coinfeções, bem como o desenvolvimento de novos estudos que busquem novas formas de abordagem terapêutica

2. OBJETIVOS

Geral

Revisar as evidências disponíveis sobre o impacto da coinfeção HIV e HTLV-1/2 sobre a história natural das infecções e seus desfechos clínicos

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia

Os vírus T-linfotrópicos humanos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2), foram os primeiros retrovírus humanos descobertos¹⁵. O terceiro retrovírus humano, denominado vírus associado à linfadenopatia (LAV) pelo grupo de Montagneir e HTLV-III pelo grupo de Gallo, foi posteriormente descoberto como o agente etiológico da AIDS e então denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹⁶.

3.1.1 HTLV-1/2

O HTLV não é distribuído uniformemente em todo o mundo, mas é encontrado em áreas altamente endêmicas, como Japão, África Subsaariana, região do Caribe e América do Sul, os focos menores de infecção estão localizados no Oriente Médio, na Romênia e em Australo-Melanesia¹⁷. No Brasil, a maior prevalência descrita foi na área central e no litoral (em torno de 1,35%), com baixa prevalência nos extremos norte e sul (cerca de 0,08%)¹⁸. Salvador é a cidade de maior prevalência do HTLV, atingindo 1,7% da população geral, provavelmente pelo fato de sua população ter características sociodemográficas semelhantes às cidades africanas¹⁹. Enquanto o HTLV-2 é endêmico em diversas populações indígenas brasileiras²⁰.

3.1.2 HIV

O uso de drogas injetáveis com equipamento de injeção contaminado contribuiu significativamente para a disseminação da infecção pelo HIV e, portanto, para a epidemia de AIDS²¹. Até o fim de 2019 existem 38 milhões [31,6 milhões-44,5 milhões] de pessoas em todo o mundo vivendo com HIV²¹. A infecção pelo HIV e a aids fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças,

desde 22 de dezembro de 1986 na Portaria nº 542²². Assim, na ocorrência de casos de infecção pelo HIV ou de aids, estes devem ser reportados às autoridades de saúde. Historicamente na epidemia da aids, os chamados grupos de risco incluíam homossexuais, profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis²¹.

3.1.3 Coinfecção

Atualmente, a prevalência maior de coinfeções por HIV- HTLV-I são relatadas com mais frequência no Brasil, Caribe e África ^{23 24 25}. Porém os números de coinfeções HIV-1 e HTLV-2 ganham maior destaque nos Estados Unidos e na Europa, sendo esta associação mais relacionada com drogas injetáveis^{26 27}.

3.2 Clínica

3.2.1 HTLV -1/2

A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV permanecem assintomáticos, um percentual de aproximadamente 5% dos portadores desenvolvem manifestações clínicas graves¹⁸, dentre eles, a doença mais comum é a paraparesia espástica tropical-mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP)². A HAM/TSP se caracteriza por uma doença inflamatória crônica que causa lesões no sistema nervoso central (SNC), ocasionando debilidade física progressiva, enrijecimento e paralisia dos membros inferiores e em geral, o quadro é lentamente progressivo²⁸. Outras patologias também têm sido descritas em associação com a infecção pelo HTLV-1, como uveíte, artrites, síndrome de Sjogren, tireoidites, artropatias, polimiosites, e algumas infecções como estrogiloidíase, escabiose e tuberculose²⁹. Além disso, há uma série de doenças e sinais cutâneos frequentes na clínica dermatológica que mostram-se relacionados à infecção por HTLV-I, dentre estas, encontram-se eritrodermia, psoríase, ictiose, acantose nigricante e prurigo e principalmente a dermatite infecciosa³⁰. Vários mecanismos são propostos para explicar as lesões da pele, seja pela presença direta do vírus em células, pela imunossupressão ou por resposta inflamatória

que a infecção pelo vírus poderia desencadear^{31 32}. Em contraste com o HTLV-1, o papel do HTLV-2 na doença humana permanece mal definido; no entanto alguns estudos relatam uma associação entre a coinfeção HTLV-II / HIV com neuropatias, mielopatias e alterações neuromusculares^{33 34}.

3.2.2 HIV

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: 1) infecção aguda; 2) fase assintomática, também conhecida como latência clínica; 3) fase sintomática inicial ou precoce; e 4) AIDS³⁵. A maior causa significativa de morbidade e mortalidade em pessoas com HIV são as infecções oportunistas (IOs), principalmente antes da terapia³⁶. Com o tempo, o HIV causa o esgotamento de um subconjunto da população de linfócitos: as Células T CD4+, à medida que as células T CD4 diminuem, o corpo torna-se mais suscetível a IOs^{37,38}. Essas IOs são causadas por uma infinidade de organismos e podem ter muitos efeitos diferentes no corpo. Algumas infecções oportunistas são³⁹; Vírus como citomegalovírus, herpes simples, leucoencefalopatia multifocal progressiva; bactérias; micobacterioses (tuberculose e complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*), pneumonias (*S. pneumoniae*), Salmonelose; fungos – pneumocistose, candidíase, criptococose, histoplasmose; protozoários – toxoplasmose, criptosporidiose, isosporiose. Além disso, existem alterações neurológicas induzidas pelo HIV⁴⁰. Esses distúrbios neurológicos são apresentados por um neurotropismo bastante acentuado, levando, frequentemente, ao aparecimento de síndromes neurológicas específicas, particularmente nas fases mais avançadas da infecção⁴¹. As manifestações neurológicas mais frequentes são as neuropatias periféricas e a mielopatia vacuolar.⁴⁰

As complicações clínicas e a taxa de mortalidade diminuíram consideravelmente depois do uso da TARV⁴¹. O objetivo da TARV é suprimir a carga viral do HIV e aumentar as células CD4 para prevenir a aquisição ou ativação de IOs e para evitar os efeitos diretos do próprio vírus⁴².

3.2.3 Coinfecção

Os estudos experimentais explicam que o HTLV-I aumenta a expressão do HIV-1, entretanto se o HIV-1 ativa o HTLV-I ainda precisa ser melhor estudado⁴³. O entendimento da progressão da doença do HIV quando coinfected pelo HTLV está associado a eventos moleculares e ao seu potencial de induzir altos níveis de ativação imune⁷. Pacientes co-infecteds geralmente têm contagens de células T CD4 + significativamente mais altas do que os pacientes mono-infecteds pelo HIV-1^{8 44}. Entretanto, essas células são alteradas funcionalmente, apresentando uma diminuição de células virgens e padrões de ativação mais elevados⁴⁵. Pesquisas sugerem que a co-infecção pelo HIV/HTLV-1 podem promover o aumento da replicação do HIV-1 a partir de ativações imunes a proliferação do TCD4 e acelerar o desenvolvimento da doença e o aumento do número de óbitos⁴⁶. Essa coinfecção induz no indivíduo uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina 2 e interferon- γ , sugerindo que complicações metabólicas e cardiovasculares, mediadas pela ativação imune crônica, podem ser mais pronunciada entre indivíduos afetados por ambos⁴⁷. Uma outra explicação sobre o aumento da patogenicidade; O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 induz a replicação viral do HIV e a transição do fenótipo de HIV com trópico M para T, que costuma ser um marcador de progressão da doença por HIV, e como consequência resulta em maiores resultados de infecções oportunistas⁴⁸. Outros artigos comentaram a possibilidade de que a coinfecção HIV/HTLV possa acarretar um aumento na taxa de manifestação de doenças associadas ao HTLV, que passaria de < 1% entre indivíduos não coinfecteds para aproximadamente 20% a 25% naqueles coinfecteds, ao longo da vida⁴⁹. Por outro lado, evidências limitadas sugerem que a coinfecção com HTLV-2, tem um efeito protetor contra a progressão da infecção pelo HIV para a AIDS e diminuição de óbito⁵⁰. Uma das possíveis explicações é que o HTLV-2 induz a produção de quimiocinas e citocinas, que contribuem para uma predominância da resposta th1 protetora em contraste com a resposta th2 deletéria⁵¹. Outra possível explicação é o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2 que foi associado ao aumento da expressão de CCL3L1, uma quimiocina que inibe a entrada nas células do HIV-1 pela ligação ao CCR5⁵². Além disso, estudos

mostraram que o HTLV-II interfere na ativação do STAT1 induzida pelo HIV-1⁵³. Entretanto, existem evidências que não confirmam esta hipótese e tal associação permanece pouco esclarecida⁵⁴. Um grande estudo longitudinal recente mostrou que não houve diferenças significativas em relação à presença de infecções oportunistas, progressão para AIDS, ou mortes entre pacientes coinfectados pelo HIV/HTLV-2 e monoinfetados pelo HIV⁵⁴. Os diferentes celulares tropismos dos dois vírus podem, em parte, explicar a ausência de aumento da patogenicidade do HIV-1 pelo HTLV-II; estudos in vivo demonstraram que o HTLV-II tem um tropismo preferencial por linfócitos CD8 + enquanto HTLV-1 pelo TCD4^{7 55}.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de estudo

Revisão sistemática da literatura.

4.2. Estratégia de busca

O trabalho foi realizado através da busca de artigos disponíveis, nos bancos de dados eletrônicos: PUBMED/MEDLINE, LILACS e SCIELO a partir do uso de descritores obtidos no Medical Subject Heading (MeSH), no Descritores em ciência de saúde (DeCS) e contração de descritores. Os termos utilizados para a busca: “coinfection””HIV””HTLV””Clinical”. Foram utilizadas as diversas combinações usando os operadores AND e OR .Por fim, as referências utilizadas nos estudos selecionados foram pesquisadas manualmente para a identificação de outros possíveis artigos que pudessem ser somados ao estudo.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão

1. Estudos realizados em pacientes co-infectados com HIV e HTLV
2. Estudos que apresentem desfechos clínicos
3. Estudos publicados a partir de 1990, ou seja, no intervalo de 30 anos
4. Estudos publicados no idioma inglês, português e espanhol
5. Estudos observacionais (transversal, caso-controle e coorte)

Exclusão

1. Revisões sistemáticas
2. Relato de casos
3. Coinfecções além do vírus HIV e HTLV-1/2

4.4. Identificação e seleção dos estudos

A identificação e seleção de estudos foram conduzidos em um processo de três etapas. Primeiramente, foi aplicada a estratégia de busca descrita na etapa 4.2,

após isso duas duplas de autores, independentes, realizaram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão. Os trabalhos sem resumo ou com resumo insuficiente para avaliação, não excluídos pelo título, foram também triados para leitura do texto completo. Por fim, estudos identificados como relevantes, foram lidos de maneira completa por autor 1 e autor 2. Qualquer divergência entre os pesquisadores foi resolvida por discussão e diálogo, na presença do autor 3 e todo artigo que não estiver em português será traduzido quando necessário.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Visando assegurar e realizar a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados selecionados para essa revisão sistemática, foi feito utilizando a escala Newcastle-Ottawa¹⁵. As pontuações da qualidade metodológica dos estudos foram calculadas em três componentes: seleção dos grupos (0 - 4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0 - 2 pontos) e avaliação da exposição após desfecho (0 - 3 pontos) nos artigos que avaliaram coortes. Assim, a pontuação máxima de 9 pontos, o que representa alta qualidade metodológica.

4.6 Extração de dados

Os dados extraídos dos estudos foram:

- a) Características do estudo: título, autores, ano de publicação, local do estudo, tipo de estudo.
- b) Característica da amostra: idade, número de participantes coinfectados e gênero.
- c) Desfechos clínicos: patologias ou óbito.
- d) A contagem das células TCD4.
- e) O uso de antirretrovirais.

4.7. Plano e análise de dados

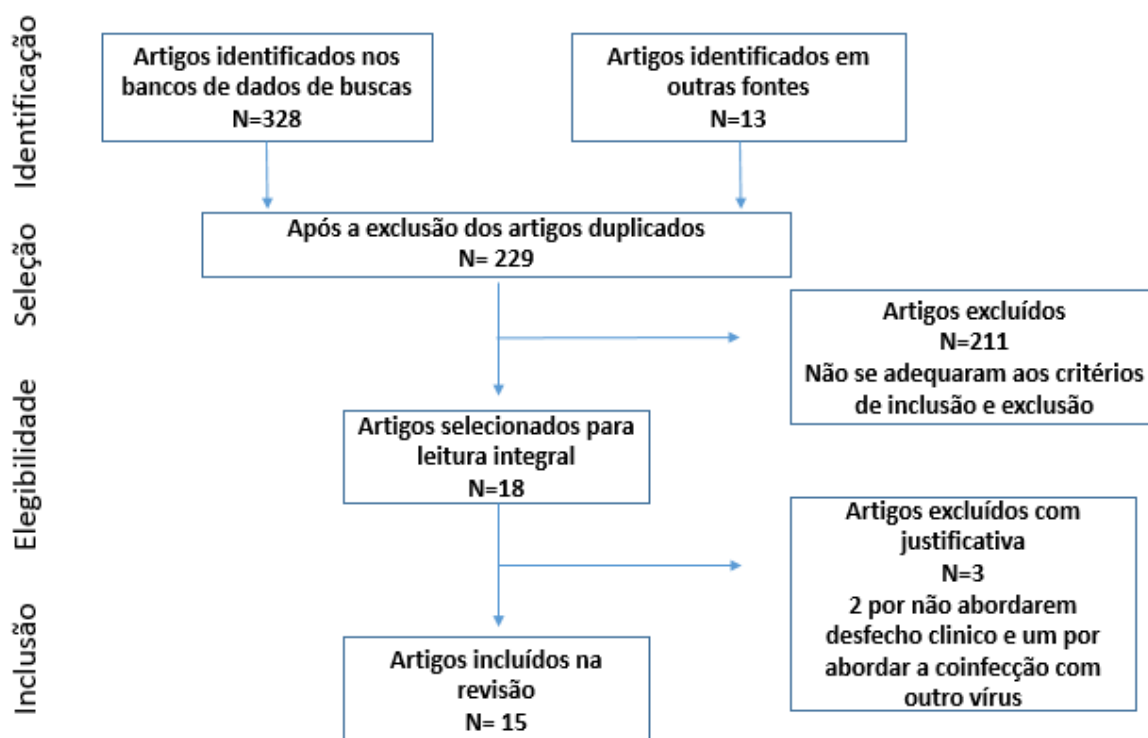
Os dados obtidos foram organizados em planilha do programa Excel, em seguida foram apresentados na forma de tabelas (ou quadros), seguindo a seguinte sequência: caracterização dos artigos selecionados; descrição dos aspectos metodológicos dos estudos selecionados; apresentação das variáveis estudadas e apresentação dos principais achados, síntese e conclusões.

4.8. Considerações éticas

Por se tratar de uma revisão sistemática, os dados serão recolhidos em artigos previamente publicados e sem envolvimento de coleta de dados ou testes experimentais em seres humanos, não é necessária a submissão ao CEP/CONEP e respeito a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5. RESULTADOS

Os artigos foram selecionados da base de dados *Pubmed/Medline*, *SCIELO E LILACS*. Um total de 306 estudos foram identificados, 13 usando nossa estratégia de busca manual. Após a remoção das duplicatas, foram avaliados 229 títulos e resumos. 18 foram considerados para revisão do texto completo. Nenhum artigo excluído por estar escrito em outra língua. Desses 18, 3 foram excluídos: dois por não apresentarem a abordagem clínica na leitura integral (Magri M, 2012), (Casseb J, 1997), e um por abordar a coinfeção com outros vírus além dos escolhidos na mesma amostra (Goedert J, 2001). Nos 15 artigos selecionados após a leitura integral, foi aplicado o Newcastle-Ottawa para avaliar a qualidade metodológica dos estudos (*Tabela 1*).



Essa revisão sistemática totalizou 2.637 indivíduos, sendo 810 indivíduos coinfectados, e o tamanhos da amostra dos estudos foram pequenos variando de 5 a 188 pacientes coinfectados. O ano da publicação dos artigos foi bastante variada, sendo o mais antigo foi publicado em 1990 e o artigo mais novo foi publicado em 2019. A maioria dos artigos escritos foram publicados no Brasil e o tipo de estudo observacional mais utilizado foi coorte. *As características gerais dos pacientes desta revisão estão na tabela 2.*

Todos os artigos selecionados relataram os desfechos clínicos comparando os coinfectados e monoinfectados. Os estudos coletaram os dados a partir de prontuários, bancos de dados e entrevistas estruturadas em tempos variados e todos esses estudos foram ajustadas as variáveis; idade e sexo. A maioria dos estudos (N°=7) incluiu indivíduos coinfectados HIV/HTLV-1, seguido da coinfeção HIV/HTLV-2(N= 5), e outros (N=3) artigos abrangeram as duas possibilidades. Desses artigos, seis abordaram a taxa de mortalidade e o tempo de sobrevida, outros oito artigos constaram sobre as complicações clínicas e a prevalência dessas complicações e um artigo abordou essas duas questões. *A figura 3 mostra a síntese dos desfechos individuais.*

Risco de viés

Tabela 1. Avaliação dos riscos de viés

Autor/ano	Seleção	Comparação	Desfecho	Pontuação
Beilke M. 2004	3	2	3	8/9
Mendozaa D. 2019	2	1	2	5/9
Brites C. 2010	3	2	2	7/9
Collins A. 2009	2	2	2	5/9
Sansores C 2006.	3	1	2	6/9
Brites C. 2019	3	2	2	7/9
Gudo S 2009.	2	2	2	5/9
Silva M. 2012	3	2	2	5/9
Brites C 2001	2	2	2	6/9
Hershow R. 1996	2	2	2	6/9
Turci M 2006.	2	2	3	7/9
Vergara P. 2006	2	1	2	5/9
Pedroso	2	1	2	5/9
Giacomo M. 1995	3	2	2	7/9
Page G 1990.	1	1	2	4/9

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos

Os estudos apresentaram, em sua maioria risco de viés médio (figura 2.). A qualidade metodológica dos estudos incluídos oscilou entre 4 e 8 pontos, conforme a escala adaptada de Newcastle-Ottawa. Nenhum deles obteve pontuação total nos requisitos da escala. Dentre os artigos revisados nenhum preencheu o critério máximo de seleção pois as amostras não apresentavam representatividade adequada do grupo exposto. Os estudos que receberam pontuação de 1 ponto na comparabilidade tiveram algumas variáveis de confusão não ajustadas. E os que não preencheram a pontuação máxima no desfecho foi devido ao acompanhamento não ter sido longo o suficiente para que os resultados ocorressem de maneira devida.

Tabela 2. Características gerais dos estudos.

Título	Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Nº de indivíduos	Idade
Clinical Outcomes and Disease Progression among Patients Coinfected with HIV and Human T Lymphotropic Virus Types 1 and 2	Beilke M.	2004	EUA	Coorte	1027	< 36 anos - 55 e ≥ 36 anos
HIV co-infection in HTLV-1 carriers in Spain	Mendozaa D.	2019	Espanha	Transversal	396	x
Coinfection by HTLV-I/II is associated with an increased risk of strongyloidiasis and delay in starting antiretroviral therapy for AIDS patients	Brites C.	2010	Brasil	Coorte	123	34,5 ± 8,1
HTLV- I infection is not associated with a higher risk of death in peruvian HIV-infected patients.	Collins A.	2009	Brasil	Coorte	100	46(MD)
Co-Infection by the Human T-Cell Lymphotropic Virus Type II in Patients Infected by the Human Immunodeficiency Virus in Yucatan, Mexico	Sansores C.	2006	México	Transversal	192	32 (MD)
Early and Successful cART Normalizes Survival Time in HIV-HTLV-1 Coinfected Patients	Brites C.	2019	Brasil	Caso-controle	298	39,0(DP± 9,1)
Co-infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): does immune activation lead to a faster progression to AIDS?	Gudo S.	2009	Inglaterra	Caso-controle	88	40 (MD)
Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1	SILVA T.	2012	Brasil	Coorte	427	47(MD)
Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil	Brites C.	2001	Brasil	Caso-controle		36(MD)
An International Collaborative Study of the Effects of Coinfection with Human T-Lymphotropic Virus Type II on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease Progression in Injection Drug Users	Hershow R.	1996	EUA	Coorte	370	39 (MD)
Coinfection With HIV-1 and Human T-Cell Lymphotropic, Virus Type II in Intravenous Drug Users Is Associated,With Delayed Progression to AIDS	Turci M.	2006	Itália	Coorte	437	< 35 anos - 44 e ≥ 35 anos- 52
Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in São Paulo, Brazil: presence of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated	Vergara P.	2006	Brasil	Coorte	380	36(DP ± 8 anos)

Myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects

Coinfection by HIV-1 and Human Lymphotropic Virus Type 1 in Brazilian Children Is Strongly Associated With a Shorter Survival Time	Pedroso C.	2011	Brasil	Caso-control	74	<2 anos >16 anos
Human T-cell leukemia virus type II infection among high risk groups and its influence on HIV-1 disease progression	Giacomo M.	1995	Itália	Coorte	49	33,0 + 4,4 anos
HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users Type 1 in Brazilian Children Is Strongly Associated With a Shorter Survival Time	Page G.	1990	EUA	Coorte	130	x

Síntese dos resultados:

Impacto na sobrevida

Dos estudos que abordaram a taxa de mortalidade, cinco relataram menor taxa de sobrevida e maior mortalidade nos coinfectados HIV/HTLV-1. Dois foram estudos de Brites, et. al. (2001) (2019), o primeiro (2001) relatou uma sobrevida mais curta nos coinfectados (média de 1849 dias) do que os controles HIV monoinfectados (média de 2.430 dias) $P = 0,001$. O segundo estudo de (2019) relatou 76 mortes, sendo que 53 foi entre os pacientes coinfectados e tempo de sobrevivência foi mais curto tempo de sobrevivência para pacientes coinfectados com viremia de HIV detectável. Pedroso *et. al* (2011) também apontou que a proporção de mortes foi maior nos casos de crianças coinfectadas com HIV/HTLV-1 (34,3%) do que para monoinfectados HIV (7,7%). Collins *et. al.* (2009) aponta que na análise univariável, pacientes com HIV com infecção por HTLV-I tiveram um risco maior de morte em comparação aos pacientes sem o HTLV-I infecção ($p = 0,06$). No estudo de Brites et al. (2019) e Collins *et. al.* (2009) é relatado que após a introdução da terapia nos pacientes coinfectados a taxa de mortalidade nesses pacientes foi reduzida. Page *et al.* (1990) relatou que

os pacientes infectados com ambos os vírus tinham três vezes mais probabilidade de morrer de AIDS durante o acompanhamento do que aqueles infectados apenas com HIV-1. Nesse último estudo foi abordado a coinfeção HIV com HTLV-1 e HTLV-2 sem diferenciá-los. Já no estudo de Beilke, *et. al.* (2004) não foi observado diferença da taxa de mortalidade entre coinfectados HIV/HTLV-1 e mono infectados

Os dois estudos que abordaram a taxa de sobrevivência na coinfeção HIV/ HTLV-2, Hershov, *et. al.* (1996) e Beilke, *et. al.* (2004), relataram que a coinfeção HIV/HTLV-2 foi significativamente mais lenta entre os pacientes coinfectados do que entre os controles mono infectados com HIV.

Complicações clínicas:

Os cinco^{12,55,56,59,67} estudos que abordaram as complicações clínicas em HIV/HTLV-1, referem uma maior frequência de alguns eventos clínicos quando comparados com os mono infectados, sendo eles patologias definidoras de aids ou distúrbios neurológicos. Entretanto dentre esses estudos, dois^{12,55} afirmam que o HIV e o HTLV-1 não aumenta a patogenicidade dos vírus.

Os estudos que abordaram as condições patológicas da coinfeção HIV/HTLV-2, três^{56,58,61} afirmam uma maior imunodeficiência entre os coinfectados quando comparado com os mono infectado. Já os outros três^{12,49,66} estudos apontam para um retardamento da progressão clínica nos coinfectados.

Foram ao todo 16 patologias citadas com maior prevalência nos pacientes:

A bronquite¹², infecção do trato urinário¹², trombocitopenia¹², estrogiloidiase⁵⁶, candidíase^{58,59}, neuropatias periférica^{12,61,64}, foram citadas como significativamente prevalente nas duas coinfeções hiv/htlv-1 e hiv/htlv-2 comparadas quando mono infectadas (hiv ou htlv-1/2). Entretanto no estudo de Turci M. *et al* (2006) não foi verificado maior prevalência dessas patologias relatada por Beilke, *et. al.* (2004), na coinfeção HIV/ HTLV-2. A doença hepática⁴⁹ e pneumonia¹² foram relatadas como prevalente na coinfeção hiv/ htlv-2. Já a, dermatite (19),

encefalopatia⁵⁶, paraparesia espástica tropical (mielopatia)^{12, 55, 64} foram mais prevalentes em hiv/htlv-1.

Contagem de células TCD4+

Dos 15 artigos selecionados, 12 relataram um maior número de linfócitos TCD4 em pacientes coinfetados quando comparado com pacientes monoinfetados. O estudo de Vergara *et al* (2006) foi o único que relatou uma contagem de TCD4 menor nos pacientes coinfetados. Outros dois^{55,67} não abordaram informações sobre a contagem desses linfócitos. Entretanto, dentre os 12 estudos que relataram um maior número de linfócitos nos coinfetados, três^{60,63,64}, afirmaram que a contagem de células TCD4 foi reduzida nos pacientes coinfetados após a inserção da TARV.

Terapia antirretroviral

Dos 15 estudos selecionados, 9^{12 49 56 57 59 60 63 64 66} abordaram sobre a terapia antirretroviral. Dentre esses estudos, 5^{50 56 57 59 63} afirmaram que a taxa de virgens de HAART eram maiores em pacientes coinfetados. Os estudos outros 6^{55 58 61 62 65 67} estudos não abordaram informações sobre o uso da TARV

Tabela 3: Síntese dos desfechos clínicos

AUTOR	COINFEÇÃO	DESFECHO CLÍNICO
Beilke M. 2004	HIV, HIV/ HTLV-1, HIV/HTLV-2	Estudo aponta melhor sobrevida entre coinfetados e retardamento da progressão. Entretanto aumenta frequência de algumas complicações clínicas.
Mendozaa D. 2019	HIV, HIV/ HTLV-1	Estudo aponta alta taxa de manifestações clínicas na população coinfetada, por motivo de diagnóstico tardio
Brites C. 2010	HIV, HIV/ HTLV-1, HIV/HTLV-2	Estudo sugere que a coinfecção altera o curso da doença por HIV, pelo aumento da frequência de infecção por <i>S. stercoralis</i> e encefalopatia
Collins A. 2009	HIV, HIV/ HTLV-1	Estudo aponta que os pacientes estudados com coinfecção HIV / HTLV-I não apresentaram maior risco de morte do que os pacientes com infecção pelo HIV isoladamente, após ajuste para as principais variáveis de confusão.
Sansores C 2006.	HIV, HIV/HTLV-2	Estudo sugere maior imunodeficiência entre os coinfetados, por aumentar frequência de candidíase e maior número de patologias definidoras de AIDS nos pacientes coinfetados.
Brites C. 2019	HIV, HIV/ HTLV-1	Estudo sugere que a coinfecção por HIV / vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 diminua a sobrevida de pacientes coinfetados.
Gudo S 2009.	HIV, HIV/HTLV-1	Estudo aponta aumento de algumas patologias em pacientes coinfetados quando comparados com os monoinfetados
Silva M. 2012	HIV, HIV/ HTLV-1	Estudo aponta que a coinfecção foi associada a maior imunodeficiência pela maior presença de mielopatia e neuropatia periférica.
Brites C 2001	HIV, HIV/HTLV-1	Estudo afirma que a coinfecção com HIV-1 e HTLV-1 está associada a um menor tempo de sobrevida.
Hershow R. 1996	HIV, HIV/ HTLV-2	Estudo relata que a coinfecção com HTLV-II não foi associada com progressão para AIDS ou mortalidade
Turci M 2006.	HIV, HIV/HTLV-2	Estudo aponta uma influência positiva da coinfecção no organismo humano quando comparado com a monoinfecção do HIV, pelo resultado o número de não progressores de longo prazo para AIDS foi significativamente maior
Vergara P. 2006	HIV, HIV/ HTLV-2	Estudo sugere que as manifestações neurológicas podem ser mais frequentes em indivíduos co-infetados pelo HTLV-II/HIV-1 do que nos indivíduos infectados somente pelo HTLV-II.
Pedroso	HIV, HIV/HTLV-1	Estudo relata que a coinfecção por HIV-1 e vírus linfotrófico humano tipo 1 em crianças brasileiras foi fortemente associada a maior mortalidade e menor tempo de sobrevida,
Giacomo M. 1995	HIV, HIV/ HTLV-2	Estudo afirma uma progressão mais lenta da doença foi registrada em alguns indivíduos co-infetados pelo HTLV-II.
Page G 1990.	HIV, HIV/ HTLV-1, HIV/HTLV-2	Estudo demonstra que os infectados com ambos os vírus tinham três vezes mais probabilidade de morrer de AIDS.

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática realizada com 15 estudos observacionais, demonstra que impacto da coinfeção HIV e HTLV-1/2 sobre os desfechos clínicos é controverso. Os principais achados foram uma maior taxa de morbimortalidade nos pacientes coinfectados HIV/HTLV-1 quando comparados com os pacientes mono infectados e uma maior taxa de sobrevida na coinfeção por HIV/HTLV-2. Além disso, os indivíduos coinfectados apresentam uma contagem de células T CD4 (+) mais altas do que com os pacientes infectados isoladamente.

Diante dos resultados dessa revisão, pode-se concluir que há maior probabilidade de haver mortalidade na coinfeção HIV/HTLV. Visto que cinco dos seis estudos detectaram uma maior chance de óbito em coinfectados que em mono infectados. As evidências disponíveis demonstram que a coinfeção aumenta significamente a replicação do HIV ativando as células T CD4 +^{46 68 69}. Isso confirma uma maior patogenicidade do HIV quando coinfectado com o HTLV-1. Entretanto no artigo escrito por Beilke *et. al.* (2004) não observou uma maior taxa de mortalidade nos coinfectados. Uma possível explicação para essa divergência está na população estudada que a maioria dos pacientes dos cinco estudos eram da era pré-HAART⁷⁰. Além disso, no estudo de Collins A *et al.* (2009) e Brites *et al.* (2019) a taxa de mortalidade dos coinfectados após o uso da TARV tendeu a diminuir, o que ratifica essa teoria. Assim, a terapia tem influência sobre os resultados.

Sobre a taxa de mortalidade do HIV/ HTLV-2, dois dos três estudos nessa revisão sistemática demonstraram não haver associação da mortalidade com a coinfeção, inclusive mostrou-se uma maior taxa de sobrevida quando infectado pelo dois vírus. Isso sugere um benefício imunológico na interação entre os vírus¹⁴. É apoiado em estudos in vitro que o HTLV-2 reduz a replicação do HIV e a ativação imune por meio da regulação positiva de quimiocinas supressoras de HIV^{52 53 71}. Isso mostra uma diferença dos subtipos de HTLV-1 e HTLV-2 quando coinfectados com o HIV. O HTLV-1 apresenta uma prevalência de células altamente ativadas⁷ e carga proviral mais

alta⁷² quando comparado com o HTLV-2, além disso, o tropismo celular se difere entre HTLV-1 e o HTLV-2, assim, em parte, pode explicar a ausência de aumento da patogenicidade do HIV-1 pelo HTLV-II. Em oposição aos dois estudos, o estudo de Page G. *et al.* (1990) afirmou que houve maior taxa de mortalidade na coinfeção com o HTLV-2. Entretanto esse estudo abrange os dois HTLV sem diferenciá-los, assim, não é possível mencionar que a taxa de mortalidade do HIV/HTLV-2 nesse estudo seja significativa.

Em todos os artigos que abrangeram a coinfeção HIV/HTLV-1 foram mostrados que há uma associação entre essa coinfeção e o aumento do número de patologias. Há patologias tanto definidoras de AIDS, quanto patologias relacionadas com o HTLV-1. Assim ratifica que a interação desses vírus aumenta a patogenicidade no organismo, como foi demonstrado por Rossi *et al.* que a clínica dos pacientes podem ser alteradas, pois há uma ativação recíproca dos vírus HIV/HTLV-1⁴³. Uma das comorbidades mais prevalentes nos coinfectados HIV/HTLV-1 nessa revisão foram os distúrbios neurológicos, como a neuropatia periférica e paraparesia espástica tropical. Assim os dois vírus sendo neuropatogênicos^{2,40} pode gerar uma predisposição maior quando coinfectados.

Em relação as patologias na coinfeção HIV/HTLV-2, três artigos mostraram que há menos patologias na coinfeção, entretanto os outros três indicaram um aumento de certas comorbidades quando co-infectados. Então, apesar de estudos *in vitro* mostrarem um possível benefício imunológico do HTLV-2¹⁴, nessa revisão sistemática mostrou-se uma divergência em relação ao aumento de complicações clínicas na coinfeção. Esses resultados conflitantes provavelmente se devem a diferenças metodológicas. Dentre os artigos que abordaram um aumento de complicações clínicas, notou-se um aumento maior de neuropatia periférica nos pacientes coinfectados HIV/HTLV-2. Diferente do HIV e do HTLV-1 o HTLV-2 não está definido seu papel na patogênese da neurologia ⁴³. Entretanto Berger *et al.* e Rosenblatt *et al.* descreveram doenças semelhantes a HAM / TSP em pacientes co-infectados com

HIV-1 / HTLV-2^{34 73}. Assim, a coinfeção com HIV/HTLV-2 pode reduzir a progressão para aids e óbito, mas aumentar a taxa de neuropatia periférica.

Sobre a contagem das células TC4, 12 estudos identificaram uma taxa maior desses linfócitos nos coinfectados quando comparados com os pacientes monoinfectados. Isso é concordante com a literatura e ocorre devido ao aumento da proliferação espontânea dessas células pelo vírus HTLV quando junto com o HIV^{45 74}. Entretanto, na coinfeção com o HTLV-1 o aumento dos linfócitos TCD4+ não parecem fornecer benefício imunológico, porque a coinfeção geralmente está associada a contagem de TCD4+ mais altas e doenças clínicas mais avançadas⁷⁴. Provavelmente, uma porção substancial dessa população de células TCD4+ é disfuncional e não contribui para uma resposta imune contra o HIV^{45,74}. Em contraposição aos estudos, a pesquisa de Vergara *et al* (2006) foi a única que notou a contagem das células TCD4+ menores em pacientes coinfectado. Entretanto esse estudo foi o único que comparou a coinfeção HIV/HTLV-2 com a monoinfeção HTLV-2, ao contrário dos outros estudos que comparou com os monoinfectados pelo vírus do HIV.

Com relação a terapia antiretroviral, grande parte dos estudos afirmaram que a terapia foi inserida mais tardiamente nos pacientes coinfectados. Um dos motivos do início tardio da terapia é a contagem de células TCD4 + mais alta observado em pacientes coinfectados, pois pode induzir os médicos a subestimar a intensidade da infecção⁴⁴. Isso ocorre porque a contagem de células CD4 ainda é o principal marcador para definir o melhor momento para iniciar a terapia antiretroviral⁸. Em todos os estudos que foram relatados que o início do uso de antiretrovirais foram inseridos mais tardiamente nos pacientes coinfectados, existiu uma maior taxa de mortalidade e um maior prognóstico de doenças associadas. Sabe-se que a terapia eficiente para a infecção pelo HIV pode mascarar os efeitos potencialmente aditivos da coinfeção na progressão da doença ⁷⁵. Assim, permanece uma questão em aberto, se há interferência do HTLV e o HIV na história natural de ambos de forma maléfica ou a progressão mais rápida da doença é ocasionada pela falta de terapia adequada.

Como limitações dessa revisão, a principal delas foi o tamanho da amostra ser relativamente pequeno para se chegar a conclusões definitivas sobre o efeito do HTLV-I/2 na sobrevivência de pacientes com HIV. Além disso, nos estudos as datas de soroconversão eram geralmente imprecisas ou desconhecidas. Junto a essas limitações, alguns artigos faltaram informações sobre variáveis de confusão como contagem de células T CD4 + basal, estágio clínico de HIV de base e terapia antiretroviral. E para somar, um estudo que não diferenciou o HTLV-1 e -2.

Os resultados e informações encontrados na presente revisão sistemática permitem que os profissionais de saúde saibam da interferência dos vírus quando juntos no organismo humano e da diferença entre eles. Além disso, saibam da importância de um diagnóstico e início de terapia mais precoce nos pacientes coinfetados. Os dados podem ser utilizados como base para auxiliar futuras pesquisas, para um entendimento melhor da coinfeção.

Declaração de conflito de interesses e financiamento

Os autores declaram não haver conflitos de interesse potenciais com respeito à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo. Os autores não receberam apoio financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir com este trabalho que a interação entre esses dois vírus tem o potencial de causar mudanças na história natural de ambas as infecções. Os dados obtidos informam que a coinfeção HIV/HTLV-1 aumenta a patogenicidade no paciente, com uma maior taxa de mortalidade e maior prevalência de patologias, principalmente das doenças neurológicas e patologias definidoras de aids. Em relação à coinfeção por HTLV-2 os dados dessa revisão apontaram um menor impacto detectável na mortalidade e na prevalência de patologias, sendo provável um efeito protetor sobre evolução da doença. Entretanto observou-se um aumento de neuropatia periférica nos pacientes coinfectados HIV/HTLV-2. Assim, mostra-se uma associação entre doenças neurológicas e coinfeção do HIV com os HTLV-1/2. Além disso, foi detectado contagens aumentadas de células TCD4 + nos pacientes coinfectados e um atraso significativo na introdução de terapia antiretroviral para pacientes com AIDS coinfectadas pelo HTLV quando comparados aos monoinfectados. E é visto que a terapia antiretroviral modifica os efeitos na história natural da infecção por HIV-1, diminuindo a taxa de mortalidade na coinfeção.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. (1986) HTLV associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1
3. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*. 2015;235(2):229–41.
4. Santos FLN, Lima FW de M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. *J Bras Patol e Med Lab*. 2005;41(2):105–16.
5. Lopes MASN, Proietti ABFC. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: A contribuição dos estudos de look-back. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(3):229–40.
6. Beilke MA. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: Taking stock of more than a quarter century of research. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(2):139–47
7. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. Molecular and cellular interactions of HIV-1/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. 2007 Jul-Sep;9(3):140-9.
8. Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997
9. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, Quinn TC. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression.
10. Pilotti E, Bianchi M V., De Maria A, Bozzano F, Romanelli MG, Bertazzoni U,

- et al. HTLV-1/-2 and HIV-1 co-infections: Retroviral interference on host immune status. *Front Microbiol*
11. Araujo AQ. Aspectos neurológicos da coinfeção HIV-1 / HTLV-1 e HIV-1 / HTLV-2. *Patógenos* . 2020; 9 (4): 250. Publicado em 28 de março de 2020. doi: 10.3390 / pathogens9040250
 12. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):256–63.
 13. Medicina FDE. Prevalência De Co-Infecção Pelos Vírus Linfotrópico De Células T Humanas Do Adulto – Htlv E Vírus Da Imunodeficiência Adquirida – Hiv, No Ceará. 2003;0–103.
 14. Bassani S, López M, Toro C, Jiménez V, Sempere JM, Soriano V, et al. Influence of human T cell lymphotropic virus type 2 coinfection on virological and immunological parameters in HIV type 1-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):105–10.
 15. 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
 16. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-Pazner S, Leibowitch J, Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983
 17. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB de F. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000) Epidemiological aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2001;4(2):81–95.
 18. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):499–508.
 19. MOXOTO, Ivanoska et al. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e

- comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2007, vol.40, n.1 [cited 2021-03-25], pp.37-41
20. Sodré HRS, Da Matos SB, De Jesus ALSR, De Mendonça Lima FW. Soroepidemiologia da infecção por htlv-i/ii em população assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. *J Bras Patol e Med Lab.* 2010;46(5):369–74.
 21. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Panel on Needle Exchange and Bleach Distribution Programs; Normand J, Vlahov D, Moses LE, editors. Preventing HIV Transmission: The Role of Sterile Needles and Bleach. Washington (DC): National Academies Press (US); 1995. 1, The Epidemiology of HIV and AIDS
 22. Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, 1986 PN 542 de 22 D de. Síndrome da imunodeficiência adquirida – SIDA/AIDS e a sífilis congênita. [Internet]. Vol. 1, Diário Oficial da União. 1986. p. 19827–19827.
 23. Guimarães ML, Bastos FI, Telles PR, Galvão-Castro B, Diaz RS, Bongertz V, Morgado MG. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol.* 2001
 24. Figueroa JP, Ward E, Morris J, Brathwaite AR, Peruga A, Blattner W, Vermund SH, Hayes R. Incidence of HIV and HTLV-1 infection among sexually transmitted disease clinic attenders in Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997
 25. Hishida O, Ayisi NK, Aidoo M, Brandful J, Ampofo W, Osei-Kwasi M, Ido E, Igarashi T, Takehisa J, Miura T, et al. Serological survey of HIV-1, HIV-2 and human T-cell leukemia virus type 1 for suspected AIDS cases in Ghana. *AIDS.* 1994
 26. Egan JF, O'Leary B, Lewis MJ, Mulcahy F, Sheehy N, Hasegawa H, Fitzpatrick F, O'Connor JJ, O'Riordan J, Hall WW. High rate of human T lymphotropic virus type IIa infection in HIV type 1-infected intravenous drug abusers in Ireland. *AIDS Res Hum Retroviruses.*
 27. Briggs NC, Battjes RJ, Cantor KP, Blattner WA, Yellin FM, Wilson S, Ritz AL,

- Weiss SH, Goedert JJ. Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection, with or without human immunodeficiency virus type 1 coinfection, among US intravenous drug users. *J Infect Dis.* 1995
28. Román GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet.* 1988 Mar 19;1(8586):651
 29. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577-589. doi:10.1128/CMR.00063-09
 30. Primo JR, Brites C, Oliveira Mde F, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective dermatitis and human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. *Clin Infect Dis.*
 31. Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov;10(11):1531-46
 32. Bangham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene.* 2005 Sep 5;24(39):6035-46. doi: 10.1038/sj.onc.1208970. PMID:
 33. Wiley CA, Nerenberg M, Cros D, Soto-Aguilar MC. HTLV-I polymyositis in a patient also infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1989;320:992–995.
 34. Berger JR, Raffanti S, Svenningsson A, McCarthy M, Snodgrass S, Resnick L. The role of HTLV in HIV-1 neurologic disease. *Neurology* 1991;41:197–202
 35. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf -
 36. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Nogueira I, Guerra L, Parras F (2002) Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS* 16(14): 1945–51
 37. Roederer M. T-cell dynamics of immunodeficiency. *Nat Med.* 1995 Jul;1(7):621-2. doi: 10.1038/nm0795-621. PMID: 7585134

38. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*. 2015 Jan;235(2):229-41. doi: 10.1002/path.4449
39. Farram E, Smithyman AM. Infecções oportunistas na AIDS e seu diagnóstico. *Aust J Biotechnol*. Janeiro de 1991; 5 (1): 37-40, 43. PMID: 1367109.
40. Kanzer MD. Neuropathology of AIDS. *Crit Rev Neurobiol*. 1990;5(4):313-62. PMID: 2204485.
41. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)*. 1987 Nov;66(6):407-37.
42. Frater J. The impact of HIV-1 subtype on the clinical response on HAART. *J HIV Ther*. 2002 Nov;7(4):92-6.
43. Gill CJ, Griffith JL, Jacobson D., Skinner S, Gorbach SL, Wilson IB. Relação das cargas virais do HIV, contagens de CD4 e uso de HAART com a qualidade de vida relacionada à saúde. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 15 de agosto de 2002;
44. Nasir IA, Ahmad AE, Emeribe AU, Shehu MS, Medugu JT, Babayo A. Molecular Detection and Clinical Implications of HTLV-1 Infections among Antiretroviral Therapy-Naïve HIV-1-Infected Individuals in Abuja, Nigeria. *Virology (Auckl)*. 2015; Schechter M., Harrison L., Halsey N., et al. Coinfecção com vírus linfotrópico de células T humanas tipo I e HIV no Brasil . Impacto nos marcadores de progressão da doença pelo HIV. *JAMA* 1994
45. Zack JA, Cann AJ, Lugo JP, Chen IS. HIV-1 production from infected peripheral blood T cells after HTLV-I induced mitogenic stimulation. *Science*. 1988 May 20;240(4855):1026-9.
46. Abrahão MHN, Lima RG, Netto E, Brites C. Short communication: Human lymphotropic virus type 1 coinfection modulates the synthesis of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 201
47. CUNHA, Leonardo Elias Silveira da. Et al. Coinfecção do vírus Linfotrópico de células T humanos (HTLV) Em Pacientes com HIV/Aids. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 04, Ed. 08, Vol. 04, pp. 29-37. Agosto de 2019.

48. Goedert JJ, Fung MW, Felton S, Battjes RJ, Engels EA. Cause-specific mortality associated with HIV and HTLV-II infections among injecting drug users in the USA. *Aids*. 2001;15(10):1295–302.
49. Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, et al. Coinfection with HIV-1 and human T-cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(1):100–6
50. Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today*. 1994
51. Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility
52. 56 Bovolenta C, Pilotti E, Mauri M, et al. Interferência retroviral na ativação de STAT em indivíduos co-infectados com o vírus da leucemia de células T humanas tipo 2 e HIV-1. *J Immunol*. 2002; 169: 4443-4449.
53. Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med* 1992; 176:293-6
54. Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, Benito R, Maciá D, García-Costa J, et al. HIV co-infection in HTLV-1 carriers in Spain. *Virus Res* [Internet]. 2019;266(April):48–51.
55. Brites C, Goyanna F, França LG, Pedroso C, Netto EM, Adriano S, et al. Coinfection by HTLV-I/II is associated with an increased risk of strongyloidiasis and delay in starting antiretroviral therapy for AIDS patients. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2011;15(1):6–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70132-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70132-5)
56. Collins JA, Hernández A V., Hidalgo JA, Salazar R, Rodríguez L, Castillo R, et al. HTLV-I infection is not associated with a higher risk of death in Peruvian HIV-infected patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(4):197–201.
57. Castro-Sansores CJ, Santos-Rivero A, González-Martínez P, Lara-Perera DM, Alonso-Salomon G, Gongora-Biachi RA. Co-infection by the human T-cell lymphotropic virus type II in patients infected by the human immunodeficiency virus in Yucatan, Mexico.
58. Gudo ES, Bhatt NB, Bila DR, Abreu CM, Tanuri A, Savino W, et al. Co-

- infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): Does immune activation lead to a faster progression to AIDS? *BMC Infect Dis.* 2009;9:1–13.
59. Hershov RC, Galai N, Fukuda K, Graber J, Vlahov D, Rezza G, et al. An international collaborative study of the effects of coinfection with human T-lymphotropic virus type II on human immunodeficiency virus type 1 disease progression in injection drug users. *J Infect Dis.* 1996;174(2):309–17.
 60. Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LMI, Bonasser F, Duarte AJDS, Penalva De Oliveira AC, et al. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in São Paulo, Brazil: Presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(4):207–10.
 61. Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedroso C, Netto EM, Pedral-Sampaio D, Badaró R. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. *AIDS.* 2001
 62. Brites C, Miranda F, Luz E, Netto EM. Early and Successful Combination Antiretroviral Therapy Normalizes Survival Time in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 24
 63. Silva MT, Neves ES, Grinsztejn B, de Melo Espíndola O, Schor D, Araújo A. Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS.* 2012
 64. Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011
 65. Giacomo M, Franco EG, Claudio C, Carlo C, Anna DA, Anna D, Franco F. Human T-cell leukemia virus type II infection among high risk groups and its influence on HIV-1 disease progression. *Eur J Epidemiol.* 1995
 66. Page JB, Lai SH, Chitwood DD, Klimas NG, Smith PC, Fletcher MA. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users. *Lancet.* 1990

67. Szabó J, Beck Z, Csomán E, Liu X, Andrikó I, Kiss J, Bácsi A, Ebbesen P, Tóth FD. Differential patterns of interaction between HIV type 1 and HTLV type I in monocyte-derived macrophages cultured in vitro: implications for in vivo coinfection with HIV type 1 and HTLV type I. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999
68. Lusso P, Lori F, Gallo RC. CD4-independent infection by human immunodeficiency virus type 1 after phenotypic mixing with human T-cell leukemia viruses. *J Virol*. 1990;64(12):6341–4.
69. Brites C, Oliveira AS, Netto EM, Beilke MA, Theall KP, Kissinger PJ. Coinfection with HIV and human T lymphotropic virus type 1: What is the real impact on HIV disease? [6] (multiple letters). *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):329–31
70. Casoli C, Vicenzi E, Cimarelli A, Magnani G, Ciancianaini P, Cattaneo E, Dall'Aglio P, Poli G, Bertazzoni U. HTLV-II down-regulates HIV-1 replication in IL-2-stimulated primary PBMC of coinfecting individuals through expression of MIP-1alpha.
71. Med EJ. Spontaneous lymphocyte proliferation. 1989;327–8. - consertar
72. Rosenblatt JD, Tomkins P, Rosenthal M, Kacena A, Chan G, Valderama R, Harrington W Jr, Saxton E, Diagne A, Zhao JQ, et al. Progressive spastic myelopathy in a patient co-infected with HIV-1 and HTLV-II: autoantibodies to the human homologue of rig in blood and cerebrospinal fluid. *AIDS*. 1992
73. Zehender G, Meroni L, Varchetta S, De Maddalena C, Cavalli B, Gianotto M, Bosisio AB, Colasante C, Rizzardini G, Moroni M, Galli M. Human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) provirus in circulating cells of the monocyte/macrophage lineage in patients dually infected with human immunodeficiency virus type 1 and HTLV-2 and having predominantly sensory polyneuropathy. *J Virol*. 1998
74. Beilke MA, Japa S, Vinson DG. HTLV-I and HTLV-II virus expression increase with HIV-1 coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998
75. Reyes-Terán G, Ponce de León S. Conteo de células T CD4+ y su uso en el manejo de pacientes con HIV-1 [T CD4+ cell counts and their use in the

management of patients with HIV-1]. Rev Invest Clin. 1993 Jul-Aug;45(4):363-70. Spanish. PMID: 7901883