

Artigo Original

Prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes infectados pelo HIV em serviço especializado de São Paulo

Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 in patients infected with HIV from a Reference Center of São Paulo

Adele Caterino de Araujo¹; Carlos Henrique Barreto-Damião¹; Alexandre Almeida¹; Cláudio Tavares Sacchi¹; Maria Gisele Gonçalves¹; Lucila Okuyama Fukasawa¹; Maristela Marques Salgado¹; Luis Fernando de Macedo Brígido¹; Fábio Takenori Higa¹; Karoline Rodrigues Campos¹; Luana Portes Ozório Coelho¹; Marcela Brito de Santana¹; Mariana Cavaleiro Magri^{II}; Telma Miyuki Oshiro^{II}; Leda Fátima Jamal^{III}; Maria de Fátima Jorge^{III}; Maria Lúcia Rocha Mello^{III}; Risia Cristina Santos de Oliveira^{III}; Wong Kuen Alencar^{III}

^IInstituto Adolfo Lutz; ^{II}Laboratório de Investigação Médica – LIM 47 e LIM56, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; ^{III}Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids de São Paulo. São Paulo, Brasil.

RESUMO

Os HTLV-1, HTLV-2 e HIV compartilham as mesmas vias de transmissão e as prevalências de coinfeção HIV/HTLV-1 e HIV-HTLV-2 variam de acordo com a região geográfica, a população de estudo e a época em que foi realizada a pesquisa. Altas taxas de coinfeção foram detectadas em pacientes com Aids em São Paulo na década de 1990 e foram associadas ao uso de drogas injetáveis (UDI). Neste estudo foi determinada a prevalência e os fatores de risco para a coinfeção HIV/HTLV em pacientes do CRT-DST/Aids de São Paulo. Amostras de sangue de 1.608 pacientes que aceitaram participar do estudo foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 por ensaio imunoenzimático e *Western Blot* (WB) e para pesquisa de DNA proviral pela PCR em tempo real *pol*. Na triagem sorológica, 51 soros resultaram reagentes para HTLV. Destes, pelo WB, 23 (1,43%) confirmaram infecção HTLV-1, 12 (0,75%) HTLV-2 e 6 (0,37%) HTLV não tipado. Pela PCR houve detecção de mais um caso de HTLV-1 (total 1,49%) e cinco casos de HTLV-2 (total 1,06%). Houve associação entre infecção HTLV-1/2 e gênero feminino ($p=0.0027$), cor negro/pardo ($p=0.0332$), infecção pelo HBV ($p=0.0019$), HCV e UDI ($p<0.0000$). A PCR em tempo real foi útil para confirmar casos com resultado HTLV não tipado e Indeterminado pelo WB e pode ser usada como primeiro teste confirmatório seguido do WB. A baixa prevalência de coinfeção HIV/HTLV no presente estudo parece estar relacionada a mudanças na população exposta ao HIV e na troca de cocaína injetável por crack no momento atual.

PALAVRAS-CHAVE: HTLV-1. HTLV-2. HIV. Coinfeção. Prevalência. Categorias de risco.

ABSTRACT

The HTLV-1, HTLV-2, and HIV share the same routes of virus transmission and high prevalence rates of HIV/HTLV coinfections have been detected in AIDS patients from Sao Paulo, during the 1990s, and were linked to injection drug use (IDU). The present study searched for the current prevalence and risk factors for HIV/HTLV coinfections in patients attended at AIDS Reference and Training Center in São Paulo (CRT DST/Aids SP). Blood samples of 1,608 patients that were enrolled in the study were sent to Instituto Adolfo Lutz and analyzed for the presence of HTLV-1/2 specific antibodies by enzyme immunoassay and Western Blot (WB), and for *pol* proviral DNA segments of HTLV-1 and HTLV-2 by “in house” real-time PCR. The results obtained disclosed 51 reagents sera at screening. By WB analysis, 23 (1.43%) confirmed HTLV-1 infection, 12 (0.75%) HTLV-2, and 6 (0.37%) HTLV not typed. The PCR confirmed one more case of HTLV-1 (total 1.49%) and five of HTLV-2 (total 1.06%). Associations between HIV/HTLV coinfections and female gender ($p=0.0027$), black/pardum color/race ($p=0.0332$), infection with HBV ($p=0.0019$), HCV and IDU ($p<0.0000$) were detected. The real time PCR confirmed cases of HTLV not typed and indeterminate on WB analysis, and could be used as the first confirmatory assay followed by WB. The low prevalence rates of HIV/HTLV coinfections detected in the present study could be related to changes in the exposure to HIV and cocaine inhalation/smoking drug usage instead of injection at the present moment.

KEYWORDS: HTLV-1. HTLV-2. HIV. Coinfection. Prevalence. Risk factors.

INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1, HTLV-2 e HIV) são retrovírus com potencial patogênico distinto. O HTLV-1 pode causar leucemia/linfoma de células T do adulto e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (TSP/HAM).^{1,2} O HTLV-2 não está associado a um tipo particular de doença embora casos de manifestações neurológicas semelhantes à TSP/HAM tenham sido identificados.³⁻⁶ Já o HIV é o responsável pela pandemia mundial de Aids.⁷ Esses vírus podem infectar o mesmo indivíduo e a coinfeção pode tanto acelerar como retardar o desenvolvimento de doenças a eles relacionadas.⁸⁻¹¹

Desde a década de 1990, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São Paulo vem realizando estudos sobre a coinfeção HIV/HTLV e tem detectado diferentes percentuais de positividade para coinfeção HIV/HTLV-1 e HIV/HTLV-2 relacionados à população em estudo, à categoria de exposição aos retrovírus humanos, à localização geográfica dos indivíduos testados e ao período em que foi realizado o estudo.¹²⁻²⁰ Por exemplo, foi encontrada prevalência de 13,2% (7,8% para HTLV-1 e 5,4% para HTLV-2) e de 10,1% (4,0% para HTLV-1 e 6,0 para HTLV-2) em pacientes com HIV/Aids do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, nos anos

de 1992 e 1994,^{12,14} em contrapartida, em 2007, foi encontrada prevalência de 5,8% sendo 3,3% para HTLV-1 e 2,5% para HTLV-2 em pacientes atendidos nos CRT DST/Aids SP (CRT).¹⁹

Apesar dos avanços nos ensaios de diagnóstico sorológico destas infecções virais, não existe até hoje um teste que seja 100% sensível e específico para detectar todos os casos de infecção por HTLV-1 e principalmente por HTLV-2 no Brasil.²¹⁻²³ Vários problemas foram encontrados, como baixa sensibilidade e especificidade dos testes de triagem sorológica^{14,19,21-23} e necessidade de se reavaliar o valor do *cutoff* da reação.²⁴ Ainda, devido ao grande número de soros com padrão indeterminado no teste confirmatório de *Western Blot* (WB), foi sugerida a implantação de ensaios moleculares para confirmação diagnóstica.^{18,25} Em trabalho conduzido por Costa e colaboradores, foram padronizados os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real para HTLV-1 e HTLV-2, comparando os resultados obtidos com os da PCR convencional e do WB.²⁵⁻²⁶ Os resultados mostraram que o ensaio confirmatório de WB foi mais sensível que a técnica molecular de PCR, provavelmente pela interferência de fatores como: baixa carga proviral de HTLV-1 e HTLV-2 presente no sangue de portadores assintomáticos e de mulheres infectadas por HTLV-2, de pacientes submetidos à terapia antirretroviral (ARV) e pacientes severamente imunossuprimidos com baixo número de células TCD4+, como sugerido por vários pesquisadores.²⁷⁻²⁹ Apesar dessa menor sensibilidade, a técnica de PCR em tempo real se mostrou mais eficiente na elucidação de amostras com padrão indeterminado no ensaio de WB. Portanto, os ensaios sorológico e molecular foram complementares.²⁵⁻²⁶

Em função do fato da PCR em tempo real ser um teste rápido, seguro, de menor custo e de fácil

execução, ele pode ser aplicado como primeiro teste confirmatório de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 seguido do WB. Isto reduziu em 44% o custo do exame para o SUS.^{25,30} No entanto, para que esta técnica seja introduzida na rotina de Centros de Referência em DST/Aids e em Laboratórios de Diagnóstico, ela deve ser avaliada quanto a outros parâmetros clínicos e laboratoriais, que podem influenciar nos resultados obtidos, como qualidade do material a ser analisado, carga viral (CV) de HIV, número de células TCD4+, entre outros.

Dessa forma, o presente estudo pretende verificar qual o melhor teste confirmatório ou algoritmo de testes confirmatórios para ser usado com casuística infectada pelo HIV e determinar a prevalência de coinfeção HIV/HTLV-1/2 no momento atual.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Estudo de corte transversal realizado em pacientes infectados pelo HIV em um serviço especializado em DST/Aids de São Paulo (CRT DST/Aids SP). Tomando como base o total de matriculados no serviço (+/-5.000 pacientes) e em acompanhamento (2.000 pacientes) e uma prevalência estimada de coinfeção HIV/HTLV de 3 a 5% foi calculado o tamanho amostral. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das Instituições envolvidas e encontra-se aprovado na Plataforma Brasil recebendo o número CAAE 11302512.0.0000.0059.

Critérios de inclusão

Indivíduos com infecção documentada para o HIV segundo as normas do Ministério da Saúde

do Brasil, com idade ≥ 18 anos e que realizam seguimento ambulatorial regular no CRT DST/Aids-SP.

Crêterios de exclusão

Indivíduos que não preencham os cr terios de inclusão e que tenham qualquer condi o com potencial de causar disfun o imunoviol gica   exce o dos antirretrovirais (ex. uso de corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, gesta o) ou que tenham distúrbios psiquiátricos, dependência química etc.

Casuística

Foram includos 1.608 pacientes que compareceram no CRT DST/Aids de São Paulo para monitoramento de células TCD4+ e CV de HIV, no período entre agosto de 2013 a maio de 2014. Foi aplicado um questionário para coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais após consentimento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Na mesma pun o para coleta de sangue para CD4 foram coletados mais dois tubos de sangue contendo anticoagulante EDTA (4 ml cada). Estes foram encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz (IAL) para análise. Esses tubos foram identificados com o número de registro do paciente no CRT e ao chegarem ao IAL receberam a numera o SIGH (Sistema de Informa o e Gestão Hospitalar elaborado pela Prodesp para o IAL).

O sangue foi separado em plasma e leucócitos e armazenado a -20°C . A triagem sorológica de infec o por HTLV-1/2 foi processada com o plasma e as amostras reagentes foram submetidas   análise confirmatória por WB. Nos leucócitos do sangue foram pesquisados segmentos do genoma proviral de HTLV-1 e de HTLV-2 (região *pol*).

Sorologia

A determina o de anticorpos específicos utilizado na triagem foi com o kit Murex HTLV-I+II (Diasorin, UK) e o teste confirmatório foi o WB (HTLV Blot 2.4, MP Biomedicals, USA). As rea o es foram conduzidas de acordo com as instru o es dos fabricantes e consideradas HTLV-1 soropositivo: reatividade para bandas dos genes *gag* (p19 com ou sem a p24) e *env* (GD21 e *rgp46-I*); HTLV-2 soropositivo: reatividade para bandas dos genes *gag* (p24 com ou sem a p19) e *env* (GD21 e *rgp46-II*); HTLV positivo, mas não tipado: reatividade para bandas dos genes *gag* (p19 e p24) e *env* (GD21); indeterminado: reatividade para bandas específicas do HTLV, mas que não preenchem os cr terios de positividade para o HTLV-1, ou HTLV-2 ou HTLV.

PCR em tempo real (*pol*)

A extra o de DNA com os leucócitos do sangue foi realizada usando sistema robotizado da Roche (Extrator MagNA Pure LC 2.0) e o Kit MagNA Pure LC DNA isolation Kit I, Roche Diagnostics GmbH – Roche Applied Science-Mannheim, Germany, conforme orienta o do fabricante.

Para a PCR em tempo real qualitativa foi utilizado o sistema Taq Man  (Applied Biosystems, USA) para tr s sequências-alvo: o gene da albumina humana como controle endógeno e os genes *pol* de HTLV-1 e de HTLV-2. Os primers e sondas, assim como os protocolos de rea o  foram os descritos por Costa e colaboradores em 2011.²⁵⁻²⁶

Os resultados obtidos foram analisados em rela o o ao teste confirmatório WB, e calculado o custo ao se utilizar o algoritmo que emprega o WB como primeiro teste confirmatório (A) e o algoritmo que emprega primeiro a PCR em tempo real (B). Foram considerados os valores de

R\$ 210,00 para cada teste de WB e de R\$ 82,95 para a PCR em tempo real *pol*, tomando como base cotação de preços de julho de 2014.

Análise dos dados

Os dados foram analisados utilizando-se o programa Epi Info versão 3.5.4, Julho 2012, CDC, USA. Foram consideradas associações estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$, calculado pelo teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Foram obtidos 51 soros reagentes na triagem (3,17%). Destes, houve confirmação sorológica de infecção por HTLV-1 em 23 (1,43%) e infecção por HTLV-2 em 12 (0,75%). Seis soros resultaram positivos para HTLV não tipado (0,37%), nove resultaram em perfil

indeterminado (0,56%) e um resultou negativo à análise pelo WB. Pela PCR em tempo real houve detecção de 18 amostras de sangue positivas para HTLV-1 (uma cujo soro havia resultado HTLV não tipado) e 11 amostras positivas para HTLV-2 (uma com padrão HTLV não tipado e quatro com perfil indeterminado à análise pelo WB). Apesar da PCR em tempo real ter sido menos sensível que o teste confirmatório de WB, foi capaz de identificar mais cinco casos de infecção por HTLV-2 (total dezessete – 1,06%) e um caso de infecção por HTLV-1 (vinte e quatro – 1,49%). Os resultados, de acordo com dados epidemiológicos, são apresentados na Tabela 1. Comparando as características da amostra total (1.608 pacientes) com a coinfectada (50 pacientes), houve associação estatística entre infecção HTLV-1/2 e gênero feminino, cor/raça negro/pardo, infecção pelos vírus da hepatite B e C (HBV e HCV) e UDI (Tabela 2).

Tabela 1. Infecção pelo HTLV em pacientes HIV positivos atendidos no CRT DST/Aids SP e características clínico demográfico laboratoriais conforme descrito em metodologia.

Características clínico demográfico laboratoriais	HTLV-1 (n=24)	HTLV-2 (n=17)	HTLV (n=4)	Indeterminado (n=5)
Idade em anos ^a	49,5 (28-66)	50,0 (41-61)	51 (48-55)	50,4 (43-68)
Gênero^b				
masculino	14 (58,3%)	9 (52,9%)	2 (50%)	1 (20%)
feminino	10 (41,7%)	8 (47,1%)	2 (50%)	4 (80%)
Cor/raça^b				
negro/pardo	13 (54,2%)	11 (64,7%)	1 (25%)	2 (40%)
branco	8 (33,3%)	5 (29,4%)	3 (75%)	3 (60%)
amarelo	3 (12,5%)	1 (5,9%)	0	0
Categoria de exposição ao HIV^b				
sexual	5 (20,8%)	1 (5,9%)	1 (25%)	0
UDI	10 (41,7%)	10 (58,8%)	2 (50%)	1 (20%)
parc. UDI	3 (12,5%)	4 (23,5%)	1 (25%)	4 (80%)
TS	3 (12,5%)	0	0	0
outros	3 (12,5%)	2 (11,8%)	0	0
Coinfecção HCV^b	16 (66,7%)	12 (70,6%)	3 (75%)	4 (80%)
Coinfecção HBV^b	12 (50%)	7 (41,2%)	1 (25%)	2 (40%)
Uso de TARV^b	22 (91,7%)	17 (100%)	3 (75%)	5 (100%)
WB +^b	23 (95,8%)	12 (70,6%)	6	9
PCR +^b	18 (75%)	11 (64,7%)	2 (50%)	4 (80%)
			(1 HTLV-1, 1 HTLV-2)	(todos HTLV-2)

Legenda: ^a - média (mínima e máxima), ^b - número (%), n - número de indivíduos, UDI - usuário de droga injetável, parc. UDI - parceiro/a de UDI, TS - transfusão sanguínea, HCV - vírus da hepatite C, HBV - vírus da hepatite B, TARV - Terapia antirretroviral, WB - Western Blot, PCR - reação em cadeia da polimerase.

Tabela 2. Comparação de dados clínico demográficos da população infectada pelo HIV (n=1.608) e a população coinfecada pelos HIV/HTLV (n=49) atendida no CRT DST/Aids SP.

Características	HIV (n=1.608)	HIV/HTLV (n=50)	p
clínico			
demográficas			
Idade em anos ^a	44 (19-83)	50 (28-68)	
Gênero ^b			
Masculino	1240 (77,1%)	26 (52%)	0,0056
Feminino	368 (22,9%)	24 (48%)	0,0027
Cor/raça ^b			
negro/pardo	568 (35,3%)	27 (54%)	0,0332
branco	977 (60,8%)	19 (38%)	0,0345
amarelo	63 (3,9%)	4 (8%)	
UDI ^b	66 (4,1%)	23 (46%)	<0,0000
Coinfecção HCV ^b	171 (10,6%)	35 (70%)	<0,0000
Coinfecção HBV ^b	264 (16,4%)	22 (44%)	0,0019

Legenda: ^a - média (mínima e máxima), ^b - número (%), n - número de indivíduos, UDI - usuário de droga injetável, HCV - vírus da hepatite C, HBV - vírus da hepatite B.

Em relação ao custo dos ensaios confirmatórios e do melhor algoritmo de testes a ser empregado em população infectada pelo HIV, houve redução de 35,2% no custo para o SUS, quando aplicado

o algoritmo B que emprega a PCR em tempo real como primeiro teste confirmatório seguido do WB (Tabela 3), confirmando dados anteriormente obtidos em nosso laboratório.^{30,31}

Tabela 3. Comparação de custo dos testes confirmatórios de *Western Blot* e PCR em tempo real para o diagnóstico de infecção por HTLV-1 e HTLV-2.

Algoritmo A		Algoritmo B	
Teste	Custo	Teste	Custo
Western Blot		PCR em tempo real	
(n=51)	R\$ 10.710,00	(n=51)	R\$ 4.230,45
PCR em tempo real		Western Blot	
(n=16)	R\$ 1.327,20	(n=17)	R\$ 3.570,00
Custo total	R\$ 12.037,20		R\$ 7.800,45

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos corroboram achados de outros estudos de que a prevalência de coinfeção HIV/HTLV vem diminuindo em São Paulo com o passar dos anos: 13,2% em 1992; 10,1% em 1994 e 5,8% em 2007.^{12,14,19} No presente estudo, tomando como base os resultados confirmados de infecção por HTLV, houve detecção de 1,49% de infecção por HTLV-1, 1,06% por HTLV-2 e 0,25% por HTLV não tipado, perfazendo um total de 2,8%.

A baixa prevalência de coinfeção HIV/HTLV encontrada pode estar relacionada com a introdução da política de redução de danos no estado de São Paulo que teve início em Santos no ano de 1989, com a lavagem das seringas e agulhas em solução de hipoclorito e, posteriormente, com a primeira lei estadual que legalizou a troca de seringas (Lei Estadual 9758, de 17/3/1997 e Decreto Estadual 42927, de 13/3/1998). Pode também estar relacionada a mudanças nas características epidemiológicas da população exposta ao HIV e no tipo de drogas ilícitas usadas no momento atual (crack ao invés de cocaína injetável).³² De fato, apenas 4,1% do total da amostra deste estudo teve o UDI como categoria de exposição ao HIV. No entanto, houve associação entre infecção HTLV e UDI. Isto pode ser explicado pelo fato de grande parte dos pacientes coinfectados pelo HIV/HTLV terem compartilhado seringas e agulhas contaminadas na década de 1990, e a totalidade deles terem relatado infecção pelo HIV nos anos de 1990 e 1991.

Embora a maioria da casuística do estudo fosse do gênero masculino; quando analisado o grupo coinfectado HIV/HTLV houve diferença

estatística e associação positiva de infecção HTLV com o gênero feminino. Ainda, houve associação com cor negra/parda e infecção pelo HCV e HBV, confirmando dados do Brasil descritos na literatura.^{8-9,33-40}

Quanto a PCR em tempo real, ela se mostrou útil para confirmar casos de infecção por HTLV-1 e principalmente por HTLV-2 em amostras de sangue com resultado HTLV não tipado e indeterminado à análise pelo WB corroborando resultados obtidos em estudos anteriores.²⁵⁻²⁶

A menor sensibilidade da PCR em tempo real em relação ao WB na população infectada pelo HIV pode estar relacionada à baixa carga proviral de HTLV presente nesses pacientes, ao pequeno número de células CD4+ ou CD8+ no momento do exame e a terapia antirretroviral (TARV).²⁷⁻³⁰ De fato, quase que a totalidade dos pacientes desse estudo estava em TARV e com CV de HIV abaixo do limite de detecção do teste empregado (dados não apresentados). É possível que a TARV tenha afetado a carga proviral de HTLV tornando-a indetectável em alguns casos. Outra possibilidade é que a PCR em tempo real *pol* tenha uma sensibilidade inferior a PCR *nested* para HTLV, o que não foi observado durante a padronização do teste.²⁵⁻²⁶ Em relação ao número de células CD4+, uma análise preliminar não mostrou associação de número diminuído dessas células e negatividade na PCR.

Quanto ao melhor teste confirmatório e algoritmo para ser empregado com população infectada pelo HIV fica claro que os testes de WB e PCR em tempo real são complementares e necessários, e que a PCR como primeiro teste confirmatório reduz custos para o SUS.

Agradecimentos

A Terezinha Pereira de Araujo e Lúcia Cupertino Barreto pela recepção das amostras e cadastramento no SIGH, ao Alonso Fernandes pelo apoio técnico nas extrações de DNA e a Elisabete Amorim Leandro Lima e Márcia Maria Gonçalves Ribeiro pelo auxílio na prestação de contas junto as Agências de Fomento.

REFERÊNCIAS

1. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1982; 79:2031-5.
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet.* 1985; 2:407-10.
3. Hall WW, Kubo T, Lijichi S, Takahashi H, Zhu SW. Human T cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. *Sem Virol.* 1994; 5:165-78.
4. Orland JR, Engstrom J, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV outcomes study. *Neurology.* 2003; 61:1588-94.
5. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6:144-54.
6. Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LMI, Bonasser F, Duarte AJS, 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 S Paulo.* 2006; 48:207-10.
7. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report for the global Aids epidemic – 2010 [mapa na internet]. Geneva; 2010 [acesso em 28 nov. 2014]. Disponível em: http://www.unaids.org/globalreport/HIV_prevalence_map.htm
8. Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedrosa C, Pedral-Sampaio D, Badaró R, et al. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. *AIDS.* 2001; 15:2053-5.
9. Brites C, Sampaio J, Oliveira A. HIV/Human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS.* 2009; 11:8-16.
10. 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 Hum Retrovirol.* 2006; 41:100-6.
11. Beilke, M. A. Retroviral Coinfections: HIV and HTLV: Taking Stock of More Than a Quarter Century of Research. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2012; 28:139-47.
12. De-Araujo AC, Casseb JSR, Neitzert E, Xavier De Souza ML, Mammano F, Del Mistro A, et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol.* 1994; 10:165-71.
13. Casseb J, Caterino-de-Araujo A, Hong MA, Salomão S, Gallo D, Hendry RM, et al. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1-infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1997; 39(4):213-5.
14. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Zandoná-Meleiro MC, Suleiman J, Calabrò ML, Favero A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Sensitivity of two ELISA tests in relation to western blot in detecting HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1-infected patients from

- São Paulo, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998; 30(3):173-82.
15. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E. No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatrics*. 1999; 45:42-7.
 16. Morimoto HK, Caterino-de-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Stegmann JW, Reiche FV. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2005; 21:256-62.
 17. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Magri MC, Schuelter-Trevisol F, Silva MV. Unpredicted HTLV-1 infection in female sex worker from Imbituba, Santa Catarina. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2006; 48:237-8.
 18. Morimoto HK, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Reiche FV, Caterino-de-Araujo A. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil. Comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*. 2007; 49:225-30
 19. Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns for HTLV-I/II and its temporal trend in high-risk populations attended at Public Health Units of São Paulo, Brazil. *J Clin Virol*. 2008a; 42:149-55.
 20. Caterino-de-Araujo A, Magri MC, Costa EAS, Manuel RCR. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) in individuals from public health centers in Mozambique. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2010; 26:559-61.
 21. Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S.Paulo*. 2007; 49:361-4.
 22. Caterino-de-Araujo A. Best screening assays for the diagnosis of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in South America. *J Virol Methods*. 2009a; 156:150-1.
 23. Caterino-de-Araujo A. Diagnóstico de infecção por vírus linfotrópico de células T humanas dos tipos 1 (HTLV-1) e -2 (HTLV-2): passado, presente e futuro. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2009b; 68:16-20.
 24. Jacob F, Magri MC, Costa EAS, Santos-Fortuna E, Caterino-de-Araujo A. Comparison of signal-to-cutoff values in first, second, and third generation enzyme immunoassays for the diagnosis of HTLV-1/2 infection in “at-risk” individuals from São Paulo, Brazil. *J Virol Methods*. 2009; 159:288-90.
 25. Costa EAS. Introdução da reação em cadeia da polimerase em tempo real no algoritmo de testes laboratoriais para o diagnóstico de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 [dissertação]. São Paulo (SP): Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde; 2010. 101pp.
 26. Costa EAS, Magri MC, Caterino-de-Araujo A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from São Paulo, Brazil. *J Virol Methods*. 2011a; 173:280-6.
 27. Costa JMP, Segurado AC. Molecular evidence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) infections in HTLV seroindeterminate individuals from São Paulo, Brazil. *J Clin Virol*. 2009; 44:185-9.
 28. Machuca A, Soriano V. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral load in patients receiving antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 24:189-93.
 29. Montanheiro PA, Olah I, Fukumori LMI, Smid J, Penalva de Oliveira AC, Kanzaki LIB, et al. Low DNA HTLV-2 proviral load among women in São Paulo City. *Virus Res*. 2008; 135:22-5.

30. Costa EAS, Campos KR, Caterino-de-Araujo A. Análise do custo-benefício de dois algoritmos de testes laboratoriais para o diagnóstico confirmatório de infecção por HTLV-1 e HTLV-2. BEPA 2011b; 8 (94):5-16.
31. Campos KR, Caterino-de-Araujo A. Avaliação da PCR em tempo real como teste confirmatório de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Bol Inst Adolfo Lutz. 2011; 21:14-15.
32. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2012 [monografia na internet]. New York: United Nations; 2012. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf
33. Dourado I, Andrade T, Carpenter CL, Galvão-Castro B. Risk factors for human T cell lymphotropic virus type I among injecting drug users in Northeast Brazil: possibly greater efficiency of male to female transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999; 94:13-8.
34. Etzel A, Shibata GY, Rozman M, Jorge MLSG, Damas CD, Segurado AAC. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 26:185-90.
35. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, Teixeira MG, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003; 34:527-31.
36. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MRA. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. AIDS Patient Care STDs. 2004; 18:135-43.
37. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. Oncogene. 2005; 24:6058-68.
38. Neto WK, Sanabani SS, Jamal LF, Sabino EC. Prevalência, fatores de risco e caracterização genética dos vírus linfotrópico de células T humana tipo 1 e 2 em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 nas Cidades de Ribeirão Preto e São Paulo. Rev Soc Brasileira Med Trop. 2009; 42:264-70.
39. Carneiro-Proietti ABF. HTLV Cadernos Hemominas. Minas Gerais: Fundação Hemominas; 2010, v.15, 392 p.
40. Viana GMC, Nascimento MDSB, Oliveira RAS, Santos AC, Galvão CS, Silva MACN. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014; 36:50-3.

Correspondência/Correspondence to:

Adele Caterino-de-Araujo
Centro de Imunologia, Instituto Adolfo Lutz
Av. Dr. Arnaldo, 351, 11º andar, São Paulo, SP, Brasil
CEP 01246-902.
Fone/Fax: (11) 3068-2898.
E-mail: caterino@usp.br; caterino@ial.sp.gov.br