



FACULDADE DE TECNOLOGIA E CIÊNCIAS - UNIFTC
COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA

JÉSSICA RIBEIRO DOS SANTOS
KELI MOREIRA DOS SANTOS
LUANA CARDOSO SOUZA

MÉTODOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE
HTLV.

JEQUIÉ – BA

2021

JÉSSICA RIBEIRO DOS SANTOS

KELI MOREIRA DOS SANTOS

LUANA CARDOSO SOUZA

MÉTODOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE HTLV.

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, conforme regulamento do curso de Farmácia, sob requisito avaliativo para obtenção da aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof^ª. Msc. Catiule de Oliveira Santos.

JEQUIÉ - BA

2021

JÉSSICA RIBEIRO DOS SANTOS

KELI MOREIRA DOS SANTOS

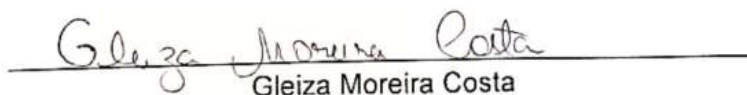
LUANA CARDOSO SOUZA

METÓDOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE HTLV.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, campus de Jequié-Ba, sob requisito para obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 02 /12/ 2021.

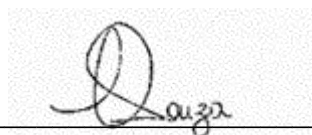
COMISSÃO EXAMINADORA



Gleiza Moreira Costa

Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular pelo Programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM/SBBq/UESB)

Examinadora



Ludmila Xavier Souza

Mestre em Genética, Biodiversidade e Conservação pelo Programa de Pós -Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação da UESB

Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)

Examinadora



Catiule de Oliveira Santos

Mestre em Ciências pela FIOCRUZ-Ba

Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)

Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por Ele ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades. As nossas famílias e amigos, gostaríamos também de agradecer a nossa orientadora. Sem sua assistência, envolvimento e dedicação em todas as etapas do processo, este projeto não teria sido realizado. Somos gratas pela confiança depositada na nossa proposta de projeto. Obrigado por nos manter motivadas durante todo o processo com suas perguntas estimulantes e paciência. Nossas reuniões e conversas foram vitais para nos inspirar a pensar. Gostaria também de agradecer aos membros da banca examinadora e aos professores do curso de farmácia que através das suas aulas proporcionaram que pudéssemos hoje está concluindo este trabalho.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HTLV - Vírus linfotrópico da célula T humana
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
ATLL - A leucemia/linfoma de células T
HAM/TSP - Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1
EIA - Testes imunoenzimáticos
ELISA- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou ensaio de imunoabsorção enzimática
WB - Western-blot
INNO-LIA - Score é imunoensaio em linha
PCR - A proteína C-reativa
DNA - Ácido desoxirribonucleico
LAMP - Loop-Mediated Isothermal Amplification
LIA - Score é imunoensaio em linha
POCT - Teste de ponto de atendimento e medicina laboratorial
RNA - Ácido ribonucleico
LABDISK – Recuperação de dados
FDA - Field Science and Laboratories
CE – Teste de Marcação
RR - Teste de Alinhamento
CLIA – Clinical Laboratory Improvement Amendments
SCIELO - Scientific Electronic Library Online
BVS - Portal Regional da Biblioteca virtual em saúde
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PUBMED - Um recurso gratuito desenvolvido e mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MÉTODO	9
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	9
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS.....	16

METÓDOS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DE HTLV.

LABORATORY METHODS IN HTLV DIAGNOSIS.

Keli Moreira dos Santos ¹

Jéssica Ribeiro dos Santos ²

Luana Cardoso Souza ³

Catiule de Oliveira Santos ⁴

RESUMO

O HTLV é um retrovírus que possui as mesmas vias de transmissão do HIV. O diagnóstico da infecção por HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos por meio de testes e o tratamento é direcionado de acordo com a doença relacionada ao HTLV. O objetivo deste artigo é abordar os principais métodos de detecção laboratorial. Trata-se de uma reflexão baseada na revisão da literatura, utilizando as seguintes bases de dados Pubmed, Bvs, Med line, Scielo e Ministério da saúde. Tendo como critérios de inclusão trabalhos que são gratuitos e atendem aos objetivos específicos de pesquisa e exclusão artigos que não sejam gratuitos, textos incompletos e pesquisas que não contribuam para o objetivo. Foram obtidos 6 artigos para construção do trabalho. Constatou-se que o vírus é de fácil transmissão, no Brasil a triagem do HTLV é negligenciada e a falta de informação é um dos fatores que dificulta o diagnóstico. O diagnóstico da infecção pelo HTLV é feito habitualmente com testes sorológicos, esses testes são baseados na pesquisa de anticorpos anti-HTLV. Constatou-se que tanto a população quanto os profissionais da área da saúde obtinham pouco ou nenhum conhecimento sobre o vírus HTLV e os agravos associados à infecção, ocasionando maior dificuldade na identificação da doença.

Palavras chave: HTLV; diagnóstico; infecção; laboratorial; indivíduos.

ABSTRACT

HTLV is a retrovirus that has the same transmission pathways as HIV. The diagnosis of HTLV infection is based on the detection of specific antibodies through tests and the treatment is directed according to the HTLV-related illness. The purpose of this article is to address the main methods of laboratory detection. This is a reflection based on a review of the literature, using the following databases Pubmed, Bvs, Medline, Scielo and Ministry of Health. As inclusion criteria, works that are free and meet the specific research objectives and exclude articles that are not free, incomplete texts and research that do not contribute to the objective. Six articles were obtained for the construction of the work. It was found that the virus is easily transmitted, in Brazil the HTLV screening is neglected and the lack of information is one of the factors that make the diagnosis difficult. The diagnosis of HTLV infection is usually done with serological tests, these tests are based on the search for anti-HTLV antibodies. It was found that both the population and health professionals had little or no knowledge about the HTLV virus and the health problems associated with the infection, causing greater difficulty in identifying the disease.

Keywords: HTLV; diagnosis; infection; laboratory; individuals.

^{1,2,3} Discentes do curso de farmácia do Centro Universitário UniFTC de jequié (UniFTC/2021), e-mail:

kelimoreiras2@hotmail.com, rbeirojessica@gmail.com e lu_cardoso@live.com.

⁴ cosantos.jeq@ftc.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O Vírus Linfotrófico Humano (HTLV) é um retrovírus descoberto em 1981 que possui as mesmas vias de transmissão do HIV e apresenta prevalência variada mundialmente (CONITEC, 2019). A infecção por HTLV resulta da transmissão de linfócitos infectados, presentes em fluidos corpóreos (sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno), por transfusão de sangue e derivados, uso de drogas endovenosas, transplante de órgãos, relações sexuais desprotegidas, e por transmissão vertical (ROSADAS et al, 2021). Os indivíduos infectados por esse vírus podem desenvolver várias doenças como leucemia, Linfoma de células T do adulto (ATLL), mielopatia associado ao HTLV, espástica tropical paraparesia (HAM/TSP)(AKAHATA et al, 2019).

Atualmente, a parte sudoeste do Japão, África Subsaariana e América do Sul, a região do Caribe, Australo-Melanésia e focos no Oriente Médio são considerados endêmicas do HTLV (EUSEBIO, Emiliana et al 2019). O Brasil apresenta a área com maior quantidade absoluta de pessoas acometidas, calcula-se no entorno de 2,5 milhões de indivíduos a prevalência de HTLV. A maior prevalência entre as capitais brasileiras foi observada entre doadores de sangue da cidade de Salvador, com 1,35%. As regiões de alta prevalência variam, encontrando-se altas nas regiões Nordeste e Norte e baixa na região Sul do Brasil (FERNANDES, Clebson *et al.*, 2020).

O diagnóstico da infecção por HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos por meio de testes imunoenzimáticos (EIA) e quimioluminescência. Uma vez positivo o teste de triagem (ELISA ou quimioluminescência), é necessária a confirmação, que poderá ser realizada pelo teste de Western-blot (WB), INNO-LIA, e/ou reação de polimerase em cadeia (PCR), ou ainda imunofluorescência indireta. O Western-blot e a PCR além de confirmatórios, permitem distinguir entre a infecção pelo HTLV1 e HTLV2 (BRASIL, 2019).

Como não existem medicamentos específicos contra o vírus, a opção são tratamentos voltados para combater os sintomas das síndromes provocadas pela infecção (FIOCRUZ, 2018). O tratamento é direcionado de acordo com a doença relacionada ao HTLV. Embora não haja um tratamento curativo para as manifestações neurológicas do HTLV (HAM), recomenda-se que todo indivíduo acometido deve ser assistido por equipe multidisciplinar que inclua profissionais médicos. Por outro lado, casos que apresentam ATLL, o tratamento tem por racional obter resposta completa, porém, ainda não existe consenso entre as opções de primeira linha de tratamento (BRASIL, 2019).

A desinformação sobre o HTLV e as doenças associadas ocasiona uma dificuldade maior no diagnóstico da doença, o que promove um agravamento no prognóstico do paciente acometido pelo vírus. Devido a isso, tornou-se importante o entendimento dos possíveis métodos utilizados para diagnóstico. Portanto, esse artigo teve como intuito explorar-se um

pouco mais sobre os principais tipos de métodos laboratoriais .

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva e qualitativa, para construção do artigo utilizou-se artigos publicados entre os anos de 2016 a 2020, indexados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Portal Regional da Biblioteca virtual em saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), (PubMed) Um recurso gratuito desenvolvido e mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina. Foram utilizados os seguintes descritores: HTLV, imunidade, diagnósticos, epidemiologia, infecção e os descritores em inglês: Infection, epidemiology e diagnosis. Seleccionadas conforme os Descritores em Ciência e Saúde.

As estratégias de buscas utilizadas foram: SCIELO (infecção) AND (HTLV), SCIELO (doenças) OR (HTLV), BVS (epidemiologia) AND (HTLV), MEDLINE (LABORATORY) Or, (diagnosis HTLV), PubMed (HTLV) AND (imunidade).

Como critério de inclusão de trabalhos científicos, foram selecionados os trabalhos que são gratuitos e atendem aos objetivos específicos de pesquisa, cujo, os processos de estudos para construção da pesquisa ampliaram novos saberes e elaboração das suas diretrizes metodológicas. Os critérios de exclusão de pesquisas foram: artigos que não sejam de leitura gratuita, textos incompletos e pesquisas que não apresentem aspectos que contribuam para os objetivos desta pesquisa, e não tenham embasamento científico de maior visibilidade, reconhecimento e consolidado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada com atribuição dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 06 artigos relevantes para construção do trabalho, os quais estão organizados no quadro 1, pois demonstram resultados obtidos através de estudos relacionados aos métodos de diagnóstico e tratamento do vírus HTLV.

O Vírus Linfotrófico Humano (HTLV) é de fácil transmissão, geralmente o paciente apresenta-se de forma assintomática e tem relação com doenças graves de alta decadência. A falta de informação é um impedimento enfrentado pelo paciente e profissionais da área de saúde o que dificulta a prevenção e o diagnóstico.

Quadro 1: Métodos de diagnóstico

Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
GOMES et al, 2020.	Ensaio clínico randomizado.	Comparar os resultados obtido no estudo em que foram analisadas amostras de DNA de indivíduos de duas coortes distintas foram testadas por ensaios de HTLV, LAMP, PCR.	LAMP, PCR mostraram melhores resultados na detecção de provírus HTLV em amostras de DNA de indivíduos monoinfectados por HTLV.	No ensaio de amplificação isotérmica de ácido nucleico (LAMP) para HTLV, teve desempenho semelhante ou superior aos ensaios baseados em PCR.
CAMPOS et al, 2019.	Artigo de pesquisa	O presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do INNO-LIA para esclarecimento de amostras de soro WB-indeterminado e WB-HTLV-indeterminável.	A distribuição das amostras WB-inconclusivas, os grupos continham mais amostras WB-indeterminadas do que para HTLV-não tipificáveis. Os padrões WB mostrando bandas Env, foram confirmados como sendo positivos para infecção por HTLV-1/2 pelo LIA.	O LIA mostrou-se o melhor teste sorológico para confirmação de infecções por HTLV-1 e HTLV-2, independentemente de os indivíduos serem mono-infectados ou co-infectados com HTLV
YURICK et al ,2019.	Artigo de pesquisa	Demonstrar e validar novas aplicações do ensaio duplex de PCR para quantificar células T de várias fontes de DNA genômico humano.	Mostraram que PCR quantitativo (PCR) e ddPCR são capazes de distinguir diferenças clinicamente significativas nas proporções de células T e têm desempenho semelhante ao FACS (27). No entanto, a tecnologia ddPCR resulta em um PCR digital de alto rendimento com várias vantagens sobre qPCR	Suportam a aplicação do ensaio PCR para contar células T de amostras de DNA de vários compartimentos, e este ensaio tem aplicações clínicas e diagnósticas potenciais no monitoramento longitudinal de HTLV-1 e avaliação de risco de HTLV-1 - doenças inflamatórias associadas..
BECHERER et al , 2021.	Artigo de pesquisa	Apresentar um novo teste POCT centrífugo para a quantificação automatizada de HTLV-1 baseada em ácido nucleico diretamente do sangue total.	O teste POCT aqui apresentado detecta o provírus (DNA) integrado no genoma da célula hospedeira humana, bem como o RNA viral. Como o HTLV-1 existe principalmente como provírus, não há vírus detectável no plasma sanguíneo ou nas células hospedeiras e, portanto, o RNA detectado indica o nível de RNA da taxa de HTLV-1, que se correlaciona com a progressão da doença.	Demonstrou um sistema POCT para quantificação de carga proviral de HTLV-1 digital totalmente automatizada de sangue total com base em um LabDisk microfluídico centrífugoplateforma

CHANG et al,2020.	Artigo de pesquisa	Objetivo deste estudo foi avaliar vários ensaios HTLV-1/2 licenciados pela FDA ou CE para diagnosticar as amostras que eram RR para um ELISA e discutir estratégias para o diagnóstico de infecção pelo HTLV-1/2 em um área não endêmica.	Em cada ensaio, as amostras positivas confirmadas por LIA e WB exibiram um índice de reatividade significativamente maior do que as amostras indeterminadas e negativas. Indicaram que essas amostras podem ser facilmente perdidas por alguns ensaios de triagem. Os resultados indicaram que PCR foi útil para resolver testes confirmatórios inconclusivos.	Comparamos o desempenho de quatro kits disponíveis comercialmente para a triagem de anticorpos anti-HTLV-1/2 e usamos WB e LIA como testes de confirmação.
ZHAO et al, 2020.	Artigo de pesquisa	Investigar a prevalência de HTLV entre doadores de sangue em três províncias chinesas por meio de seus centros de sangue representativos, para avaliar a viabilidade do imunoensaio de quimioluminescência (CLIA) para triagem de sangue.	Os testes CLIA e ELISA detectaram a única amostra soropositiva neste estudo. Além disso, não houve muitos resultados falso-positivos no teste CLIA e menos ainda no teste ELISA. Em outras palavras, ambos os testes tiveram uma alta especificidade.	Todas as doações de sangue com resultados não reativos em CLIA e ELISA não foram posteriormente confirmadas pelo INNO-LIA, o que pode levar à infecção por HTLV não detectada. Por último, os laboratórios de triagem de sangue que consideramos para este estudo também eram limitados.

Fonte: Informações retiradas de artigos referenciados acima.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV é feito habitualmente com testes sorológicos. Esses testes são baseados na pesquisa de anticorpos anti-HTLV utilizam peptídeos sintéticos tipo-específicos, contra antígenos do vírus presentes no soro do indivíduo infectado (CLEBSON et al, 2020). Para isso são utilizados testes de triagem como: Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) e polimerase chain reaction (PCR), e para confirmação do resultado testes como: Western-blot (WB), Line ImmunoAssay (LIA), Amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP).

Para realizar a triagem o teste de Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA). Normalmente, para detecção da infecção pelo HTLV, utiliza-se o ELISA indireto. De acordo com a forma de obtenção, os antígenos mais utilizados são: Lisado viral: Proteínas obtidas de partículas virais rompidas por detergentes, contendo antígenos naturais. Geralmente possuem também proteínas da célula hospedeira (linfócitos humanos em que os vírus foram cultivados). Peptídeo sintético: pequenas seqüências de 15 a 40 aminoácidos, sintetizadas quimicamente em laboratórios. Recombinante: proteínas sintetizadas em organismos vivos (bactérias ou fungos) que foram geneticamente modificados pela adição de um fragmento de DNA do HTLV. Para os ELISA, as enzimas mais utilizadas são a fosfatase alcalina e a peroxidase e os cromógenos mais usados são a ortofenileno diamina ou a tetrametil benzidina (MEDEIROS Ana Cristina, 2017).

Um outro teste de triagem embora seja altamente sensível e pode ser usado para triagem de sangue de rotina, o rastreamento do HTLV com CLIA que parte da pesquisa qualitativa dos anticorpos através de imunoensaio por quimioluminescência. Não é um teste de primeira escolha devido aos altos custos, e a sensibilidade do teste é um pouco inferior ao teste ELISA, e o CLIA tem o custo muito maior, que o custo do ELISA (ZHAO et al, 2020).

Ainda para triagem a técnica da polimerase chain reaction (PCR), baseado na reação de amplificação de ácidos nucleicos - sequência de reações enzimáticas que promovem o aumento do número de cópias de moléculas de DNA ou RNA, permitindo a visualização ou a quantificação dos fragmentos específicos amplificados, em tempo real, é bastante realizada (TAMEGÃO-LOPES, Bruna Pedroso et al, 2016).

Para confirmação do resultado é usado o teste de Western-blot (WB), o WB é um teste imunoenzimático que utiliza membrana de nitrocelulose como fase sólida e detecta anticorpos contra proteínas virais específicas, atualmente disponíveis para HTLV são tiras com uma combinação das seguintes proteínas virais (nativas ou recombinantes): rgp21

ou GD21 ou p21 env r, p19, p24, p26, p28, p32, p36, p38, p42, gp46, p53, rgp 46-I e rgp 46-II (MEDEIROS Ana Cristina, 2017).

É utilizado também o Line ImmunoAssay (LIA) no qual baseia-se no uso de antígenos recombinantes e antígenos peptídicos sintéticos derivados de proteínas de membrana do vírus em busca dos anticorpos específicos para o vírus. O teste baseia-se em proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos do vírus HTLV, são revestidos como linhas discretas em um náilon tira com suporte de plástico os testes podem ser mais sensíveis na detecção de anticorpos que diferenciam os subtipos do vírus dos isolado. Outro ponto relevante para ser o teste confirmatório de primeira escolha é pelo fato de não ter como requisito infraestrutura de alta complexidade, permitindo mais diagnóstico para HTLV, o LIA mostrou-se o melhor teste sorológico para confirmação de infecções por HTLV independentemente de os indivíduos serem mono-infectados ou co-infectados (CAMPOS et al, 2020).

Além dos demais um outro diagnóstico confirmatório é a Amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) para o diagnóstico confirmatório de infecção por HTLV é uma técnica utilizada para amplificação do DNA uma variação da PCR convencional, utiliza enzima que permite amplificação isotérmica, é uma alternativa de baixo custo para detectar a doença, o desempenho semelhante ou superior aos testes de PCR (Gomes et al. 2020).

Ensaio que tem por base o procedimento POCT, foi avaliado um sistema para quantificação de carga proviral de HTLV digital totalmente automatizada de sangue total com base em um *LabDisk* microfluídico centrífuga plataforma. A automação e miniaturização do fluxo de trabalho do laboratório, incluindo extração de ácido nucleico, transcrição reversa e amplificação digital com leitura de fluorescência integrada, reduz as etapas de manipulação manual para a inserção do capilar sanguíneo e da solução de proteinase, fornecendo assim um teste quantitativo de HTLV para o ponto de atendimento, muito mais rápido facilitando assim todo o processo para que a amostra passe para a próxima fase com LAMP, fazendo assim com que o teste tenha o resultado mais rápido, fornecendo uma codificação específica (BECHERER et al , 2021).

Em nosso país, a testagem rotineira para HTLV em doadores de sangue e de órgãos vem sendo realizada desde 1993 e 2009. No entanto, no Brasil não existe política de triagem. A Portaria MS/SCTIE nº 23, de 31 de maio de 2016, incluiu o teste western blot e a reação em cadeia da polimerase PCR para confirmação da infecção pelo HTLV em pessoas com suspeita de ATLL atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Através do estudo foi

possível demonstrar a importância e efetividade dos testes mencionados altamente sensíveis (ROSADAS et al, 2020).

No próximo quadro serão diferenciados os tipos de teste e os apresentando conforme os que tiveram maior eficácia para detecção do HTLV.

Quadro 2: Comparativo dos Métodos de diagnóstico e os mais usuais

Testes de triagem	Teste confirmatório
ELISA, CLIA e PCR.	WB, LIA e LAMP.
Testes mais utilizados para triagem e confirmação dos pacientes contaminados pelo vírus	
ELISA, PCR, LIA e LAMP.	

Fonte: Informações retiradas dos artigos referenciados acima.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando se iniciou o trabalho de pesquisa constatou-se que tanto a população quanto os profissionais da área da saúde obtinham pouco ou nenhum conhecimento sobre o vírus HTLV e os agravos associados à infecção, ocasionando maior dificuldade na identificação da doença.

Diante disso, o artigo teve como objetivo geral explorar sobre os principais métodos laboratoriais no diagnóstico do HTLV constatando-se que o objetivo foi atendido, pois o artigo conseguiu demonstrar amplamente os principais métodos utilizados no diagnóstico do HTLV e os mais eficientes utilizados atualmente a partir de estudos científicos evidenciados nos resultados. Contudo pode-se perceber que os testes mais utilizados para triagem e confirmação dos pacientes contaminados pelo vírus são: ELISA, PCR, LIA e LAMP.

Durante o desenvolvimento do trabalho foi percebido algumas dificuldades na busca de estudos relevantes que pudessem contribuir para essa construção. Infelizmente, esta enfermidade é negligenciada pelos órgãos políticos no que diz respeito aos investimentos em pesquisas e disponibilidade de conhecimento, implicando diretamente na falta de informações dos profissionais da área da saúde e população, trazendo consequências graves no acolhimento correto do paciente.

REFERÊNCIAS

- AKAHATA, Yoshimi Enose *et al.* Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **BMC**, p. 1-14, 1 jan. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/bruno/Downloads/Artigo%20htlv%202.0.pdf>. Acesso em: 3 set. 2021.
- BECHERER, Lisa et al. Sistema Point-of-Care para HTLV-1 Proviral Load Quantification por Digital Mediator Deslocamento LAMP. **PUBMED**, 5 de fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-666X/12/2/159/htm>. Acesso em: 03 de dezembro 2021.
- BRASIL. **MINISTERIO DA SAÚDE**. Departamento de Doenças De condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/infecoes-sexualmente-transmissiveis/htlv>. Acesso em: 11 out. 2021.
- CAMPOS, karoline et al. Imunoensaio de linha para confirmação e discriminação de infecções por vírus linfotrópicos de células T humanas em amostras de soro de Western Blot inconclusivas do Brasil. **PUBMED**, 23 de dezembro de 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01384-19>. Acesso em: 03 de dezembro 2021.
- CONITEC, “Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sistema único de saúde”. Western Blot e PCR em tempo real em pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, 2016. Disponível em: [nitech.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_WesternBlotPCR_HTLV_Recomendacao.pdf](nitech.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_WesternBlotPCR_HTLV_Recomendacao.pdf). Acesso em: 20 set. 2021.
- CHANG, Le et al. Uma estratégia para triagem e confirmação de infecções por HTLV-1/2 em áreas de baixa endemia. **PUBMED**, 3 de junho de 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01151/full>. Acesso em: 03 de dezembro 2021
- EUSEBIO, Emiliana et al. Infecção por HTLV-1: Um Risco Emergente. patogênese, epidemiologia, Diagnóstico e Doenças Associadas. **Rev esp quimioter- PMC**, nº 2, p 485–496, 11 de dezembro de 2019.

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.googleusercontent.com/translate/PMC6913074/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=ajax,elem,sc. Acesso em: 11 out. 2021.

FERNANDES, Clebson *et al.* DIAGNÓSTICO E IMPLICAÇÕES DOS VÍRUS HTLV: Uma revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, p. 1-5, 29 jun. 2020. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200805_100829.pdf. Acesso em: 3 set. 2021.

FIOCRUZ, “Conscientização Internacional Sobre o vírus HTLV”, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 12 de novembro 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/conscientizacao-internacional-sobre-o-virus-htlv>. Acesso em: 11 out. 2021.

GOMES, Yago *et al.* Ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) para diagnóstico confirmatório rápido e preciso de infecção por HTLV-1/2. **Viruses**, [S. l.], v. 12, p.2-15, 4 set. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/9/981/htm>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MEDEIROS, Ana Cristina *et al.* **Investigação da prevalência da infecção por vírus linfotrófico das células T humanas (htlv) em gestantes de alto risco**. 2017, Curitiba. Disponível em: Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05282-2>. Acesso em: 03 de dezembro 2021. Acesso em: 9 de dezembro 2021.

ROSADAS, Carolina *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV). **Epidemiol. Serv. Saude**, p. 1-24, 7 out. 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/bruno/Downloads/htlv%20scielo%2001.pdf>. Acesso em: 14 out. 2021.

TAMEGÃO-LOPES, Bruna Pedrosa *et al.* Carga proviral de HTLV-1 e HTLV-2: um método simples usando PCR quantitativo em tempo real. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 6, pág. 548-552, 2016.

YURICH, David *et al.* Ensaio de PCR digital de gota múltipla para quantificação de vírus da

leucemia de células T humanas subtipo c Carga proviral de DNA e células T de sangue e exsudatos respiratórios amostrados em um ambiente remoto. **PUBMED**, 30 de janeiro 2019.

Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01063-18>. Acesso em: 03 de dezembro 2021.

ZHAO, Junpeng et al.Triagem de HTLV de doadores de sangue usando imunoensaio de quimioluminescência em três grandes centros de sangue provinciais da China. **PUBMED**, 6 de agosto de 2020. Disponível em:

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05282-2>. Acesso em: 03 de dezembro 2021.