

# HTLV e gravidez: protocolo clínico

Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves<sup>1</sup>, Dejan Rodrigues Nonato<sup>1</sup>, Andre Marquez Cunha<sup>1</sup>

## Descritores

Vírus 1 linfotrófico T humano; HTLV; Transmissão vertical de doença infecciosa; Aleitamento materno

## CID

10:Z22.6

## Como citar?

Figueiredo-Alves RR, Nonato DR, Cunha AM. HTLV e gravidez: protocolo clínico. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, no. 5/Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas).

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

\* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 5, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

## INTRODUÇÃO

O HTLV-1 pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Oncovirinae* e gênero *Deltaretrovirus*. O vírus foi descrito, em 1980, como o primeiro retrovírus humano patogênico, em culturas de células provenientes de paciente com linfoma de células T.<sup>(1)</sup> Na forma de provírus, o HTLV está incorporado ao DNA de linfócitos de indivíduos infectados. Dessa forma, para que a transmissão ocorra, há necessidade de recepção de células infectadas pelo hospedeiro.<sup>(2,3)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

O HTLV-1 é endêmico, com variação regional de 1% a 10% em sua distribuição mundial de frequência,<sup>(4)</sup> sendo mais elevada no sudoeste do Japão.<sup>(4-6)</sup> No Brasil, a prevalência em doadores de sangue varia de 0,04% a 1,0%, maior nos estados das regiões Norte e Nordeste, com destaque para Salvador.<sup>(7)</sup> Por sua vez, a prevalência na população geral gira em torno de 1,76%<sup>(7)</sup> e, em grávidas, varia de 0,1% a 1,76%.<sup>(8-12)</sup> Além da variação regional na prevalência, a infecção ocorre com maior frequência em mulheres e aumenta com a idade.<sup>(3,7)</sup>

## VIAS DE TRANSMISSÃO

A transmissão do HTLV ocorre por meio do contato direto entre célula hospedeira e célula infectada, isto é, requer a transferência de linfócitos T infectados. Diferente da transmissão do HIV, o HTLV é menos contagioso e a transmissão não ocorre através de fluidos corporais sem células. Assim, a infecção por HTLV pode ser transmitida através de transfusão de sangue contaminado, da amamentação prolongada, do sexo desprotegido ou do uso de drogas intravenosas. Indivíduos infectados mantêm uma rede de transmissão silenciosa pelas vias sexual, sanguínea e vertical.<sup>(2,3)</sup>

A transmissão vertical ocorre com maior frequência pela amamentação do que pela via transplacentária, ou durante a passagem do feto pelo canal do parto.<sup>(2,3,13,14)</sup> A possibilidade de transmissão quando o aleitamento é livre varia de 15,4% a 30%, tanto maior quanto maior o tempo de amamentação.<sup>(2,3,14,15)</sup> Acredita-se que a transmissão intrauterina ou durante o parto ocorra em menos de 5% dos casos.<sup>(15)</sup>

## DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS

O HTLV-1 apresenta persistência prolongada, porém permanece assintomático na maioria dos portadores da infecção.<sup>(3,16,17)</sup> Assim, estima-se que em torno de 2% a 5% dos portadores do HTLV-1 desenvolverão eventos clínicos graves, após período de incubação de cerca de 20 a 30 anos.<sup>(16,18)</sup> Entre as principais doenças associadas ao HTLV-1, incluem-se a leucemia/linfoma de células-T do adulto (ATL) e a mielopatia/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).<sup>(3,17)</sup> Anteriormente descritas como esporádicas, essas doenças estão presentes em todas as áreas endêmicas, porém com variação regional significativa na prevalência.<sup>(3)</sup>

Outras patologias associadas à infecção pelo HTLV incluem uveíte, polimiosite, artrite reumática e dermatite infecciosa, que ocorrem principalmente em crianças, síndrome de Sjögren, tireoidites, artropatias, polimiosites, e algumas infecções como estrongiloidíase, escabiose, tuberculose e doença de Hansen.<sup>(3,17)</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A triagem da infecção é realizada por meio do *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), que avalia a presença de anticorpos contra proteínas estruturais tanto do HTLV-1 quanto do HTLV-2.<sup>(17,19,20)</sup> A triagem pode também ser realizada por meio da identificação de anticorpos em amostras de sangue seco, coletadas em papel-filtro. Existem evidências de vantagens desse método, comparado ao uso tradicional de plasma e/ou soro, como maior facilidade de coleta, transporte e armazenamento, estabilidade em temperatura ambiente e menor risco de contaminação.<sup>(21)</sup> A avaliação de desempenho desse método demonstrou elevada acurácia, comparada à triagem sorológica tradicional, utilizada pelos bancos de sangue brasileiros.<sup>(22)</sup>

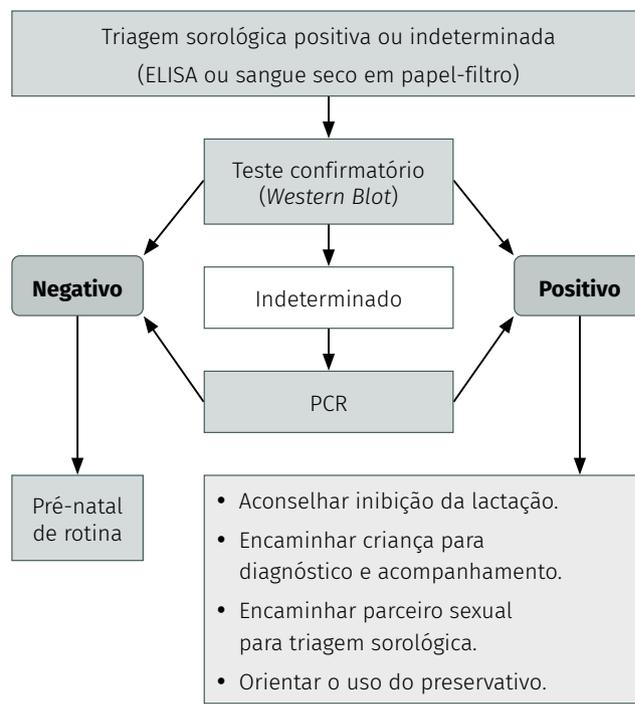
Devido à elevada sensibilidade, esses testes de triagem apresentam frequentes reações falso-positivas.<sup>(17,19,22,23)</sup> Dessa forma, para confirmação da infecção, há necessidade de testes mais específicos. O Western Blot, utilizado como teste confirmatório, está indicado para resultados positivos ou indeterminados pelo teste inicial de triagem. Esse método permite identificar anticorpos específicos para proteínas do HTLV-1 e do HTLV-2.<sup>(19,22,23)</sup>

A reação em cadeia de polimerase (PCR) está indicada para os resultados indeterminados pelo Western Blot.<sup>(17,19,24)</sup> Para a maioria dos indivíduos com resultados indeterminados ao Western Blot, a PCR não detectará o vírus.<sup>(25)</sup> No entanto, nos casos em que a PCR detecta o HTLV, os infectados apresentar-se-ão como soropositivos em avaliação posterior devido à soroconversão ocorrer de forma lenta, após anos de aquisição do vírus (Figura 1).<sup>(19,24)</sup>

A PCR permite ainda a identificação de lactentes infectados por transmissão vertical. Nessa situação, as provas sorológicas não permitem diferenciar entre anticorpos maternos, transferidos via placentária, daqueles produzidos pela criança em consequência da infecção pelo HTLV.<sup>(26)</sup>

## CONDUTA DURANTE A GRAVIDEZ

A infecção pelo HTLV, apesar de não interferir no curso da gravidez, está associada a elevadas taxas de transmissão vertical.<sup>(10)</sup> Ademais, não há tratamento medicamentoso nem vacina disponível para a infecção pelo HTLV. Dessa forma, indivíduos infectados devem ser acompanhados, no longo prazo, devido à possibilidade de desenvolvimento de doenças neurológicas, hematológicas e outras. Além disso, há necessidade de serem



**Figura 1.** Recomendações para condução de grávidas com triagem sorológica positiva para o HTLV

informados da possibilidade de transmissão vertical e sexual da infecção.

Existem evidências de qualidade a indicar que a triagem sorológica da infecção e a suspensão da amamentação para mães soropositivas reduzirão a incidência da transmissão vertical e, conseqüentemente, do desenvolvimento de doenças relacionadas ao vírus.<sup>(5,23,27)</sup> No entanto, em algumas regiões em desenvolvimento, a amamentação, além de importante na nutrição, transfere imunidade contra infecções da mãe à criança. Nesse contexto, há necessidade da avaliação de riscos e benefícios dessa conduta. Caso a interrupção da amamentação não seja possível, por circunstâncias socioeconômicas, a amamentação por curto prazo, por três ou, no máximo, seis meses, deveria ser aconselhada.<sup>(3,5,28)</sup> Há ainda a alternativa de congelamento e descongelamento ou a pasteurização do leite, que, apesar de pouco prática, evitaria também a transmissão.<sup>(28)</sup> Por sua vez, tanto a amamentação da criança por outra puérpera quanto o uso de leite humano pasteurizado no domicílio são contraindicados.<sup>(23)</sup>

Não existem evidências de que as abordagens não farmacológicas para inibição da lactação, como enfaixar e comprimir as mamas, restringir a ingestão de fluidos ou a aplicação de bolsas de gelo, sejam mais eficazes do que nenhum tratamento.<sup>(29)</sup> Todavia, existem evidências, embora fracas, de que métodos farmacológicos, iniciados na primeira semana após o parto, são mais eficazes que nenhum tratamento.<sup>(29)</sup> Dessa forma, são consideradas intervenções válidas para evitar a amamentação natural as orientações sobre o uso de fórmulas lácteas

ainda durante o pré-natal e a inibição da lactação, pelos alcaloides derivados do *ergot*, imediatamente após o parto.<sup>(23)</sup> Esses medicamentos são contraindicados em portadoras de síndromes hipertensivas, insuficiência hepática grave e sensibilidade a alcaloides derivados do *ergot*. Entre os efeitos colaterais desses medicamentos, citam-se sintomas gastrointestinais, vertigens, sintomas visuais e infarto do miocárdio.<sup>(29)</sup> A cabergolina, na dosagem de 1 mg pela via oral, em dose única (dois comprimidos de 0,5 mg), comparada à bromocriptina, na dosagem de 5 mg duas vezes ao dia, durante 14 dias, apresenta como vantagem a efetividade semelhante, porém com comodidade posológica e menos efeitos colaterais.<sup>(23,29)</sup>

Diferente da infecção pelo HIV, não há evidências de qualidade a indicar que a cesariana ou o uso de antirretrovirais possam reduzir ainda mais as taxas de transmissão vertical. Apenas estudos isolados sugerem que a cesariana eletiva diminuiria a transmissão vertical.<sup>(10)</sup> Da mesma forma, não existem evidências a indicar maiores taxas de transmissão após rotura prematura de membranas ou associadas ao monitoramento fetal invasivo.<sup>(28)</sup>

Problemas psicossociais podem ser associados ao diagnóstico da infecção pelo HTLV durante a gravidez, principalmente devido à confusão com o HIV, popularmente denominado de “vírus primos”.<sup>(28)</sup>

Dessa forma, a participação de equipe multidisciplinar é necessária para avaliar e conduzir a assistência pré-natal de maneira adequada.

## RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. Indicar a triagem da infecção pelo HTLV, por meio de testes sorológicos de elevada sensibilidade, durante a primeira consulta do pré-natal.
2. Caso a triagem sorológica (ELISA) ou em sangue seco coletada em papel-filtro seja positiva ou indeterminada, indicar a realização de testes sorológicos de maior especificidade, como o Western Blot, para confirmação da infecção.
3. Caso o resultado do teste Western Blot seja positivo, orientar a grávida sobre a possibilidade de transmissão sexual e vertical. Nesse caso:
  - 3.1. Esclarecer que a possibilidade maior de transmissão vertical ocorre com a amamentação, especialmente com a amamentação prolongada.
  - 3.2. Orientar a suspensão farmacológica da amamentação logo após o parto, com a prescrição de cabergolina 1 mg via oral, em dose única.
  - 3.3. Caso não seja possível a suspensão da amamentação por questões sociais e/ou econômicas, aconselhar a amamentação por curto prazo, por três ou, no máximo, seis meses.

3.4. Orientar o uso do preservativo e encaminhar o parceiro para triagem sorológica.

4. Caso o resultado do teste Western Blot seja indeterminado, indicar a PCR. Nos casos em que a PCR detecta o vírus, seguir as recomendações do item 3.

5. Orientar a necessidade de acompanhamento do RN de mãe infectada, pela PCR.

## 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 USA*. 1980;77(12):7415-9.
2. Mylonas I, Brüning A, Kainer F, Friebe K. HTLV infection and its implication in gynaecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(5):493-501.
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-68.
4. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.
5. Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(1):44-53.
6. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Interdisciplinary HTLV Research Group: Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(3):926-31.
7. Dourado I, Alcântara LC, Barreto ML, Teixeira MG, Galvao-Castro B. HTLV-1 in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(5):527-31.
8. Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico-T humano entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(8):467-72.
9. Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu-São Paulo-Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(1):28-32.
10. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcântara LC, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(5):490-4.
11. Mello MA, Conceição AF, Sousa SM, Alcântara LC, Marin LJ, Raioli MR, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virol J*. 2014;11(1):28.
12. Lima LH, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(3):668-76.
13. Hisada M, Maloney EM, Sawada T, Miley WJ, Palmer P, Hanchard B, et al. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1551-7.
14. Percher F, Jeannin P, Martin-Latit S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Roche A, et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. *Viruses*. 2016;8(2):40.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.

16. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266-81.
17. Romanelli LC, Caramelli P, Proietti AB. O vírus linfotrópico de células t humanos tipo 1 (htlv-1): quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):340-7.
18. Siegel R, Gartenhaus R, Kuzel T. HTLV-I associated leukemia/lymphoma: epidemiology, biology, and treatment. *Cancer Treat Res*. 2001;104:75-88.
19. Santos FL, Lima FW. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(2):105-16.
20. Cassar O, Gessain A. Serological and molecular methods to study epidemiological aspects of Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Methods Mol Biol*. 2017;1582:3-24.
21. Lopes ME. The successful "Guthrie test" celebrates its 10th birthday in Brazil!. *Ciênc Saude Coletiva*. 2011;16(Suppl. 1):716-12.
22. Boa-Sorte N, Purificação A, Amorim T, Assunção L, Reis A, Galvão-Castro B. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):618-24.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
24. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, et al. Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate Western blot analysis results. *J Clin Microbiol*. 2017;55(9):2838-49.
25. Zanjani DS, Shahabi M, Talaei N, Afzalaghaee M, Tehranian F, Bazargani R. Molecular analysis of human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/2) seroindeterminate blood donors from Northeast Iran: evidence of proviral tax, env, and gag sequences. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(2):131-5.
26. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, et al. Long-term follow up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect*. 2003;46(3):177-9.
27. Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(2):158-63.
28. Carneiro-Proietti AB, Amaranto-Damasio MS, Leal-Horiguchi CF, Bastos RH, Seabra-Freitas G, Borowiak DR, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic viruses-1/2: what we know, and what are the gaps in understanding and preventing this route of infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3 Suppl 1:S24-9.
29. Oladapo OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD005937. Review.