



Brasília, DF | Fevereiro de 2024

## Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

nº 880

### Detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM MEDICAMENTOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

(NUCLIMED/HCPA)

Alícia Dorneles Dornelles – HCPA

Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HCPA/UFRGS

Mônica Vinhas de Souza – HCPA

Cristiane da Silva – HCPA

Vaneisse Cristina Lima Monteiro – HCPA

Eduardo Augusto Schutz – HCPA/UFRGS

Ana Paula Pedroso Junges – HCPA/UFRGS

Julia Cordeiro Milke – HCPA/UFRGS

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Daniele de Almeida Cardoso - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brigida de Souza

### **Revisão**

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde, sendo presidido pelo representante da SECTICS, e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da

consultas públicas são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União (DOU).

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos. Adaptado de Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV (51).	15
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios moleculares. Adaptado de Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV (51).	16
<b>Figura 3.</b> Estados utilizados no modelo de Markov construído para análise.	37
<b>Figura 4.</b> Resultado da análise de custo-efetividade (utilidade) comparando as duas estratégias de avaliadas (Triagem vs. não triagem).	40

## GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Impacto Orçamentário Incremental ELISA + PCR.	44
<b>Gráfico 2.</b> Impacto Orçamentário Incremental ELISA + Western-Blot (WB).	45

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Preço dos testes de triagem e complementar/confirmatório para HTLV 1/2.	42
<b>Tabela 2.</b> Dados populacionais e epidemiológicos de interesse.	42
<b>Tabela 3.</b> Número estimado de gestantes do Brasil.	42
<b>Tabela 4.</b> Resultado por adesão do laboratório.	46
<b>Tabela 5.</b> Resultado por adesão do laboratório, prevalência mínima (0,1%) considerando falso positivo.	46
<b>Tabela 6.</b> Resultado por adesão do laboratório, prevalência máxima (1,05%) considerando falso positivo.	46
<b>Tabela 7.</b> Caracterização dos respondentes de formulário de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 67/2023	54

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Informações sobre teste de triagem e complementares de HTLV 1/2, de acordo com Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS SIGTAP.	16
<b>Quadro 2.</b> Sensibilidade, especificidade e eficiências relativas dos kits de ensaio imunoenzimático (EIA) para detecção de anticorpos específicos para HTLV-1/2 em relação ao WB 2.4, em população encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz para análise.	18
<b>Quadro 3.</b> Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “Outcomes” [desfechos]).	19
<b>Quadro 4.</b> Principais características dos estudos incluídos (n = 8).	22
<b>Quadro 5.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ROBINS-I para estudos observacionais com comparador.	25
<b>Quadro 6.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para séries de casos.	26
<b>Quadro 7.</b> Prováveis fatores de transmissão vertical e resultados dos testes PCR (nascimento, 2 e 4 meses) para as 8 crianças soropositivas para HTLV 1-2 detectadas no estudo.	30
<b>Quadro 8.</b> Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 nos estudos incluídos.	31
<b>Quadro 9.</b> Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho primário “Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal.	34
<b>Quadro 10.</b> Características principais da avaliação econômica.	35
<b>Quadro 11.</b> Custos medicamentosos associados ao tratamento da ATL.	37
<b>Quadro 12.</b> Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções avaliadas).	39
<b>Quadro 13.</b> Comentários de experiência ou opinião relacionados à incorporação das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023	56
<b>Quadro 14.</b> Contribuições acerca dos efeitos positivos ou facilidades das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023 dos respondentes de formulário de experiência ou opinião.	57

**Quadro 15. Contribuições de experiência ou opinião acerca dos efeitos negativos ou dificuldades das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023.....58**

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>8</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>9</b>
<b>4. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2. Tratamento recomendado .....</b>	<b>14</b>
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>15</b>
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>19</b>
<b>6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....</b>	<b>29</b>
<b>6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....</b>	<b>32</b>
<b>6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia .....</b>	<b>33</b>
<b>6.4. Avaliação da certeza da evidência .....</b>	<b>33</b>
<b>7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>35</b>
<b>8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>41</b>
<b>8.1. Metodologia .....</b>	<b>41</b>
<b>9. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS .....</b>	<b>47</b>
<b>10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>47</b>
<b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>49</b>
<b>12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....</b>	<b>50</b>
<b>12. CONSULTA PÚBLICA .....</b>	<b>51</b>
<b>13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....</b>	<b>58</b>
<b>14. DECISÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>111</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do teste de triagem e teste complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1/2 em gestantes no pré-natal, no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), com o objetivo da implementação de rastreamento universal para infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes no Sistema Único de Saúde.

Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de triagem e teste complementar/confirmatório, para diagnóstico de HTLV 1/2 em gestantes no pré-natal, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Testes do tipo ELISA, PCR e Western-Blot (WB) para triagem e confirmação da infecção pelo HTLV-1/2.

**Indicação:** Triagem e confirmação do diagnóstico de HTLV 1/2 em gestantes no pré-natal, no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo da implementação de rastreamento universal para infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes no SUS.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

**Introdução:** O vírus T-linfotrópico humano HTLV-1 e HTLV-2 são retrovírus com potencial oncogênico, sendo particularmente associados à gênese da leucemia de células T do adulto (ATL). Além disso, estes se relacionam a diversas doenças não-neoplásicas de natureza inflamatória, sendo a mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e uveíte pelo HTLV-1 (HU) as mais conhecidas. A infecção pelo HTLV-1/2 tem distribuição mundial, com uma estimativa de até 15 a 20 milhões de pessoas afetadas e, uma vez estabelecida, permanece por toda a vida do indivíduo e na maioria dos casos permanece assintomática, tornando estes indivíduos reservatórios virais. Cerca de 4% dos portadores de HTLV-1 desenvolverão ATL, uma malignidade de células T CD4+ altamente agressiva. Por sua vez, a incapacitante HAM, afeta 2 a 3% das pessoas infectadas. As principais formas de transmissão do HTLV-1 e 2 são a relação sexual desprotegida, a transmissão vertical, a amamentação e a exposição direta a sangue ou tecidos infectados. Independentemente da região do mundo, a soroprevalência aumenta com a idade, particularmente nas mulheres, tendo em vista a facilidade da transmissão sexual. Assim, a identificação de mães infectadas antes do parto é um passo muito importante na prevenção da transmissão vertical. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) há um risco estimado em 20% de transmissão pela amamentação e a estratégia de abster-se de amamentar ou limitar a duração da amamentação pode reduzir o risco de transmissão de mãe para filho. De acordo com diversos estudos japoneses, as taxas de transmissão de mãe para filho seriam de 2,7% em bebês alimentados com fórmula, 5% com três meses de amamentação e até 20% com amamentação prolongada. O HTLV1 adquirido verticalmente causa leucemia/linfoma de células T do adulto entre 1-5% das crianças infectadas. Estima-se que no Brasil haveria 3.024 novos casos anuais de infecção por HTLV-1 devido à transmissão vertical; destes 2.610 seriam evitáveis através da alimentação infantil com fórmula (sem amamentação com leite materno).

**Pergunta:** a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante reduz a taxa de transmissão vertical e reduz as complicações para aqueles nos quais a doença é detectada em comparação a não realização de triagem no período pré-natal?

**Evidências clínicas:** Os estudos avaliados divergem quanto às taxas de transmissão vertical do HTLV e às possíveis vias de transmissão mãe-para-filho. Dos 7 estudos que investigaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV, 5 sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1/2. Três estudos sugerem, ainda, que o tempo de amamentação representa um fator de risco mais importante que a amamentação em si. Apesar desses achados, em 2 estudos a associação entre a transmissão vertical do HTLV 1/2 e o aleitamento materno não foi evidenciada. Esses achados sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal não pode ser descartada. Entre os estudos incluídos, apenas 4 indicaram que foram adotadas medidas para prevenir a transmissão vertical do HTLV 1/2. Apesar da adoção de medidas profiláticas, 2 estudos descreveram casos de bebês amamentados. A certeza no corpo de evidências foi considerada muito baixa.

**Avaliação econômica:** propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo MS, na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todas as gestantes em pré-natal pelo SUS. Os desfechos econômicos considerados foram os custos médicos diretos, incluindo os testes de triagem ELISA, teste complementar/confirmatório WB utilizados diretamente para a detecção e confirmação da infecção pelo HTLV 1/2. De acordo com a análise empreendida, o custo da triagem para HTLV foi de R\$ 72.421,74, havendo um incremento em custos de cerca de R\$ 71.390,72 em comparação à não-realização da triagem pré-natal para esta doença. A efetividade da triagem utilizando o teste ELISA foi um pouco inferior (-0,0014) comparada à estratégia de não triar esta doença, culminando em um custo muito superior da triagem relacionado com uma efetividade (utilidade) muito próxima à da não triagem. Por fim, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada foi de R\$ -47.952.617,71/QALY.

**Análise de impacto orçamentário:** foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível implementação de uso de teste de triagem para o HTLV 1/2, em gestantes no pré-natal, ao longo de 5 anos comparativamente à não detecção da doença, conforme as Diretrizes Metodológicas de análise de Impacto Orçamentário, do MS. A realidade atual de inexistência de testagem de HTLV gera um custo anual em teste de triagem de zero reais. No entanto, a não identificação

de indivíduos com HTLV, gera, por sua vez, custos com doenças graves como a ATL. Sendo assim, no primeiro caso o custo anual e em 5 anos seria zero. Porém se fossem considerados os testes de triagem ELISA e o teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos, observa-se um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.719.783,36 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.223.298,22 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 202.212.233,87 em um cenário de alta demanda, em cinco anos. Analogamente, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório WB, sem considerar falsos positivos, tem-se um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.930.065,16 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.896.199,97 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 204.420.192,75 em um cenário de alta demanda, em cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Foram pesquisadas recomendações e demais aspectos sobre triagem de HTLV em gestantes nas principais agências de ATS do mundo: NICE (Reino Unido), SMC (Escócia), PBS (Austrália) e a CADTH (Canadá), sem sucesso.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos utilizados em procedimentos de detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes.

**Considerações finais:** Limitações importantes impedem conclusões robustas acerca do tema avaliado. Entre elas estão: (1) a inclusão de estudos sem comparador, devido à escassez de evidências; (2) em alguns estudos, foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações anteriores ou que os filhos tenham sido infectados por transmissão vertical; e (3) alguns estudos incluem pacientes adolescente e/ou adultos, o que também aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical entre as amostras. A certeza de evidência, considerada muito baixa, principalmente devido às limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos, também deve ser levada em consideração na interpretação desses resultados. Sobre a avaliação econômica, a análise empreendida não indica ganhos a partir da adoção da triagem para HTLV 1/2 em gestantes. A análise de impacto orçamentário da possível implementação de uso de teste de triagem para HTLV 1/2, em gestantes comparativamente à não detecção da doença, reportou que, no cenário da não realização da triagem, o custo anual e em 5 anos seria zero. No entanto, se considerados os testes de triagem ELISA e o teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos, haverá um incremento nos custos com o aumento da demanda. O mesmo ocorre ao considerar a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório Western-Blot (WB). Os custos da opção pela combinação dos testes ELISA e PCR são inferiores aos custos de ELISA e WB. Cabe destacar que os resultados obtidos não negam a plausibilidade de ganhos em termos de saúde pública advindos da potencial redução na transmissão vertical dos vírus HTLV 1/2, seguida de uma potencial redução na ocorrência de doenças graves, como a ATL, ou a HAM. Por fim, é importante ressaltar que todas as metodologias de análise possuem limitações intrínsecas que devem ser sempre consideradas.

**Recomendação preliminar da Conitec:** na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 31 de outubro de 2023, os membros presentes no Plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante. Para essa recomendação considerou-se que a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante é eficaz e segura e sua implementação utilizaria recursos já disponíveis no SUS, considerando que os testes já estão disponíveis fora do programa de pré-natal.

**Consulta Pública:** Foram recebidas 63 contribuições técnico científicas, mas apenas 61 foram consideradas válidas, uma vez que as duas excluídas se referiam a outros temas. A maioria das contribuições (n=62; 98,4%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante no SUS. No entanto, duas dessas contribuições se referiam a outro tema e foram desconsideradas. Ademais, a Consulta recebeu três anexos no formulário técnico científico: um não se relacionava com HTLV-1 e foi descartado, um estudo econômico, e o terceiro anexo é um boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde sobre a prevalência da infecção por HTLV 1/2 no Brasil de dez/2020. As contribuições técnicas científicas não adicionaram elementos que alterassem o conteúdo deste relatório de recomendação. Sobre as contribuições de experiência ou opinião, foram recebidas 73 contribuições de experiência ou opinião, mas apenas 71 foram consideradas válidas, uma vez que as duas excluídas se referiam a outros temas. Todos os respondentes foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec, ou seja, à incorporação das

tecnologias avaliadas ao SUS. Em relação aos principais argumentos apresentados, foram mencionadas a relevância de promover a prevenção do vírus, reduzindo a sua transmissão e o desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV; a garantia do diagnóstico precoce para possibilitar o tratamento adequado, especialmente a inibição do aleitamento materno, e a orientação com informações qualificadas sobre a doença; a incorporação ao SUS se tratar de um direito à saúde; a necessidade de qualificar o pré-natal no SUS e a alta prevalência da doença no país. Sobre as dificuldades relacionadas às tecnologias, foram referidos a ausência de informação nas unidades de saúde e o desconhecimento dos profissionais de saúde acerca do vírus, a dificuldade de acesso aos testes, a necessidade de inibir a lactação, o tempo longo de espera pelo resultado e o ônus financeiro aos municípios.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 126ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes. Apesar dos esclarecimentos feitos pelo demandante e pelo especialista, e da apresentação das contribuições de consulta pública, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante no SUS apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 877/2024.

**Decisão:** incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes, publicada no Diário Oficial da União, nº 66, seção 1, página 109, em 05 de abril de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
<b>Preço</b>	R\$ 103,55 composto pelo preço do teste de triagem ELISA (R\$ 18,55) combinado com o teste complementar/confirmatório WB (R\$ 85,00).
<b>Preço final proposto para incorporação</b>	R\$ 103,55 composto pelo preço do teste de triagem ELISA (R\$ 18,55) combinado com o teste complementar/confirmatório WB (R\$ 85,00).
<b>Desconto sobre preço CMED</b>	Não se aplica.
<b>Custo de tratamento por paciente</b>	Não se aplica.
<b>RCEI final</b>	R\$ -47.952.617,71/QALY.
<b>População estimada</b>	952.127 gestantes no 1º ano e 3.043.810 no 5º ano.
<b>Impacto Orçamentário</b>	ELISA + PCR = R\$ 17.859.990,93 no 1º ano e R\$ 57.095.787,42 em 5 anos. ELISA + WB = R\$ 17.920.927,03 no 1º ano e R\$ 57.290.591,25 em 5 anos.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os vírus T-linfotrópicos humanos (HTLV)-1 e HTLV-2 foram os primeiros retrovírus humanos oncogênicos identificados no início dos anos 80 (2), sendo considerados atualmente os vírus mais oncogênicos já identificados (3). Eles têm um forte tropismo por linfócitos T e são transmitidos principalmente por infecção célula-célula (4). A infecção por HTLV-1 está associada a uma variedade de doenças humanas, não apenas doenças neoplásicas, como a leucemia de células T do adulto (ATL), mas também a doenças inflamatórias não neoplásicas (5). Dentre estas últimas se incluem a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) / Paraparesia espástica tropical (TSP), a uveíte pelo HTLV-1 (HU) e outras doenças com associações não tão bem estabelecidas, como artropatia, pneumopatia, dermatite, exocrinopatia e miosite. A ATL é definida como crescimento clonal neoplásico de células T infectadas por HTLV-1, altamente agressiva, e é caracterizada por características clínicas únicas, incluindo hipercalcemia e infiltração grave de células leucêmicas em órgãos. A HAM e a HU caracterizam-se por infiltração de linfócitos infectados pelo HTLV-1 e produção desregulada de citocinas (5).

Foram identificados quatro subtipos principais (genótipos) do HTLV-1, a distribuição destes depende mais da geografia do que da doença causada. A interação entre células infectadas pelo HTLV-1 e diferentes tipos de células no hospedeiro parece ser um dos mecanismos básicos subjacentes ao desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1. Essa interação pode desempenhar um papel importante na determinação da tumorigenicidade e na formação das características clínicas da doença (5). O aumento da carga de provírus encontrado em pacientes com HAM e HU resulta da expansão clonal das células T infectadas pelo HTLV-1, que tem sido implicada na patogênese de doenças associadas ao HTLV-1. Os mecanismos reguladores do crescimento clonal permanecem desconhecidos (5).

A infecção pelo HTLV 1/2 tem distribuição mundial, com uma estimativa de até 15 a 20 milhões de pessoas afetadas (6). O HTLV-1 é altamente prevalente na África Subsaariana, sudoeste do Japão, América Central e do Sul e em partes do Oriente Médio e Melanésia (6). Já o HTLV-2 é endêmico em várias populações nativas americanas e tribos de pigmeus na África Central e também prospera em usuários de drogas intravenosas em todo o mundo, muitas vezes em co-infecção com HIV (7, 8). A infecção, uma vez estabelecida, permanece por toda a vida do indivíduo e na maioria dos pacientes permanece assintomática, tornando estes indivíduos reservatórios virais que mantêm a cadeia de transmissão do vírus (8). Por outro lado, cerca de 4% dos portadores de HTLV-1 desenvolverão ATL, e o vírus tipo 1 também está associado a uma ampla gama de condições inflamatórias, desde a dermatite inespecífica leve e uveíte até a incapacitante HAM, que afeta 2 a 3% das pessoas infectadas (8). Há, ainda, estudos como o de Tanajura e cols. (2015), uma coorte de pacientes com HTLV-1 acompanhados no hospital universitário da UFBA, encaminhados para o mesmo a partir da triagem realizada em banco de sangue, que indicam uma frequência em torno de 9% de desenvolvimento de HAM. Ressalta-se que existe diversidade nas frequências encontrada na literatura, o que se deve a fatores variados como populações estudadas, forma de identificação da infecção (triagem em subgrupos selecionados), entre outros (9).

A prevalência muda substancialmente de acordo com a área geográfica, origem étnica e social e em grupos de risco específicos (6). As principais formas de transmissão são a relação sexual desprotegida, a transmissão vertical, a

amamentação e a exposição direta a sangue ou tecidos infectados. Independentemente da região do mundo, a soroprevalência aumenta com a idade, particularmente nas mulheres, tendo em vista a facilidade da transmissão sexual (6). A identificação de mães infectadas por HTLV antes do parto é um passo muito importante na tentativa de prevenir ou reduzir a transmissão vertical (3).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) há um risco estimado em 20% de transmissão pela amamentação e a estratégia de abster-se de amamentar ou limitar a duração da amamentação pode reduzir o risco de transmissão de mãe para filho (10). De acordo com estudos japoneses as taxas de transmissão de mãe para filho seriam de 2,7% em bebês alimentados com fórmula, 5% com três meses de amamentação e até 20% com amamentação prolongada (11, 12). O HTLV-1 adquirido verticalmente causa ATL entre 1-5% das crianças infectadas (13). Estudo francês (13) mostrou ainda que a taxa de transmissão de mãe para filho depende significativamente do título de anticorpos na mãe, variando de 1,2% no caso de títulos menores ou iguais a 1/320, a 18,1% para títulos de anticorpos maternos iguais ou superiores a 1/1280. Este mesmo estudo encontrou uma taxa de contaminação em crianças amamentadas de 10,6% (IC95% 6,1-15) versus 0% naquelas que receberam fórmulas artificiais (o tempo de amamentação não foi especificado) (14).

A triagem pré-natal para HTLV é realizada pela prefeitura da cidade de Nagasaki, no Japão, desde 1987; já no Japão como um todo, a triagem foi iniciada em 2010 (15). A triagem pré-natal foi também proposta na Europa (16-20) e na Jamaica (21), sem que, no entanto, tivesse sido incorporada universalmente nestes locais.

Estudo realizado no Reino Unido, por Ades *et al.* (22), estimou uma prevalência geral de 0,31 por 1.000 (0,16 a 0,48) gestantes infectadas por HTLV; na Espanha, por sua vez, a prevalência geral desta infecção entre mulheres grávidas é de 0,064% (23). Na Europa como um todo, estudo de Taylor *et al.* (24) encontrou anticorpos anti-HTLV-1/2 (detectados e confirmados) em 4,4 por 10.000 gestantes (IC95% 3,5-5,2). A soroprevalência variou de 0,7 por 10.000 na Alemanha a 11,5 por 10.000 na França. No Malawi, estudo de 2016 (25) encontrou uma soroprevalência de HTLV de 2,6% (11/418) nas mães e de 2,2% (12/534) dos filhos destas.

No Brasil há inúmeros estudos avaliando a prevalência de gestantes infectadas pelos HTLV-1/2 (26-39), havendo variação importante mesmo dentro de uma região do país ou do mesmo estado, sendo que as taxas apresentadas nos vários estudos variam de 0% (40) a 1,7% (41). Dentre os estudos mais recentemente publicados avaliando a prevalência de gestantes infectadas por HTLV-1/2 no Brasil estão: Sul da Bahia 1,2% (IC95% 0,5 – 2,7) (42), Pará: 0,6% (43) e Rio de Janeiro 0,74% (44). Este último estudo abordou também as taxas de transmissão entre mães positivas (12) e seus filhos. As mães com filhos vivos (9 dentre as 12) foram seguidas junto com seus filhos por 3 anos após o parto, tendo sido as mães orientadas a não amamentar as crianças. Dentre os filhos de mães HTLV-1/2 positivas houve um óbito fetal, um óbito infantil e uma perda de seguimento (as causas dos 2 óbitos não foram explicitadas no estudo pelos autores). Após dois anos de seguimento houve um caso de transmissão (1/9), sendo que neste caso, especificamente, a mãe relatou ter amamentado por um mês.

Revisão sistemática publicada em 2021 (45) encontrou as seguintes taxas de prevalência: HTLV-1 (com 15 artigos incluídos) 0,32 (0,19-0,54),  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 96\%$ , e para HTLV-2 (17 artigos incluídos) 0,04 (IC95% 0,02-0,08),  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 65\%$  (ambas taxas calculadas com 'random effects'). Em relação às taxas brasileiras de transmissão vertical de HTLV, Rosadas *et al.* (1) estimaram que, considerando tanto o padrão de amamentação, como a prevalência do HTLV-1 em cada região do Brasil, haveria anualmente 3.024 novos casos de HTLV-1 por infecção devida à transmissão vertical; destes, potencialmente 2.610 seriam evitáveis através da alimentação infantil com fórmula (sem amamentação com leite materno). Adicionalmente, essas possíveis 3.024 transmissões resultariam em de 120 a 604 casos de ATL e de 8 a 272 de HAM/TSP.

## 4.2. Tratamento recomendado

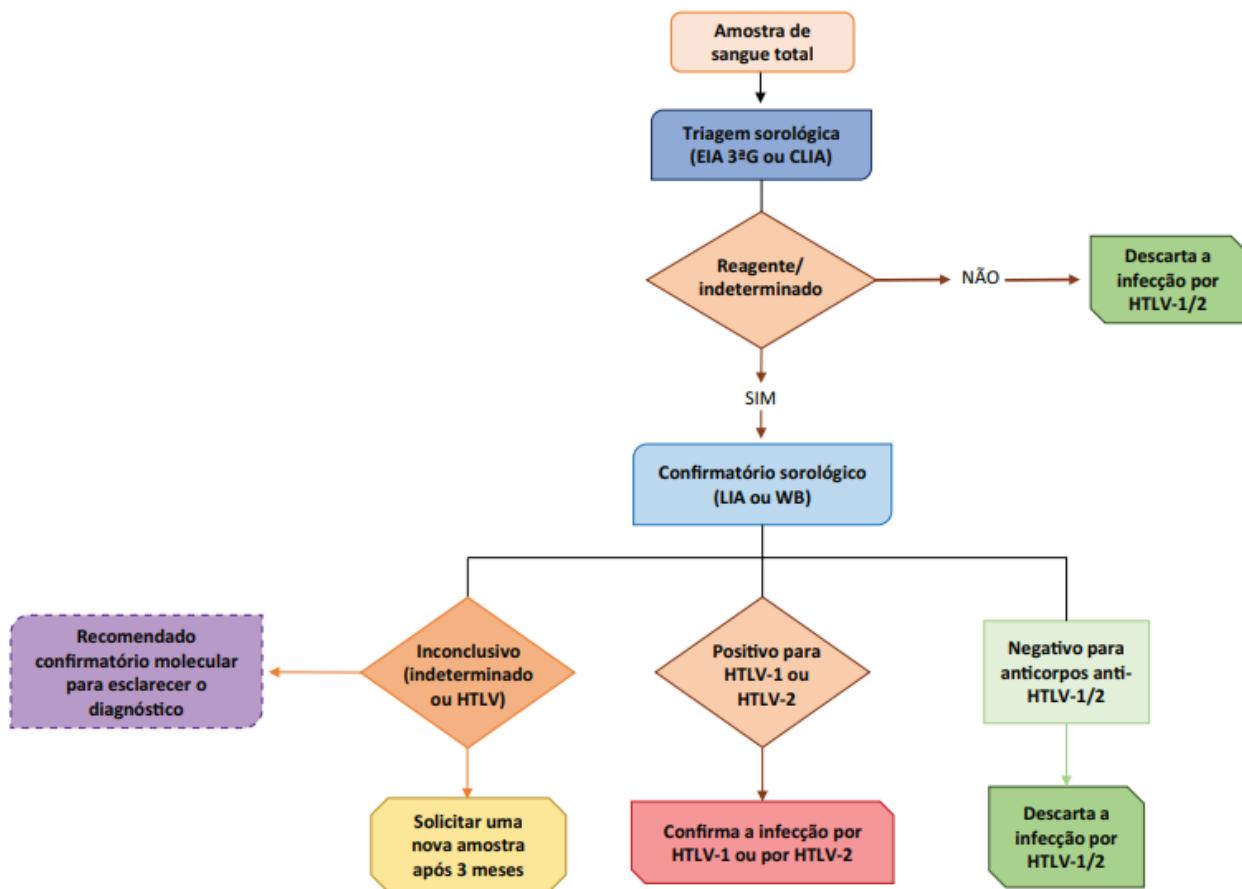
Em relação às duas complicações mais frequentes e graves do HTLV-1/2:

- A) A ATL Associada ao Vírus HTLV-1 é tratada com Zidovudina (AZT) e interferon, tendo um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica específico, publicado na forma de portaria em 18 de julho de 1016 (46). A rigor existem 4 subtipos de ATL (47): agudo, crônico, latente e forma linfomatosa (caracterizada por linfadenopatia proeminente sem envolvimento sanguíneo). Pacientes com as 3 primeiras formas pareceram se beneficiar da terapia antiviral de primeira linha, enquanto pacientes com ATL do tipo linfoma/linfomatosa não. Nestes casos e naqueles que apresentam progressão o tratamento envolve diferentes regimes quimioterápicos e às vezes transplante de células hematopoiéticas (47).
- B) O manejo da HAM, por sua vez, é principalmente sintomático (fisioterapia, uso de medicamentos para dor e para espasmos musculares) (47), pois as opções de tratamento modificadoras da doença são limitadas. Um painel multidisciplinar de especialistas da Associação Internacional de Retrovírologia indica o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com doença progressiva (alta dose de prednisolona na forma de pulso para indução; baixa dose (5 mg) de prednisolona oral para terapia de manutenção) (48). Não há, no entanto, consenso (49) e não há ensaios clínicos randomizados. Em termos prognósticos, em estudo de Olindo *et al.* (50) com 123 pacientes acompanhados ao longo de 14 anos, os autores observaram um intervalo médio de 21 anos entre o início dos sintomas e a necessidade de uso permanente de cadeira de rodas.

Em 2021 o Ministério da Saúde publicou o 'Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV' (51), que traz recomendações sobre diagnóstico, tratamento e acompanhamento do HTLV e suas principais manifestações clínicas.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

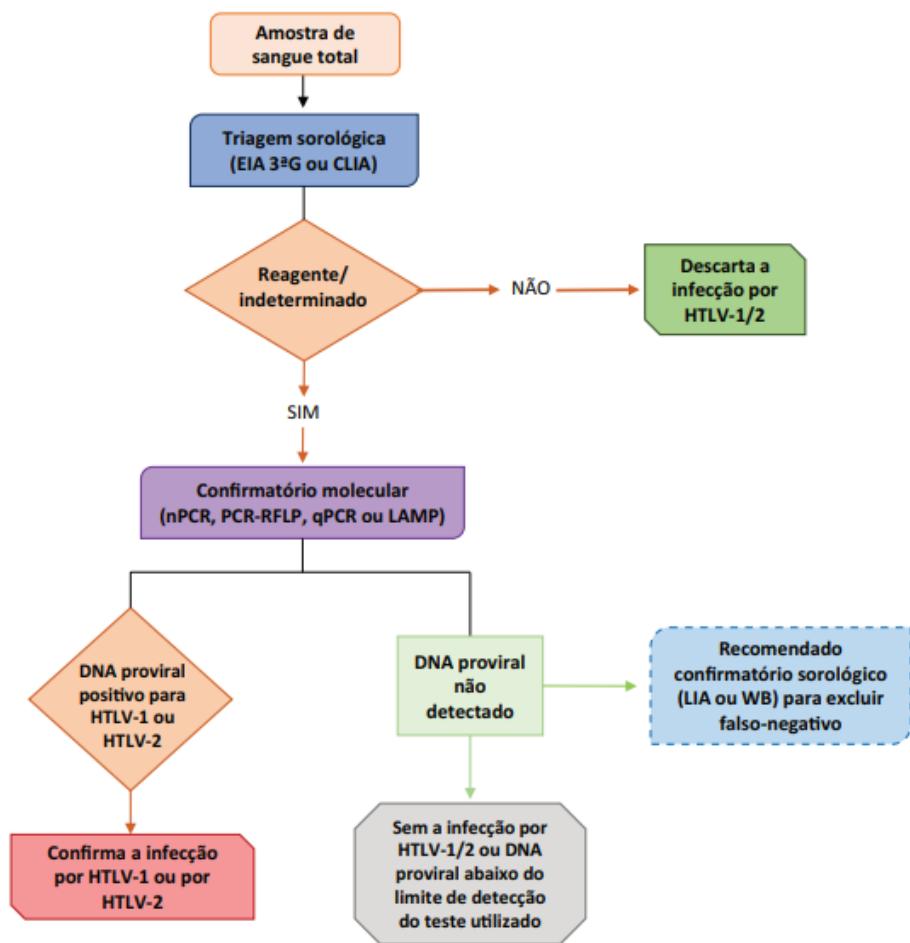
O diagnóstico da infecção pelo HTLV 1/2 (51) envolve detecção sorológica da presença dos vírus e baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus, os quais estão presentes em fluidos biológicos. Os métodos sorológicos podem ser classificados em triagem e confirmação. Os ensaios de triagem rotineiros detectam anticorpos contra o HTLV-1 e o HTLV-2, porém, não apresentam capacidade discriminatória entre essas duas infecções. O mais comumente utilizado no Brasil nos laboratórios públicos é o ELISA ou EIM, um ensaio imunoenzimático. Para triagem, alguns laboratórios utilizam os ensaios de quimioluminescência (CLIA) (51). A confirmação do resultado da triagem deve ser feita por ensaios de alta especificidade, capazes de distinguir a infecção causada pelo HTLV-1 daquela causada pelo HTLV-2. Existem duas formas principais de fazer o diagnóstico confirmatório: testes sorológicos e testes moleculares (51). Entre os métodos sorológicos, o mais utilizado é o Western blot ou Western blotting (WB), e os testes moleculares (que se baseiam na detecção do ácido nucléico viral, na forma de DNA proviral) são conhecidos como PCR. Os fluxogramas de testes laboratoriais encontram-se nas figuras 1 e 2.



Fonte: DCCI/SVS/MS.

Legenda: EIA = ensaio imunoenzimático; CLIA = ensaio de quimioluminescência; LIA = imunoensaio de linha; WB = Western blotting.

**Figura 1.** Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios sorológicos. Adaptado de Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV (51).



Fonte: DCCI/SVS/MS.

Legenda: EIA = ensaio imunoenzimático; CLIA = ensaio de quimioluminescência; nPCR = nested PCR; RFLP = polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação; qPCR = PCR em tempo real ou quantitativa; LAMP = amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça; LIA = imunoensaio de linha; WB = Western blotting.

**Figura 2.** Fluxograma de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 no Brasil, empregando testes confirmatórios moleculares. Adaptado de Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV (51).

Os testes avaliados são do tipo ELISA, PCR e WB, para triagem e confirmação complementar da infecção pelo HTLV-1/2, que já constam como procedimento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (52), conforme Quadro 1, a seguir.

**Quadro 1.** Informações sobre teste de triagem e complementares de HTLV 1/2, de acordo com Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS SIGTAP.

Código SIGTAP e Descrição do exame	Aspectos específicos do teste e custo associado
02.02.03.031-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2	Modalidade de Atendimento: Ambulatorial, Hospitalar, Hospital Dia Complexidade: Média Complexidade Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)

Código SIGTAP e Descrição do exame	Aspectos específicos do teste e custo associado
<p>Descrição: TESTE IMUNOENZIMÁTICO, PARA DETECTAR APRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV NO SORO OU PLASMA (ELISA)</p>	<p>Instrumento de Registro: BPA (Consolidado), BPA (Individualizado), AIH (Proc. Secundário)</p> <p>Sexo: Ambos</p> <p>Idade Mínima: 0 meses</p> <p>Idade Máxima: 130 anos</p> <p><b>Valor: R\$ 18,55</b></p>
<p><b>02.02.03.125-0 - DETECÇÃO DE RNA DO HTLV-1</b></p> <p>Descrição: ENSAIOS MOLECULARES DO TIPO PCR EM TEMPO REAL, PARA A DETECÇÃO DE RNA VIRAL E PARA CONFIRMAÇÃO DE SOROPOSITIVIDADE PARA HTLV-1, EM CASO DIAGNOSTICADO COM LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL). (PCR)</p>	<p>Modalidade de Atendimento: Ambulatorial</p> <p>Complexidade: Média Complexidade</p> <p>Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)</p> <p>Instrumento de Registro: BPA (Individualizado)</p> <p>Sexo: Ambos</p> <p>Quantidade Máxima: 1</p> <p>Idade Mínima: 19 anos</p> <p>Idade Máxima: 130 anos</p> <p>Atributos Complementares: Exige CNS</p> <p><b>Valor: R\$ 65,00</b></p>
<p><b>02.02.03.126-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 (WESTERN-BLOT)</b></p> <p>Descrição: ENSAIOS IMUNOENZIMÁTICOS DO TIPO WESTERN BLOT PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI HTLV-1 E CONFIRMAÇÃO DE SOROPOSITIVIDADE PARA HTLV-1, EM CASO JÁ DIAGNOSTICADO COMO LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL).</p>	<p>Modalidade de Atendimento: Ambulatorial</p> <p>Complexidade: Média Complexidade</p> <p>Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)</p> <p>Instrumento de Registro: BPA (Individualizado)</p> <p>Sexo: Ambos</p> <p>Quantidade Máxima: 1</p> <p>Idade Mínima: 19 anos</p> <p>Idade Máxima: 130 anos</p> <p>Atributos Complementares: Exige CNS</p> <p><b>Valor: R\$ 85,00</b></p>

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)- (52).

O exame mais frequentemente usado para triagem é o ELISA, com os seguintes kits comerciais registrados na ANVISA e disponíveis no Brasil:

- ELISA ANTI HTLV I/II, SYM Solution. Registro ANVISA 80105220051
- Gold ELISA HTLV-I+II, REM. Registro ANVISA 10365340454
- ELISA (Murex HTLV I + II, DiaSorin). Registro ANVISA 10055311028

Artigo recente de Silva Brito *et al.* (53) avaliou a acurácia destes três testes utilizados para detecção do HTLV no Brasil (53), com sensibilidade de 100% para os três. A especificidade por sua vez foi de 99,5% para os dois primeiros mencionados (ELISA ANTI HTLV I/II, SYM Solution e Gold ELISA HTLV-I+II) e de 92% para o Murex HTLV I + II.

O WB é um exame que envolve eletroforese em gel, seguida por transferência para uma membrana de difluoreto de polivinilideno (PVDF) ou nitrocelulose. Após a transferência das proteínas, elas podem ser coradas para serem visualizadas e identificadas diretamente por sequenciamento N-terminal, espectrometria de massa ou imunodetecção. Na imunodetecção por WB, as proteínas são identificadas por meio de sua ligação a anticorpos específicos, neste caso há anticorpos disponíveis comercialmente. Dentre os kits de imunorreagentes disponíveis no Brasil estão (classificados como

de 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup> geração conforme tipo de reagentes) os abaixo. Estudo realizado em 2008 pelo Instituto Adolfo Lutz (54) avaliou a sensibilidade e especificidade dos referidos reagentes/marcadores e seus resultados estão descritos no Quadro 2.

- 1<sup>a</sup> geração: kits de reagentes EIA que utilizam lisado viral purificado de HTLV-1/2 como antígeno (Hemobio HTLV-I/II HBK 424, EMBRABIO; Platelia HTLV-I New, Bio-Rad; Vironostika HTLV-I/II, Organon Teknika Corp).
- 2<sup>a</sup> geração: kits de reagentes que empregam lisado viral purificado de HTLV- 1/2 em associação com antígenos recombinantes (Hemagen HTLV-I + HTLV-II, Hemagen Diagnósticos Com. Ltda; Vironostika HTLV-I/II, BioMerieux).
- 3<sup>a</sup> geração: kits de reagentes EIA que contêm proteínas recombinantes/peptídeos sintéticos de HTLV-1/2 como antígeno (Murex HTLV-I+II, Murex Biotech; Ortho HTLV-I/HTLV-II, Ortho Clinical Diagnostics Inc.).

**Quadro 2.** Sensibilidade, especificidade e eficiências relativas dos kits de ensaio imunoenzimático (EIA) para detecção de anticorpos específicos para HTLV-1/2 em relação ao WB 2.4, em população encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz para análise.

Testes	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
<b>1<sup>a</sup> geração (n=1071)</b>		
Vironostika HTLV-I/II, Organon Teknika Corp (n=194)	71,8	100
HemoBio (n=182)	80,9	33,3
Platelia (n=695)	98,4	44,4
<b>2<sup>a</sup> geração (n=925)</b>		
Hemagen (n= 660)	95,8	70,0
Vironostika HTLV-I/II, BioMerieux (n=265)	90,9	83,3
<b>3<sup>a</sup> geração (n=2.173)</b>		
Ortho HTLV-I/HTLV-II (n=454)	94,4	46,7
Murex Biotech (n=1.719)	98,2	42,6

Fonte: Adaptado de Jacob et al, 2008 (54)

O PCR, por sua vez, também não é um teste comercializado ‘*per se*’, os aparelhos de realização dos exames de PCR o são, assim como parte dos reagentes e sondas utilizadas.

**Eventos adversos:** Resultados falso-positivos para testes sorológicos para agentes infecciosos, como o HTLV, podem causar ansiedade substancial e resultar em testes diagnósticos adicionais. No caso de triagens, os exames adicionais confirmatórios (ou para descarte de diagnóstico) já estão previstos no programa, restam os aspectos referentes à ansiedade com o diagnóstico. Por outro lado, outro evento adverso seria o não diagnóstico durante o processo de triagem de um indivíduo, o que por sua vez poderia acarretar, no caso de lactantes a transmissão do vírus para seus filhos durante o processo de amamentação.

As elevadas taxas de sensibilidade e especificidade dos exames utilizados, associadas por sua vez a altos valores preditivos positivo e preditivo negativo, reduzem muito a possibilidade de diagnósticos equivocados no processo de triagem (e confirmação) para infecção por HTLV 1/2.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 3):

**Pergunta:** a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante reduz a taxa de transmissão vertical e reduz as complicações para aqueles nos quais a doença é detectada em comparação a não realização da detecção no período pré-natal?

**Quadro 3.** Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “Outcomes” [desfechos]).

<b>População</b>	Gestantes acompanhadas no pré-natal do SUS.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Detecção pré-natal da Infecção pelo HTLV 1/2.
<b>Comparador</b>	Ausência detecção pré-natal.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<b>Desfechos primários</b> 1 - Taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal <b>Desfechos secundários</b> 2 - Incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1/2 nos filhos de mães com detecção pré-natal.
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaios clínicos controlados e estudos observacionais com <i>n</i> igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador).

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e PROSPERO. A busca foi realizada em 15 de setembro de 2022, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O quadro contendo as estratégias de busca pode ser consultado no Anexo 1.

### Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

### Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos estudos clínicos ou observacionais, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Devido à escassez de evidências, estudos sem comparador que atendessem aos demais critérios da pergunta PICO foram incluídos.

### Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir gestantes triadas/diagnosticadas para HTLV 1/2 por triagem pré-natal ou recém-nascidos de mães triadas/diagnosticadas para HTLV 1/2 por triagem pré-natal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção *vs* comparador); e (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais.

## Seleção dos estudos

Foram encontradas 1182 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 14 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 8 estudos observacionais. O fluxograma PRISMA que resume o processo de elegibilidade e as referências excluídas por texto completo estão disponíveis no Anexo 1.

## Caracterização dos estudos

Tsuji *et al.* (1990) (55) coletaram amostras de sangue de mulheres grávidas durante sua primeira consulta pré-natal, em clínicas ou hospitais de ginecologia/obstetrícia de Nagasaki e arredores (Japão). O Soro de crianças nascidas de mães identificadas como soropositivas para HTLV 1 também foram obtidos (idade entre 1 e 13 anos).

Takahashi *et al.* (1991) (56) investigaram o nível de transferência pré-natal de anticorpos anti-HTLV 1 de mães portadoras para seus filhos; a diferença entre as taxas de soroconversão de HTLV 1 de crianças amamentadas e alimentadas com mamadeira; e a correlação entre a infecção pelo HTLV 1 e a duração do aleitamento materno. Durante o estudo, as mulheres que deram à luz foram questionadas sobre como pretendiam alimentar seus bebês. Aquelas que optaram pela fórmula infantil receberam medicamento para interromper a produção de leite materno. O grupo comparador foi formado por 210 filhos nascidos de mães portadoras do HTLV 1, e seus dados foram coletados retrospectivamente. Dos 203/210 controles que receberam leite materno, 187 eram irmãos das 570 crianças acompanhadas no grupo triado e 16 eram nascidos de mulheres com mielopatia associada ao HTLV 1. Todos os controles eram solteiros e não tinham história de transfusões de sangue ou de operações cirúrgicas. O grupo controle inclui adultos de até 25 anos entre os filhos nascidos de mãe com HAM.

Wiktor *et al.* (1993) (57) examinaram 2.329 gestantes, das quais 81 eram soropositivas para HTLV 1. Dois a três anos depois, 36 mães soropositivas foram recontratadas com sucesso e uma nova avaliação foi realizada para elas e seus filhos, fossem eles nascidos da gravidez a qual a mãe teve a amostra de sangue coletada (casos índices) ou irmãos dos casos índice (idade entre 1 e 13 anos). Os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice e apresentam somente resultados de aleitamento para os casos índice, desta forma, o estudo foi considerado uma série de casos.

Van Dyke *et al.* (1995) (58) acompanharam mulheres soropositivas para HTLV 2, detectadas via triagem pré-natal voluntária para infecção por HTLV 1 e HTLV 2. O teste ocorreu, geralmente, na primeira ou segunda consulta pré-natal. Mulheres soropositivas foram aconselhadas a não amamentar seus bebês. Todas as participantes preencheram um

questionário que solicitava informações sobre fatores de risco para infecção por HTLV 1 e HTLV 2. Os filhos que nasceram da gestação para a qual as mulheres foram testadas também foram avaliados, assim como outros filhos menores de 10 anos de nascidos dessas mesmas mulheres.

Dal Fabbro (2008) (59) avaliaram a taxa de transmissão vertical da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes submetidas à triagem pré-natal de acordo com o Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul e seus filhos. Para determinar a inclusão ou exclusão das crianças, foram realizados testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) ao nascimento, aos 2 e 4 meses do bebê; e ELISA e WB aos 12 meses e aos 18 meses quando as crianças não foram amamentadas. Para as crianças que receberam leite materno, esse mesmo período foi considerado, a partir da última exposição que tiveram a amamentação. As gestantes foram orientadas a não amamentar seus filhos e fórmula infantil foi fornecida para os participantes do estudo por 2 anos.

Lopes *et al.* (2009) (60) apresentaram resultados de um estudo de coorte realizado desde 1997, em Minas Gerais, Brasil. O objetivo do estudo foi investigar a transmissão do HTLV 1 entre grupos familiares de gestantes soropositivas, que foram orientadas a realizar cesariana e evitar o aleitamento materno; e verificar como essa orientação foi eficaz para diminuir a taxa de transmissão viral. A idade dos filhos não foi apresentada.

Hamedí *et al.* (2012) (61) avaliaram gestantes que internaram em um hospital do Irã para o parto e seus filhos recém-nascidos. A presença de HTLV 1 em amostras de sangue de cordão umbilical dos filhos foi determinada pelos autores. Uma nova coleta foi realizada para todos os lactentes HTLV positivos aos 9-12 meses.

Paiva *et al.* (2018) (62) analisaram a transmissão vertical de HTLV 1, de acordo com características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas da mãe, sexo da criança e duração da amamentação. A maior parte dos participantes do estudo tinha 15 anos ou mais quando testados.

O Quadro 4 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

**Quadro 4.** Principais características dos estudos incluídos (n = 8).

Autores (país)	País	Tipo de HTLV	Método de detecção	Grupo triagem pré-natal	Grupo comparador	Desfechos avaliados nos estudos primários
				Características da amostra	Características da amostra	
Tsuji <i>et al.</i> (1990) (55)	Japão	HTLV 1	Ensaio de Imunofluorescência Indireta + ensaio de aglutinação de partículas de gelatina	- 718 gestantes portadoras de HTLV 1. - 103 filhos com idade entre 1 e 13 anos.	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Takahashi <i>et al.</i> (1991) (56)	Japão	HTLV 1	Ensaio de aglutinação de partículas ou Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Ensaio de Imunofluorescência	- 780 gestantes portadoras de HTLV 1. - 570 filhos nascidos durante o estudo.	Dados retrospectivos de 210 filhos de portadoras de HTLV 1 com idade entre 2 e 25 anos.	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1 e incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1-2
Wiktor <i>et al.</i> (1993) (57)	Jamaica	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático viral, com resultado positivo confirmado por imunoblot	- 36 gestantes portadoras de HTLV 1. - 34 filhos nascidos da gravidez a qual a mãe teve a amostra de sangue coletada, com idade entre 1 e 5 anos. - 40 irmãos dos casos índice, com idade entre 1 e 13 anos <sup>a</sup>	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Van Dyke <i>et al.</i> (1995) (58)	Estados Unidos da América	HTLV 2	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Western blot E ensaio de radioimunoprecipitação	- 29 gestantes portadoras de HTLV 2. - 19 filhos nascidos durante o estudo.	- 16 irmãos dos casos índice, menores de 10 anos.	Taxa de transmissão vertical de HTLV 2
Dal Fabbro (2008) (59)	Brasil (MS)	HTLV 1-2	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Western blot e/ou Reação em cadeia da polimerase	- 153 gestantes portadoras de HTLV 1-2 com idade entre 14 e 44 anos; média ( $\pm$ DP) de idade de $27 \pm 25$ anos. - 113 filhos nascidos durante o estudo.	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2

Autores (país)	País	Tipo de HTLV	Método de detecção	Grupo triagem pré-natal	Grupo comparador	Desfechos avaliados nos estudos primários
				Características da amostra	Características da amostra	
Lopes <i>et al.</i> (2009) (60)	Brasil (MG)	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, Western Blot e Reação em cadeia da polimerase	- 24 gestantes portadoras de HTLV 1 com idade entre 17 e 41 anos.	- 16 filhos nascidos durante o estudo. - 12 filhos nascidos antes do início do estudo.	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Hamedí <i>et al.</i> (2012) (61)	Irã	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Reação em cadeia da polimerase	- 6 gestantes portadoras de HTLV 1, com média de idade de 26 anos. - 6 filhos nascidos durante o estudo.	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Paiva <i>et al.</i> (2018) (62)	Brasil (SP)	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, Western Blot e Reação em cadeia da polimerase	- 134 mães portadoras de HTLV 1, com média de idade de 41 anos <sup>b</sup> . - 288 filhos (incluso adolescentes e possivelmente adultos).	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2

Abreviações: HTLV = vírus T-linfotrópico humano; DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice e apresentam somente resultados de aleitamento para os casos índice, desta forma, o estudo foi considerado uma série de casos, um estudo sem comparador; <sup>b</sup> foram excluídas as mães cuja soroconversão documentada ocorreu após o nascimento de seus filhos.

## Avaliação da qualidade metodológica

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais com comparador (Quadro 5) e da ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (Quadro 6). A maior parte das publicações incluídas apresentou risco de viés moderado a crítico, principalmente devido à inclusão de filhos adolescentes/adultos e à inclusão de filhos nascidos antes da gestação para a qual a mãe foi testada, além de problemas no relato dos desfechos.

**Quadro 5.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ROBINS-I para estudos observacionais com comparador.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio interven. pretendidas	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Takahashi (1991) (56)	Crítico	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>a</sup>
Van Dyke (1995) (58)	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>b</sup>
Lopes (2009) (60)	Crítico	Moderado	Não informado	Baixo	Crítico	Não informado	Moderado	Crítico <sup>c</sup>

<sup>a</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 25 anos de idade no grupo controle aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; 212/782 filhos não foram testados para HTLV e o motivo não foi apresentado pelos autores; dados sobre amamentação do grupo controle foram coletados retrospectivamente, o método não foi claramente apresentado; <sup>b</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 10 anos de idade no grupo controle aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; coleta retrospectiva dos dados sobre amamentação. <sup>c</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a idade dos filhos nascidos antes do estudo não foi apresentada e pode incluir adolescentes/adultos; 8/24 filhos não foram testados para HTLV e o motivo não foi apresentado pelos autores; não foram apresentados dados sobre amamentação e parto para os filhos nascidos antes do estudo; informações sobre a detecção de HTLV, especialmente para filhos nascidos antes do estudo, são insuficientes para conclusões robustas; o método de coleta de dados sobre amamentação não foi apresentado; a confiança no relato dos resultados é prejudicada por ser um resumo de congresso.

**Quadro 6.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para séries de casos.

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/ população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
Tsuji (1990) (55)	Sim	Sim	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 13 anos de idade aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; não fica claro se todos os filhos de mães portadoras foram incluídos; para a avaliação da relação entre amamentação e transmissão vertical, as informações de alimentação foram coletadas retrospectivamente.
Wiktor (1993) (57)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 13 anos de idade aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice; para a avaliação da relação entre amamentação e transmissão vertical, as informações de alimentação foram coletadas retrospectivamente.
Dal Fabbro (2008) (59)	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Moderado	Não foi apresentada a forma de coleta de dados
Hamedí et al (2012) (61)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo	--

Paiva (2018) (62)	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	a inclusão de filhos adolescentes e possivelmente adultos aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; não foi apresentada a forma de coleta de dados.
-------------------------	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	--

## 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Nesta síntese, o desfecho de maior relevância (primário) foi a taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal. O desfecho considerado de menor relevância (secundário) foi a incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1/2 nos filhos de mães com detecção pré-natal. Os dados para os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descritivamente.

### **Taxa de transmissão vertical de HTLV-1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal**

Sete dos 8 estudos incluídos avaliaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV.

Tsuji *et al.* (1990) (56) analisaram retrospectivamente o método de alimentação das crianças soropositivas para HTLV 1 que eram filhas de mães portadoras. O número de crianças infectadas que foram alimentadas exclusivamente com leite materno foi de 17/44 (38,63%). Para aquelas que foram alimentadas com leite materno e fórmula, o número de infectados foi de 5/49 (10,20%); entre aqueles alimentados somente com fórmula (n=10), não houve infectados. A menor taxa de infecção em crianças alimentadas com leite materno e fórmula pode ter ocorrido devido ao efeito da dose. Desta forma, os autores sugerem que a transmissão pelo leite materno é significativa. Os autores também testaram a presença de anticorpo IgM no cordão umbilical de crianças nascidas de mães portadoras, usando ensaio de imunofluorescência. No entanto, não encontraram nenhum caso com resultados positivos. Com isso e com ausência de infectados entre as crianças alimentadas com fórmula, sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal é insignificante.

Em Takahashi *et al.* (1991) (56), das 177 crianças do grupo triado acompanhadas por mais de 24 meses após o nascimento, 151 foram alimentadas com fórmula infantil, 23 com amamentação de curto prazo ( $\leq 6$  meses) e 3 com amamentação de longo prazo ( $\geq 7$  meses). Onze delas apresentaram soroconversão após o declínio dos anticorpos maternos, sendo 1/23 (4,34%) amamentados por curto prazo; 1/3 (33,33%) amamentados por longo prazo e 9/151 (5,96%) alimentadas com mamadeira. No grupo controle, 22/203 (10,83%) filhos que foram amamentados eram soropositivos para HTLV 1. Não houve soropositividade entre os controles alimentados com fórmula infantil (n=7). Juntando os dados dos grupos do estudo prospectivo e retrospectivo, as taxas de soroconversão de lactantes de curto e longo prazo foram de 4,4% e 14,4%, respectivamente (nímeros absolutos não apresentados pelos autores). A diferença entre esses grupos foi estatisticamente significativa (RR = 3,68, p = 0,018). Neste cenário, os autores sugerem que a amamentação que se estende após o desaparecimento do anticorpo anti-HTLV 1 materno, transferido em útero para o bebê, parece ser um importante fator de risco para a transmissão vertical de HTLV 1.

Em Wiktor *et al.* (1993) (57), 5/34 (14,70%) crianças índice e 12/40 (30,00%) irmãos eram soropositivos para HTLV 1. Os autores identificaram que todas as mulheres avaliadas (n=36) amamentaram as crianças índice. A informação sobre

a duração da amamentação estava disponível apenas para as 34 crianças índice. Quatro das 19 (21,05%) mães que amamentaram seus filhos por mais de 6 meses tiveram um filho soropositivo em comparação com 1 das 15 (6,66%) mães que amamentaram por  $\leq$  6 meses (RR = 3,2, Intervalo de confiança [IC] = 0,4 - 22,1). Nenhum fator demográfico ou socioeconômico foi correlacionado com a duração da amamentação. Idade avançada e títulos de anticorpos maternos mais altos também foram associados ao aumento do risco de transmissão vertical do HTLV 1.

Em Van Dyke *et al.* (1995) (58) nenhum das crianças que nasceram durante o estudo foram soropositivas para HTLV 2. Das duas crianças soropositivas para HTLV 2 do grupo controle, uma nasceu de uma mulher de 33 anos com múltiplos fatores de risco para infecção, incluindo uso intravenoso de drogas, compartilhamento de agulhas e múltiplos parceiros sexuais. O bebê nasceu a termo, por parto normal, recebeu leite materno por 2 meses e nunca recebeu transfusão de sangue. Os quatro irmãos examinados desta criança também foram amamentados e nenhum foi infectado pelo HTLV 2. A segunda criança soropositiva para HTLV 2 do grupo controle nasceu de uma mulher de 24 anos, duplamente infectada com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV 1) e HTLV 2. A mãe tinha um histórico de uso intravenoso de drogas ilícitas e de relações sexuais com um usuário de drogas intravenosas. Ela não recebeu terapia antirretroviral durante a gravidez. O parto foi complicado por corioamnionite e hemorragia pós-parto, que não exigiu transfusão de sangue. A criança nasceu a termo, por parto vaginal e não recebeu leite materno nem tem histórico de transfusão de sangue. Neste cenário, é provável que a transmissão do HTLV 2 tenha ocorrido no útero ou durante o parto. Dois dos três irmãos desta criança também foram examinados; nenhum dos dois estava infectado pelo HTLV 2 e nenhum foi amamentado. Entre todas as 35 crianças incluídas no estudo, 2 (5,71%) estavam infectadas pelo HTLV 2. Destas, 1/7 crianças que foi amamentada (14,28%; IC = 0 - 40) e 1/28 que não foi amamentada (3,57%; IC = 0 - 10). Esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p = 0,36$ ).

Em Dal Fabbro (2008) (59), os prováveis fatores de transmissão para as 8 crianças soropositivas para HTLV 1-2 detectadas no estudo são apresentados no Quadro 7.

**Quadro 7.** Prováveis fatores de transmissão vertical e resultados dos testes PCR (nascimento, 2 e 4 meses) para as 8 crianças soropositivas para HTLV 1-2 detectadas no estudo.

Variáveis	Criança 1	Criança 2	Criança 3	Criança 4	Criança 5	Criança 6	Criança 7	Criança 8
<b>Comorbidades maternas</b>	Infecção do trato urinário	HPV, hipertensão arterial, hemorragia	Sífilis	Não	Não	Mielopatia	Não	Hipertensão arterial
<b>Tipo de parto</b>	Vaginal com episiotomia	Cesariana de urgência	Não	Não	Vaginal com episiotomia	Não	Vaginal com episiotomia	Vaginal com episiotomia
<b>Tempo de ruptura de membranas</b>	>4 horas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Idade gestacional</b>	35 semanas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Variáveis	Criança 1	Criança 2	Criança 3	Criança 4	Criança 5	Criança 6	Criança 7	Criança 8
<b>Peso ao nascer</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Estatura ao nascer</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Aleitamento materno</b>	Não	Não	Não	Não	Sim, 365 dias	Não	Não	Sim, 60 dias
<b>PCR ao nascimento</b>	Positivo	Negativo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Negativo	Negativo	Não realizado
<b>PCR aos 2 meses</b>	Positivo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Negativo	Positivo	Negativo
<b>PCR aos 4 meses</b>	Positivo	Negativo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Negativo	Positivo

PCR = reação em cadeia da polimerase; HPV = sigla em inglês para Papilomavírus Humano.

Das 8 crianças infectadas, apenas 2 foram amamentadas (25%). Esses dados podem indicar a existência de outras vias de transmissão vertical. A soropositividade das crianças 1 e 3 ao nascimento, por exemplo, pode indicar contaminação intraútero.

Em Lopes *et al.* (2009) (60), o único caso de infecção por HTLV 1 na amostra de filhos que nasceram durante o estudo nasceu por cesariana e não foi amamentado (informação fornecida pela mãe), o que pode sugerir transmissão viral intrauterina. O estudo incluiu também os resultados de filhos que nasceram antes do início do estudo, cuja taxa de transmissão vertical foi quatro vezes maior que entre as crianças nascidas durante o estudo (3/12; 25,00%). Neste contexto, os autores sugerem que orientar gestantes soropositivas para HTLV a evitar o aleitamento materno é um cuidado importante para diminuir a transmissão vertical do vírus.

Em Hamedí *et al.* (2012) (61), anticorpos HTLV 1 foram encontrados em amostras de sangue do cordão umbilical por teste PCR nos 6 filhos que nasceram das 6 gestantes soropositivas para HTLV 1. Aos 9-12 meses, apenas 1/6 (16,66%) apresentou PCR positivo, usando primers específicos para HTLV 1 TAX. Os autores não avaliaram o papel da amamentação na transmissão vertical do HTLV.

Em Paiva *et al.* (2018) (62), todos os 41 filhos soropositivos para HTLV 1 foram amamentados, sendo que 7 (17,07%) receberam leite materno por menos de 12 meses e 34 (82,92%) por um período igual ou maior a 12 meses ( $p = <0,001$ ). Outras variáveis associadas ao aumento da transmissão vertical foram as seguintes: carga proviral materna ( $\geq 100$  cópias/ $10^4$  PBMC;  $p = 0,005$ ), idade da mãe no parto  $> 26$  anos ( $p = <0,001$ ) e infecção pelo HTLV 1 em mais de um filho da mesma mãe ( $p = <0,001$ ).

O Quadro 8 apresenta a taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 nos estudos incluídos, sem especificar a causa.

**Quadro 8.** Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 nos estudos incluídos.

Autores (país)	Tipo de HTLV	Número de mães soropositivas para HTLV	Filhos de mães soropositivas para HTLV		Taxa de transmissão vertical de HTLV
			Soropositivos para HTLV	Soronegativos para HTLV	
Tsuji <i>et al.</i> (1990) (55)	1	718	22	81	21,35%
Takahashi <i>et al.</i> (1991) (56)	1	780	Filhos nascidos durante o estudo: 11*	Filhos nascidos durante o estudo: 166*	6,21%
			Controles: 22	Controles: 188	10,47%
Wiktor <i>et al.</i> (1993) (57)	1	36	17	57	22,97%
Van Dyke <i>et al.</i> (1995) (58)	2	29	Filhos nascidos durante o estudo: 0	Filhos nascidos durante o estudo: 19	0,00%
			Controles: 2	Controles: 14	12,50%
Dal Fabbro (2008) (59)	1-2	153	8	105	7,07%
Lopes <i>et al.</i> (2009) (60)	1	24	Filhos nascidos durante o estudo: 1	Filhos nascidos durante o estudo: 15	6,25%
			Controles: 3	Controles: 9	25,00%
Hamedí <i>et al.</i> (2012) (61)	1	6	1	5	16,66%
Paiva <i>et al.</i> (2018) (62)	1	134	41	247	14,23%

\* dados apresentados para crianças acompanhadas por mais de 24 meses após o nascimento.

## Incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1-2 nos filhos de mães com detecção pré-natal

De acordo com Takahashi *et al.* (1991) (56), não foram observados casos de mielopatia associada ao HTLV 1 ou Leucemia/linfoma de células T do adulto entre os filhos de portadoras de HTLV 1 que participaram do estudo. Van Dyke *et al.* (1995) (58) se limitaram a descrever que as crianças que participaram do estudo estavam bem no momento da avaliação.

## 6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não foram encontrados efeitos indesejáveis da tecnologia nos estudos incluídos. No entanto, Takahashi *et al.* (1991) (56) chama atenção para o problema de recomendar o não aleitamento materno em cenários de vulnerabilidade social.

### 6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Os resultados dos estudos avaliados sugerem que a triagem pré-natal para HTLV 1-2 pode reduzir o risco de transmissão vertical, através de ações preventivas que se concentram, principalmente, na recomendação de não oferecer leite materno ao bebê cuja mãe é soropositiva para HTLV. Importante ressaltar que essa redução de risco de transmissão pode reduzir o risco de complicações ou condições resultantes dessa infecção ao reduzir a infecção em si, não sendo possível, contudo, através da evidência disponível na literatura, avaliar a redução dessas complicações. A presente pergunta de pesquisa não foi capaz de identificar efeitos indesejáveis diretamente associados à tecnologia.

### 6.4. Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foi incluído nesta análise apenas o desfecho primário e para qualquer tempo de seguimento. A certeza de evidência foi considerada *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos. Devido a grandes diferenças entre os desenhos dos estudos e da forma de avaliação dos dados de amamentação, bem como sua confiabilidade, optou-se por não separar, na ferramenta GRADE, os estudos que avaliaram transmissão vertical na amamentação apenas dos que avaliaram transmissão vertical, incluindo outras formas de transmissão. Uma análise completa está disponível no Quadro 9.

**Quadro 9.** Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho primário “Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal.

Avaliação da Certeza							Síntese dos resultados
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza	Impacto

**Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal**

3 estudos observacionais: caso-controle	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	Takahashi <i>et al.</i> (1991) (56) e Lopes <i>et al.</i> (2009) (60) sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1, mostrando uma redução da taxa de transmissão vertical no grupo triado. No entanto, Lopes <i>et al.</i> (2009) adotaram como medida profilática da transmissão do HTLV tanto a recomendação de não oferecer leite materno aos bebês de mães positivas quanto o nascimento por cesariana. Takahashi <i>et al.</i> (1991) (56) sugerem o tempo de amamentação é um fator de risco importante. Van Dyke <i>et al.</i> (1995) (58) não encontrou associação entre aleitamento materno e a transmissão vertical de HTLV 2.
---	--------------------------	-----------	-------	--------------------------	--------	---------------------	--

**Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal**

4 estudos observacionais: séries de casos	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	Três estudos sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1-2. A associação entre amamentação e transmissão vertical do HTLV 1-2 não foi demonstrada por Dal Fabbro (2008) (59). Este último foi a única série de casos que recomendou que as gestantes infectadas por HTLV não amamentassem seus bebês, ainda assim houve casos de aleitamento entre os infectados.
---	--------------------------	-----------	-------	--------------------------	--------	---------------------	--

a. Devido à inclusão de filhos adolescentes/adultos e à inclusão de filhos nascidos antes da gestação para a qual a mãe foi testada, além de problemas no relato dos desfechos. b. Dados permitem avaliar transmissão vertical, mas estudos calculam de formas diferentes, incluindo fatores de confusão diferentes em cada estudo

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Propõe-se uma análise de custo-efetividade, na forma de utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo MS (63). As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no Quadro 10.

**Quadro 10.** Características principais da avaliação econômica.

<b>População-alvo e subgrupos</b>	Todas as gestantes em pré-natal pelo SUS.
<b>Tipo de estudo</b>	A avaliação escolhida foi custo-utilidade (efetividade na forma de utilidade)
<b>Perspectiva do estudo</b>	SUS
<b>Horizonte temporal</b>	59 anos (a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o IBGE menos 18 anos - período de vida sem risco de desenvolvimento de ATL naqueles portadores do vírus HTLV).
<b>Taxa de desconto</b>	5 % ao ano.
<b>Escolha dos desfechos de saúde</b>	O desfecho avaliado foi: desenvolvimento de ATL, nos RNs das gestantes com HTLV que fossem contaminados pelo HTLV a partir de transmissão vertical. Este aspecto foi comparado nos 2 grupos hipotéticos avaliados (gestantes com e sem triagem para HTLV)
<b>Mensuração da efetividade</b>	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação da frequência das complicações do HTLV nos grupos submetidos a triagem com aqueles não triados para esta doença.
<b>Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)</b>	Anos de vida, ajustados por QALY
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	Os custos diretos com os testes de triagem e os confirmatórios foram obtidos no SIGTAP. Os custos com medicamentos foram obtidos com o DCCI/SVS/MS e SIGTAP.
<b>Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$).
<b>Método de modelagem</b>	Escolheu-se um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com 2 'braços', de diferentes opções: triar e não triar. Adotou-se ciclos anuais.

### 7.1. Metodologia

#### População alvo

A população alvo corresponde às gestantes brasileiras. O número de gestantes foi estimado a partir da população total e da taxa bruta de natalidade, dados obtidos do TABNET DATASUS e do IBGE (52, 64-65). De acordo com as estimativas, em 2023 espera-se aproximadamente 3.173.755 gestantes, número que vem apresentando leve redução a cada ano (devido à queda na taxa de natalidade), em 2027 esse número deverá estar em cerca de 3.043.810 gestantes.

#### Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

## Comparadores

Foram definidos 2 grupos para comparação:

- a) Gestantes em pré-natal pelo SUS não submetidas à triagem neonatal para HTLV – 1/2 (cenário atual);
- b) Gestantes em pré-natal pelo SUS submetidas à detecção neonatal para HTLV – 1/2.

## Horizonte Temporal

A sobrevida média do brasileiro, segundo o IBGE é de 77 anos (66). A ATL, por sua vez, não é uma doença das duas primeiras décadas de vida, ou seja, aqueles que adquirirem o HTLV não desenvolverão doença antes dos 18 anos de idade (10, 47). Assim, foi adotado um horizonte temporal (e, portanto, número de ciclos anuais) de 77 menos 18 anos, que corresponde a 59 anos, sendo este o tempo dentro do período da média de vida do brasileiro, na qual o indivíduo com HTLV estaria sobre risco de desenvolver ATL.

## Taxa de desconto

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicou-se como taxa de desconto 5% ao ano.

## Desfecho de interesse proposto

O desfecho avaliado foi desenvolvimento de ATL, nos RNs das gestantes com HTLV que foram contaminados pelo HTLV a partir de transmissão vertical por amamentação. Estes aspectos foram comparados nos 2 grupos hipotéticos avaliados (com e sem triagem para HTLV).

Neste contexto, cabe ressaltar que se realizou um desconto de 18 anos no modelo para compensar o fato de que o desenvolvimento da ATL a partir da juventude e não na infância ou adolescência (10, 27, 47, 51, 67).

## Utilidade

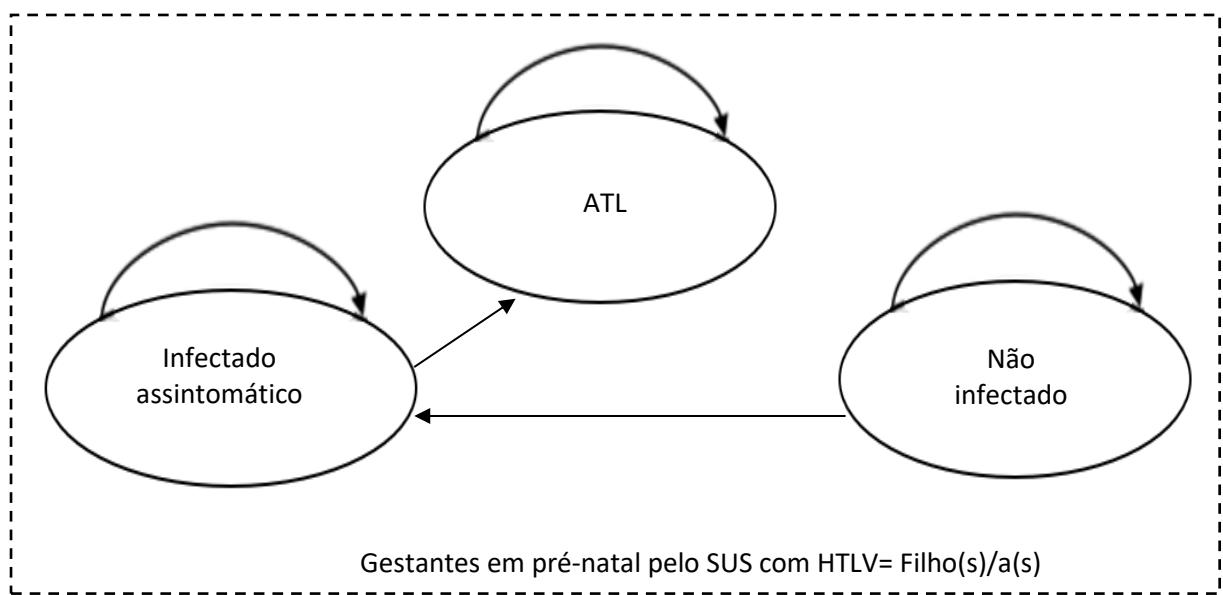
A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), este cálculo foi obtido multiplicando-se a probabilidade de vida nos estados de saúde no modelo de Markov construído, pela utilidade dos estados, obtidos na literatura (68).

## Custos

Não foram encontrados dados dos custos do medicamento AZT utilizado no tratamento da ATL, no Banco de Preços em Saúde (BPS) ou em banco de preços abertos para consulta de caráter público, privado ou misto. Sendo assim, utilizou-se o custo fornecido pelo MS. Em relação aos custos diretos com os testes de triagem e complementar/confirmatório, bem como com outros medicamentos utilizados no tratamento da doença, estes foram obtidos no SIGTAP (52, 69).

## Desenho do modelo

A estrutura geral do modelo com os estados considerados possíveis no modelo de Markov utilizado pode ser visualizada na figura abaixo:



**Figura 3.** Estados utilizados no modelo de Markov construído para análise.

No Anexo 2 podem ser consultados os parâmetros de interesse utilizados no modelo, como as diferentes prevalências avaliadas para HTLV 1/2 e ATL.

## Uso de recursos

Os recursos de saúde utilizados na análise de custo-efetividade referem-se aos custos associados aos testes de triagem, confirmatório, de medicamentos e de quimioterapia para o tratamento de ATL, complicações geradas pelo HTLV 1/2. Os padrões de utilização de recursos para triagem e tratamento das pacientes foram estimados de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (52) e com o MS (69). Para o cenário-base, o custo de triagem e teste complementar/confirmatório WB foi de 103,55 reais brasileiros (BRL) por paciente, composto pelo preço do teste de triagem ELISA (18,55 BRL) combinado com o teste complementar/confirmatório WB (85,00 BRL).

A análise considerou a forma aguda da ATL, em que há indicação de uso do medicamento AZT 900 mg ao dia, custando R\$ 0,26 por cápsula de 100 mg. É importante dizer que, após um a dois meses, a dose do AZT pode ser reduzida para 600 mg ao dia. Adicionalmente, deve-se administrar Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) em dose de 5-6 milhões UI/m<sup>2</sup> ao dia, R\$ 138,03 ao dia, em uso contínuo, e após um a dois meses, a dose pode ser reduzida para 3-5 milhões UI ao dia. Também é possível optar pela quimioterapia intensiva (51, 52, 69).

**Quadro 11.** Custos medicamentosos associados ao tratamento da ATL.

Medicamento	Valor unitário	Valor por tempo de tratamento	Fonte

Zidovudina (AZT) 100 mg	R\$ 0,26	R\$ 854,10*	(51, 52, 69)
Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) dose de 5-6 milhões UI/m <sup>2</sup> /dia	R\$ 138,03	R\$ 50.380,95*	(52)
Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica (1 <sup>a</sup> linha)	R\$ 407,50	R\$ 2.445,00**	(51, 52, 69)
Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica (2 <sup>a</sup> linha)	R\$ 1.800,00	R\$ 10.800,00**	(51, 52, 69)
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto (1 <sup>a</sup> linha)	R\$ 800,00	R\$ 4.800,00**	(51, 52, 69)
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto (2 <sup>a</sup> linha)	R\$ 1.447,70	R\$ 8.686,20**	(51, 52, 69)

\*Valor anual \*\*Valor de seis sessões

### Pressupostos do Modelo

- I. A história natural e possíveis eventos foi considerada semelhante independentemente do sexo do bebê.
- II. Considerando a complexidade do HTLV 1/2, adotou-se o princípio de que as gestantes infectadas podem transmitir a doença aos seus bebês de modo que eles também se infectem com HTLV 1/2 e desenvolvem uma das complicações geradas por essa doença que é a ATL.
- III. A análise considerou a triagem com ELISA + WB por ter sido predominante nos estudos específicos detalhados na tabela que apresentada na síntese de evidências deste Parecer Técnico Científico.
- IV. Assumiu-se que a sensibilidade e especificidade de todos os testes eram semelhantes e próximas de 100%.
- V. Definiu-se que as probabilidades para cada evento não se alteraram ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.
- VI. As probabilidades de transição utilizadas foram aquelas encontradas na literatura (69-71).
- VII. As utilidades adotadas foram aquelas encontradas na literatura, no artigo de Rosadas *et al.* (68).
- VIII. Os ciclos utilizados no modelo foram de 1 ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de 1 ano.
- IX. Para os custos adotou-se uma distribuição gama, para as probabilidades e utilidades uma distribuição beta.
- X. Considerou-se somente a forma aguda da ATL, que é a forma mais frequente, e que se apresenta como uma leucemia agressiva (51).
- XI. Resultados de saúde e custos de cuidados relacionados a mães infectadas pelo HTLV-1 não foram incluídas no modelo por serem consideradas demandas que naturalmente surgirão no sistema público de saúde independente da estratégia;
- XII. Outras doenças associadas ao HTLV-1, que não ATL, não foram consideradas no modelo.

### Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Essa análise consistiu uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, a fim de verificar possíveis mudanças no RCEI final. Para os valores médio, mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura (Quadro 2), para parâmetros sem variabilidade definida na literatura adotou-

se uma variação de  $\pm 10\%$ . Em relação à frequência do desenvolvimento de ATL, naqueles com HTLV-1, esta é estimada entre 3% a 5% (51).

## 7.2. Resultados

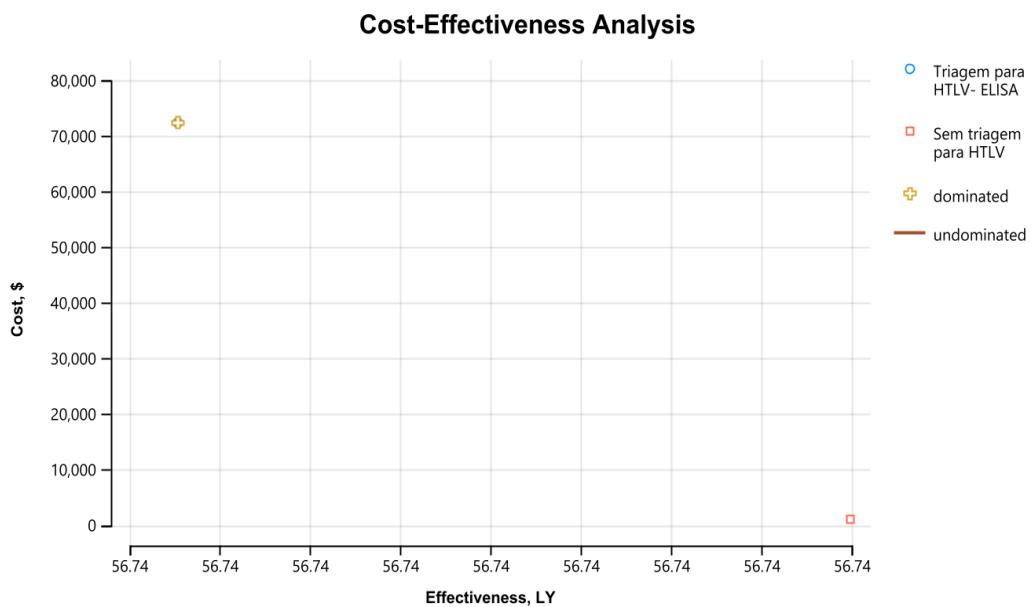
O modelo de Markov construído pode ser consultado no Anexo 2. Os valores de custo, custo incremental, efetividade (na forma de utilidade), efetividade incremental e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER), entre as duas estratégias de triagem avaliadas estão no Quadro 12.

**Quadro 12.** Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções avaliadas).

Rank	Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
<b>Não-dominado</b>						
<b>1</b>	<b>Sem Detecção de HTLV (atual)</b>	1.031,02	0	56,7443	0	0
<b>2</b>	<b>Detecção de HTLV: ELISA + WB</b>	72.421,74	71.390,72	56,7429	- 0,0014	- 47.952.617,71/QALY

De acordo com o modelo de Markov e a análise empreendida, o custo da triagem para HTLV utilizando o teste ELISA foi de R\$ 72.421,74, como mostra o Quadro 4, havendo um incremento de R\$ 71.390,72 em comparação com a não-realização da triagem pré-natal para esta doença. Por sua vez, a efetividade, na forma de utilidade comparada da triagem utilizando o teste ELISA foi um pouco inferior, uma diferença de apenas -0,0014. Ou seja, um custo muito superior com uma efetividade (utilidade) praticamente similar. A RCEI encontrada foi de R\$ -47.952.617,71/QALY, o que significa que a alternativa da triagem para HTLV – ELISA não é custo-efetiva.

A Figura 4, representa a comparação dos dois cenários avaliados: triar e não triar para HTLV. Esta indica claramente que a triagem não é custo-efetiva no cenário avaliado. A simulação de Monte Carlo, realizada para a análise de sensibilidade, resultou em uma curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade desfavorável à triagem, sendo a triagem para HTLV uma estratégia dominada, posto que o incremento no custo é significativo, frente a uma efetividade um pouco inferior àquela obtida sem a triagem.



**Figura 4.** Resultado da análise de custo-efetividade (utilidade) comparando as duas estratégias de avaliadas (Triagem vs. não triagem).

Obs. A legenda indica triagem HTLV-ELISA, mas todo ELISA alterado é seguido de teste confirmatório.

## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do rastreamento da infecção pelo HTLV 1/2 para todas as gestantes, na primeira consulta do pré-natal, e da indicação de exame complementar para todas as gestantes com exame de triagem reagente, no SUS, comparado a não realização de triagem. Objetiva-se a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1/2 de mulheres diagnosticadas, por meio de intervenções no intuito de interromper o ciclo de transmissão familiar desse agente infeccioso.

De acordo com o Ministério da Saúde, em 2018 o Brasil teve 2.944.932 gestantes (71), sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 14,41/1 mil habitantes (64). Cabe ressaltar que nem todas as gestantes são submetidas aos testes de triagem pré-natal e ao teste complementar/confirmatório (71). Alguns Estados, por meio de portarias e resoluções estaduais, recomendam a testagem para HTLV 1/2 durante o pré-natal, como é o caso da Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Norte e Mato Grosso do Sul (71).

### 8.1. Metodologia

#### 8.1.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS (63).

#### 8.1.2 Horizonte temporal

Quanto ao horizonte temporal da análise, utilizou-se o horizonte temporal de 5 anos, com as estimativas de impacto orçamentário relatadas ano a ano. A preferência por um horizonte temporal de 5 anos considerou a expectativa de difusão da tecnologia no sistema de saúde a partir de sua implementação, optando-se pelo horizonte temporal mais longo para garantir o tempo necessário para a estabilização da demanda da tecnologia no mercado (63).

#### 8.1.3 Preço proposto para ampliação de uso

Para o cálculo do impacto orçamentário foi utilizado o preço de cada um dos testes (triagem e complementar/confirmatório), conforme o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (52). O preço considerado do teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV 2 (ELISA) foi de R\$ 18,55 cada, para o teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) foi de R\$ 65,00 cada e, o teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WB) envolve um custo de R\$ 85,00 cada (52). A Tabela 1 apresenta o preço dos testes individualmente e a composição do teste de triagem com um dos testes complementares/confirmatórios que são realizados nos casos de gestantes com teste de triagem reagente.

**Tabela 1.** Preço dos testes de triagem e complementar/confirmatório para HTLV 1/2.

Componente do Custo	Valor unitário
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV - 2 (ELISA) (por paciente)	R\$ 18,55
Teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) (por paciente)	R\$ 65,00
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WESTERN-BLOT) (por paciente)	R\$ 85,00
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV - 2 (ELISA) + Custo do teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) (por paciente)	R\$ 83,55
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV - 2 (ELISA) + Custo do teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WESTERN-BLOT) (por paciente)	R\$ 103,55

Fonte: Elaborada pela autora a partir de dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP, 2022) (52).

#### 8.1.4 População

Os dados do número de casos foram obtidos por meio de uma estimativa de transmissão vertical de HTLV 1/2 anualmente no Brasil, que de acordo com a literatura, varia de 0,1% (mais baixa prevalência) a 1,05% (mais alta prevalência) (25, 40, 71).

**Tabela 2.** Dados populacionais e epidemiológicos de interesse.

Dados Populacionais	Valor	Fonte
Prevalência HTLV – 1/2	0,1 a 1,05:100.000	(44,45,71,72)
População total residente estimada no Brasil em 2023	216.284.269	(65)
Número estimado de gestantes no Brasil em 2023	3.173.755	(64,65)
Taxa bruta de natalidade estimada no Brasil em 2023	13,34/1mil habitantes	(64)

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 3 apresenta o número estimado de gestantes no Brasil para os cinco anos do horizonte temporal utilizado nesta Análise de Impacto Orçamentário.

**Tabela 3.** Número estimado de gestantes do Brasil.

Ano	Número estimado de gestantes
2023	3.173.755
2024	3.141.622
2025	3.110.432
2026	3.077.822
2027	3.043.810

Fonte: Elaborada pela autora a partir de dados do IBGE (2022).

É importante dizer que não há atualmente uma recomendação universal de rastreamento de infecção de HTLV 1/2 em gestantes em todo o território nacional (1,62,71). Sendo assim, além do cenário atual, foram construídos mais dois cenários alternativos, para a triagem neonatal para HTLV 1-2.

Foram feitas estimativas da seguinte forma:

- 1) O cenário de referência envolve a não triagem das gestantes;
- 2) Os cenários alternativos são: i) realizar o teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) e o teste complementar/confirmatório pesquisa de DNA proviral (PCR); ii) realizar o teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) e o teste complementar/confirmatório pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (WB).
- 3) A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
- 4) No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta iniciaria em 30% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 20% entre o segundo e quarto ano, atingindo 100% desta no 5º ano.
- 5) A população inicial a ser atingida foi calculada pela estimativa do número de gestantes no país para os anos de 2023 a 2027. O cálculo considerou a população total residente no país vezes a taxa bruta de natalidade/1000 habitantes, adicionando-se a este valor 10%, para considerar as perdas resultantes de abortos e subnotificações.
- 6) As análises realizadas incluem o impacto orçamentário:
  - ✓ em situações de baixa, base (padrão médio) e alta demanda de prevalência da infecção pelo HTLV – 1/2 em gestantes;
  - ✓ da realização do teste de triagem pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA), conforme percentual de adesão por um (ou outro) teste complementar/confirmatório: WB ou PCR.
  - ✓ considerando o número de falsos positivos, a maior e a menor prevalência de HTLV 1/2 em gestantes brasileiras reportada pela literatura bem como a especificidade de teste de HTLV-1 (testando o mínimo de 92% e o máximo 99,5%) (71,73)
- 7) A realidade atual de inexistência de recomendação nacional de rastreamento universal de gestantes com HTLV 1/2, gera um custo anual em teste de triagem e teste complementar/confirmatório para diagnóstico que foi assumido como zero. É importante destacar que a não identificação de indivíduos com HTLV 1-2, gera, por sua vez, custos com o tratamento de doenças associadas a essa infecção como é o caso da ATL.

Para a análise do impacto orçamentário, foi utilizada a ‘Planilha Brasileira de Impacto orçamentário de tecnologias’ (63).

## 8.2. Resultados

Considerando os dados de custos dos testes de triagem e complementar/confirmatório para HTLV 1/2 apresentados na Tabela 1, os dados populacionais e epidemiológicos de interesse da Tabela 2, e que haveria uma difusão de 100% no Brasil da testagem, a partir de sua ampliação de uso para gestantes em pré-natal, foi realizada a análise de

impacto orçamentário, conforme apresenta-se nas Tabelas 3, 4 e 5. Os resultados são apresentados a seguir, anualmente e ao final de 5 anos.

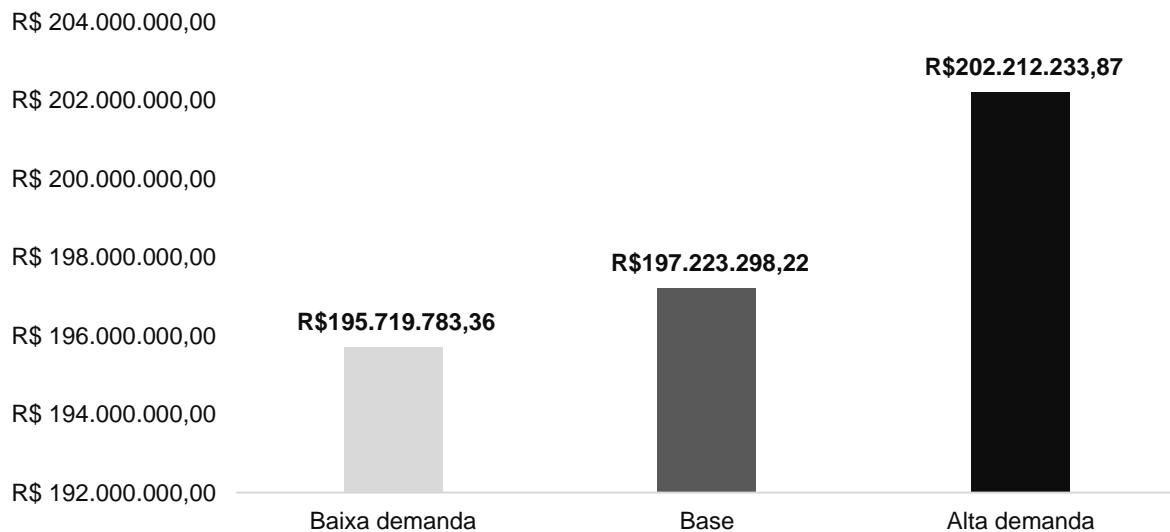
A realidade atual de inexistência de testagem de HTLV 1/2 gera um custo anual em teste de triagem de zero. Sendo assim, no cenário de referência, o custo anual e em 5 anos seria zero.

Dado que ainda não há uma recomendação universal de rastreamento de infecção de HTLV 1/2 no Brasil, e que dados de outros países têm demonstrado que a testagem sistemática de gestantes no pré-natal resulta em redução significativa da transmissão do HTLV 1/2, o que consequentemente evita problemas graves de saúde associados como é o caso da leucemia/linfoma de células T adultas e a mielopatia/paraparesia espástica tropical, torna-se relevante o olhar atento aos custos e benefícios da testagem (71, 74).

A análise de impacto orçamentário que considerou como taxa de incorporação da nova tecnologia pelo SUS, um cenário iniciando em 30% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 20% entre o segundo e quarto ano, atingindo 100% desta no 5º ano, demonstrou que, a estimativa para 2027, chegou a R\$ 57.095.787,42 no cenário ELISA + PCR.

Neste cenário, em que se considera para além da taxa de difusão da tecnologia pelo SUS, as situações de baixa, base (padrão médio) e alta demanda de prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos, é possível observar um incremento nos custos com o aumento da demanda, como mostra o Gráfico 1.

**Gráfico 1.** Impacto Orçamentário Incremental ELISA + PCR.



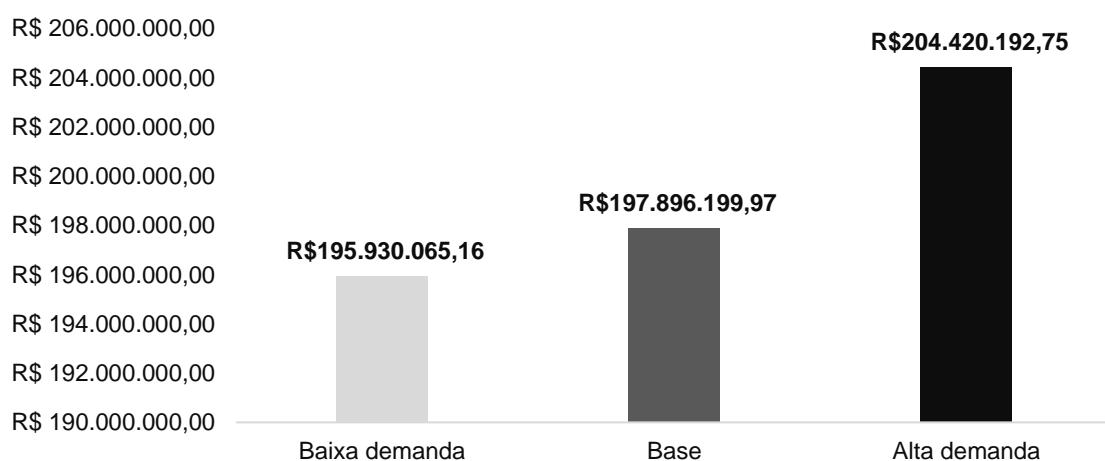
Fonte: Elaboração própria.

Para avaliar os custos totais conforme a demanda da população em estudo, considerou-se como sendo baixa demanda a prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes de 0,1%, para a demanda de referência foi utilizada a

média de prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 de 0,32% e, para o cenário de alta demanda, uma prevalência de 1,05% (73). Quando analisados os extremos, ou seja, a menor e a maior prevalência da doença, observa-se um incremento nos custos equivalente a R\$ 6.492.450,51 do cenário de baixa para o de alta demanda.

Analogamente, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório WB, sem considerar falsos positivos, é possível observar um incremento nos custos, comparativamente ao cenário de referência, como mostra o Gráfico 2.

**Gráfico 2.** Impacto Orçamentário Incremental ELISA + Western-Blot (WB).



Fonte: Elaboração própria.

Outra análise que pode ser útil é verificar o impacto orçamentário da triagem pré-natal e do teste complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1-2, por adesão do laboratório. Essa estimativa foi realizada, pois não se pode ter certeza antecipadamente de qual teste complementar/confirmatório, PCR ou WB, será preferível. Sendo assim, os percentuais de adesão foram variados em: 0%, 10%, 40%, 50%, 60%, 90% e 100%, como mostra a Tabela 3.

Considerando os casos de falso positivo, situação em que as amostras reagentes ou inconclusivas são submetidas a testes complementares para a definição do diagnóstico laboratorial, e a variação observada pelos estudos na prevalência da infecção por HTLV 1/2 (10,44,45,69,72), optou-se por avaliar o percentual de adesão do laboratório por um dos dois testes complementar/confirmatório, as diferentes prevalências (máxima e mínima) incluindo os casos de falso positivo. As Tabelas 4 e 5 evidenciam os resultados.

É possível notar que a maior especificidade (99,5%) do teste utilizado gera maior redução de custo financeiro total em todos os cenários estimados. Além disso, quanto maior a prevalência maior será o custo com os testes de triagem antenatal e complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1-2.

**Tabela 4.** Resultado por adesão do laboratório.

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Total
ELISA + 0% PCR + 100% WB	17.920.927,03	29.565.806,11	40.981.187,75	52.137.687,83	57.290.591,25	197.896.199,97
ELISA + 0% WB + 100% PCR	17.859.990,93	29.465.274,20	40.841.840,38	51.960.405,29	57.095.787,42	197.223.298,22
ELISA + 50% PCR + 50% WB	17.890.458,98	29.515.540,15	40.911.514,06	52.049.046,56	57.193.189,33	197.559.749,09
ELISA + 60% WB + 40% PCR	17.896.552,59	29.525.593,34	40.925.448,80	52.066.774,81	57.212.669,72	197.627.039,27
ELISA + 60% PCR + 40% WB	17.884.365,37	29.505.486,96	40.897.579,33	52.031.318,30	57.173.708,95	197.492.458,92
ELISA + 90% WB + 10% PCR	17.914.833,42	29.555.752,92	40.967.253,01	52.119.959,58	57.271.110,87	197.828.909,79
ELISA + 90% PCR + 10% WB	17.866.084,54	29.475.327,39	40.855.775,12	51.978.133,54	57.115.267,80	197.290.588,39

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 5.** Resultado por adesão do laboratório, prevalência mínima (0,1%) considerando falso positivo.

Cenário Alternativo Prevalência 0,1%	Especificidade	ELISA + 0% PCR + 100% WB	ELISA + 0% WB + 100% PCR	ELISA + 50% PCR + 50% WB	ELISA + 60% WB + 40% PCR	ELISA + 60% PCR + 40% WB	ELISA + 90% WB + 10% PCR	ELISA + 90% PCR + 10% WB
2023	0,92	39.480.881,97	34.347.015,29	36.913.948,63	37.427.335,30	36.400.561,96	38.967.495,30	34.860.401,96
	0,995	19.268.424,22	18.890.429,95	19.079.427,09	19.117.226,51	19.041.627,66	19.230.624,79	18.928.229,38
2024	0,92	50.907.473,73	45.785.372,97	48.346.423,35	48.858.633,43	47.834.213,28	50.395.263,66	46.297.583,05
	0,995	30.899.660,33	30.485.280,37	30.692.470,35	30.733.908,35	30.651.032,36	30.858.222,34	30.526.718,37
2025	0,92	62.110.975,42	56.999.913,32	59.555.444,37	60.066.550,58	59.044.338,16	61.599.869,21	57.511.019,53
	0,995	42.301.799,48	41.851.719,94	42.076.759,71	42.121.767,66	42.031.751,76	42.256.791,52	41.896.727,90
2026	0,92	73.045.947,72	67.949.074,62	70.497.511,17	71.007.198,48	69.987.823,86	72.536.260,41	68.458.761,93
	0,995	53.444.454,07	52.959.697,12	53.202.075,60	53.250.551,29	53.153.599,90	53.395.978,38	53.008.172,82
2027	0,92	77.967.801,14	72.907.771,45	75.437.786,29	75.943.789,26	74.931.783,33	77.461.798,17	73.413.774,42
	0,995	58.582.916,87	58.084.036,42	58.333.476,64	58.383.364,69	58.283.588,60	58.533.028,83	58.133.924,46

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 6.** Resultado por adesão do laboratório, prevalência máxima (1,05%) considerando falso positivo.

Cenário Alternativo Prevalência 1,05%	Especificidade	ELISA + 0% PCR + 100% WB	ELISA + 0% WB + 100% PCR	ELISA + 50% PCR + 50% WB	ELISA + 60% WB + 40% PCR	ELISA + 60% PCR + 40% WB	ELISA + 90% WB + 10% PCR	ELISA + 90% PCR + 10% WB
2023	0,92	39.275.857,37	34.190.231,78	36.733.044,57	37.241.607,13	36.224.482,02	38.767.294,81	34.698.794,34
	0,995	19.255.610,18	18.880.630,98	19.068.120,58	19.105.618,50	19.030.622,66	19.218.112,26	18.918.128,90
2024	0,92	50.704.524,94	45.630.176,84	48.167.350,89	48.674.785,70	47.659.916,08	50.197.090,13	46.137.611,65
	0,995	30.886.976,03	30.475.580,61	30.681.278,32	30.722.417,86	30.640.138,78	30.845.836,49	30.516.720,15
2025	0,92	61.910.041,51	56.846.257,97	59.378.149,74	59.884.528,09	58.871.771,38	61.403.663,15	57.352.636,32
	0,995	42.289.241,11	41.842.116,48	42.065.678,79	42.110.391,26	42.020.966,33	42.244.528,64	41.886.828,95
2026	0,92	72.847.120,43	67.797.030,22	70.322.075,32	70.827.084,34	69.817.066,30	72.342.111,41	68.302.039,24
	0,995	53.432.027,37	52.950.194,35	53.191.110,86	53.239.294,16	53.142.927,55	53.383.844,07	52.998.377,65
2027	0,92	77.771.171,02	72.757.407,24	75.264.289,13	75.765.665,50	74.762.912,75	77.269.794,64	73.258.783,61
	0,995	58.570.627,49	58.074.638,65	58.322.633,07	58.372.231,96	58.273.034,19	58.521.028,61	58.124.237,54

Fonte: Elaboração própria

## 9. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foram pesquisadas recomendações e demais aspectos sobre triagem de HTLV em gestantes nas principais agências de ATS do mundo como o NICE (Reino Unido), a SMC (Escócia), a BPS (Austrália) e a CADTH (Canadá), sem sucesso.

Não foram encontradas recomendações específicas sobre tal assunto em nenhuma delas, sendo as recomendações advindas destas agências o foco desta seção do relatório.

O que existem são recomendações de outros tipos de agências de saúde de alguns países, como o Japão, que recomenda a realização de testagem sorológica antenatal desde 1987, ou o Chile inclui a realização de testagem sorológica antenatal em todas as gestantes como uma das principais estratégias para prevenção e controle da infecção por HTLV. Já o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA não menciona a realização de testagem sorológica antenatal, o documento por estes publicado menciona apenas suspensão de amamentação e triagem em doadores de sangue.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos médicos utilizados no procedimento de detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) ½ em gestantes.

A busca foi realizada no dia 16/10/2023, utilizando-se as bases de dados Clinical Trials e Cortellis. Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores:

“Human T-Lymphotropic Virus 1 Infection” and “Pregnant Women”  
“Human T-Lymphotropic Virus 2 Infection” and “Pregnant Women”  
“Human T-lymphotropic Virus I & II” and “Pregnant Women”  
“HTLV-I Infections” and “Pregnant Women”  
“HTLV-II Infections” and “Pregnant Women”  
“Human T-lymphotropic Virus 1” and “Infection Pregnant Women”  
“Human T-lymphotropic Virus 2” and “Infection Pregnant Women”  
“Human T-lymphotropic Virus I & II” and “Infection Pregnant Women”  
“HTLV-I Infections” and “Infection Pregnant Women”  
“HTLV-II Infections” and “Infection Pregnant Women”  
“Human T-lymphotropic Virus 1”  
“Human T-lymphotropic Virus 2”  
“Human T-lymphotropic Virus I & II”

“HTLV-I Infections”

“HTLV-II Infections”

Filtros utilizados:

a- Clinical Trials

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed*;
- II. *Study Type: Interventional (Clinical Trials), Observational*;
- III. *Study Phase: Phase 3, 4 e de fase não aplicável*.

b- Cortellis

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed*;
- II. *Phase: Phase 3, 4 e de fase não aplicável*.

As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos utilizados em procedimentos de detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) ½ em gestantes.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos avaliados divergem quanto às taxas de transmissão vertical do HTLV e às possíveis vias de transmissão mãe-para-filho. Sete dos 8 estudos avaliados investigaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV (62, 55-60). Destes, 5 sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1-2 (17, 55-57, 60). Alguns autores sugerem, ainda, que o tempo de amamentação representa um fator de risco mais importante que a amamentação em si: Takahashi *et al.* (1991) (56) indicam que a amamentação que se estende após o desaparecimento do anticorpo anti-HTLV 1 materno, transferido em útero para o bebê, parece ser um importante fator de risco para a transmissão vertical de HTLV 1. Paiva *et al.* (2018) (62) também sugerem uma associação entre o tempo de amamentação e o aumento da transmissão vertical (<12 meses vs ≥12 meses). Os resultados de Wiktor *et al.* (1993) (57) mostraram taxas de transmissão numericamente superiores para bebês amamentados por mais de 6 meses em comparação com aqueles amamentados por 6 meses ou menos, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Apesar desses achados, em outros estudos, a associação entre a transmissão vertical do HTLV 1-2 e o aleitamento materno não foi evidenciada (58, 59). Esses achados sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal não pode ser descartada. Além disso, destaca-se que a maioria dos estudos avaliou pacientes com HTLV 1.

Entre os estudos incluídos, apenas 4 indicaram que foram adotadas medidas para prevenir a transmissão vertical do HTLV 1-2. Nestes 4 estudos, as participantes foram orientadas a não amamentar seus filhos (56, 58-60) e em 1/4 as participantes foram orientadas a realizar cesariana (60). Apesar da adoção de medidas profiláticas, em dois estudos (56, 59) houve descrição de casos de bebês amamentados.

Limitações importantes impedem conclusões robustas acerca do tema avaliado. Entre elas estão: (1) a inclusão de estudos sem comparador, devido à escassez de evidências; (2) em alguns estudos, foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações anteriores ou que os filhos tenham sido infectados por transmissão vertical; e (3) alguns estudos incluem pacientes adolescente e/ou adultos, o que também aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical entre as amostras.

A certeza de evidência, considerada *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos, também deve ser levada em consideração na interpretação desses resultados. Questões importantes permanecem em aberto, sejam elas: (1) são necessários estudos primários de avaliação de carga viral em leite materno nessas gestantes infectadas para HTLV para quantificar a possibilidade de transmissão vertical por essa via; (2) o tempo de amamentação que potencialmente confere risco de transmissão vertical precisa ser mais bem determinado; (3) o papel de outras formas de transmissão vertical, como complicações perinatais, precisa ser melhor compreendido.

Sobre a avaliação econômica, a análise empreendida não indica ganhos a partir da adoção da triagem para HTLV 1/2 em gestantes. O custo adicional é elevado, para uma efetividade comparada levemente inferior (diferença de apenas -0,0014). O valor de custo efetividade da tecnologia de 72.421,74/56,74, resultando em uma RCEI de R\$ - 47.952.617,71/QALY.

A análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do rastreamento da infecção pelo HTLV 1/2 e da indicação de exame complementar para todas as gestantes com exame de triagem reagente, no SUS, comparado a não realização de triagem, mostrou que a realidade atual consiste na inexistência de testagem de HTLV o que gera um custo anual em teste de triagem de zero.

Tendo em vista que a não identificação de indivíduos com HTLV gera custos com doenças graves como a ATL, entendeu-se ser relevante uma análise de impacto orçamentário que evidencie os custos da triagem pré-natal. Como resultados encontrou-se que, quando considerados os testes de triagem ELISA e o teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos houve um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.719.783,36 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.223.298,22 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 202.212.233,87 em um cenário de alta demanda. Assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório WB, sem considerar falsos positivos, observou-se um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.930.065,16 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.896.199,97 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 204.420.192,75 em um cenário de alta demanda.

Em relação à literatura, observa-se que os resultados deste parecer são similares àqueles obtidos no Reino Unido, publicação de 2019 de Malik e Taylor (75): este propôs uma análise de custo efetividade, na tentativa de com seus resultados oferecer um contraponto a uma decisão de 2017 adotada pelo Comitê Nacional de Triagem do Reino Unido que se posicionou contra a introdução da triagem pré-natal do HTLV-1 no país. Porém, os resultados do estudo de Malik e Taylor (75) indicaram que, a um custo de £ 3,58 por teste realizado, a triagem em gestantes para HTLV teria um ICER de £ 84.952/QALY para a ocorrência de ATL (adotando-se numa frequência de desenvolvimento desta complicações de 4% entre aqueles com HTLV), ou seja, um resultado em concordância com o deste parecer e indicando custos ainda maiores. O autor, neste artigo argumenta que ao invés da adoção da triagem universal se devesse considerar grupos específicos, sem, no entanto, apresentar dados e cálculos que indicassem a custo efetividade de estratégias focadas em subgrupos.

Cabe destacar que os resultados obtidos não negam a plausibilidade de ganhos em termos de saúde pública advindos da potencial redução na transmissão vertical dos vírus HTLV 1/2, seguida de uma potencial redução na ocorrência de doenças graves, como a ATL, ou a HAM. A avaliação empreendida diz respeito a aspectos de custo-efetividade e custo-utilidade da intervenção proposta. Por fim, é importante ressaltar que todas as metodologias de análise possuem limitações intrínsecas que devem ser sempre consideradas.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 16ª Reunião Extraordinária, realizada em 31 de outubro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestantes. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante é eficaz e segura, e sua implementação utilizaria recursos já disponíveis no SUS, considerando que os testes já estão disponíveis fora do programa de triagem pré-natal.

## 12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 16 ficou vigente no período entre 29/12/2023 e 17/01/2024. Foram recebidas 61 contribuições válidas pelo formulário para contribuições técnico científicas e 71 contribuições válidas pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições, exceto uma, (n=131; 99,3%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante no SUS. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes: a primeira contém questões sobre características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta. Trata-se de um formulário estruturado em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

- a) leitura de todas as contribuições,
- b) identificação e categorização das ideias centrais, e
- c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/reunoes-da-conitec/pautas-e-atas>). A consulta pública não adicionou elementos que alterassem o conteúdo deste relatório de recomendação.

## 11.1. Contribuições técnico-científicas

A maioria das contribuições (n=62; 98,4%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante no SUS. No entanto, duas dessas contribuições se referiam a outro tema e foram desconsideradas. Ademais, a Consulta recebeu três anexos no formulário técnico científico: um não se relacionava com HTLV-1 e foi descartado, um estudo econômico, e o terceiro anexo é um boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde sobre a prevalência da infecção por HTLV 1/2 no Brasil de dez/2020.

O segundo anexo é o artigo “Economic analysis of antenatal screening for human T-cell lymphotropic virus type 1 in Brazil: an open access cost-utility model” de Rosadas et al. (2022), citado no Relatório do grupo elaborador (69). O estudo avaliou a viabilidade econômica da triagem pré-natal para o HTLV-1 no Brasil e concluiu que é uma estratégia custo-efetiva. O modelo matemático desenvolvido pode ser utilizado por outros países e regiões para avaliar diferentes cenários relacionados à prevenção da transmissão do HTLV-1. As descobertas têm o potencial de impactar as políticas de saúde global relacionadas à prevenção da transmissão do HTLV-1. O estudo fornece evidências sobre a viabilidade econômica da triagem pré-natal e das intervenções pós-natais.

O boletim epidemiológico destaca que o HTLV-1 é transmitido por via sexual, sanguínea e de mãe para filho, podendo causar manifestações clínicas como mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) e leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL). No Brasil, a prevalência do HTLV-1 é mais elevada nas regiões Norte e Nordeste, com estudos em bancos de sangue revelando prevalências entre 0,03% a 0,48%. Além disso, grupos vulneráveis incluem usuários de drogas endovenosas, profissionais do sexo e receptores de transfusão sanguínea antes de 1993, destacando a importância da transmissão mãe/filho na disseminação do vírus.

### Perfil dos participantes

Todos os participantes eram classificados como pessoa física (n=63; 100%). A maioria das contribuições foi de mulheres cisgênero (n=45; 71,4%), pessoas autodeclaradas brancas (n=28; 44,4%) e que residem na região Nordeste do país (n=33; 52,4%). Entre os segmentos sociais que responderam ao formulário técnico-científico, os profissionais de saúde (n=34; 54%) correspondem à maior parte.

### Contribuições acerca das Evidências Clínicas

Dezessete (27%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando as altas taxas de transmissão vertical, a prevalência da doença e a importância do diagnóstico e prevenção da transmissão vertical.

*“Hino em 2011 mostrou a eficácia da implementação de medidas para diagnóstico e intervenções de profilaxia para prevenção da Transmissão vertical no Japão, diminuindo o risco de 65% para 2% de transmissão (Doi: 10.2183/pjab.87.152.). No Brasil estudos realizados em uma grande coorte de São Paulo relatam altas taxas de*

*transmissão vertical entre pessoas em acompanhamento regular no Hospital Emilio Ribas (Doi: 10.1038/s41598-018-25939-y.; Doi: 10.1093/infdis/jiad219.), reforçando a evidência.”*

*“Segundo uma pesquisa do Instituto Aggeu Magalhães de 2021, no mundo há cerca de 15 a 20 milhões de casos de HTLV e no Brasil esse número fica entre 800 mil a 2,5 milhões, e com uma grande incidência no Nordeste, onde Pernambuco e Bahia estão entre os estados com maior prevalência de pessoas infectadas.”*

#### **Contribuições acerca da Avaliação Econômica**

Doze (19%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando os benefícios econômicos da testagem pré-natal como forma de prevenção da contaminação por HTLV.

*“Estudo recente mostrou que a implementação da testagem no pré natal no Brasil é custo-efetiva (Doi: 10.1016/S2214-109X(23)00065-7.)”*

*“As ISTs já são consideradas um problema de Saúde Pública. Dessa forma, já há um gasto com elas. Então, o melhor seria voltar parte desses gastos para prevenção, como as testagens que evitam que a contaminação seja efetivada.”*

*“Com a implementação no sus, facilitará o diagnóstico precoce e também prevenção da transmissão vertical, tendo como resultado redução de custos com medicamentos e outros tratamentos.”*

#### **Contribuições acerca do Impacto Orçamentário**

Onze (17.4%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando o custo-benefício da triagem neonatal, com redução do tempo de internações.

*“O custo-benefício da implementação dos testes rápidos na consulta pré-natal será melhor do que os gastos com tratamento da doença em estágio avançado, quando diagnosticadas tardeamente”.*

*“Com o teste nas gestantes o estado gasta com a prevenção, mas por outro lado economizar no tratamento que são muito mais custoso para o sistema de saúde.”*

*“Os testes laboratoriais de detecção viral são continuamente aprimorados e uma forma de redução do custo final é a adaptação destes testes à demanda. Imunoensaios hoje, são os maiores aliados da área médica. Certamente os custos podem ser absorvidos na gestão precisa e correta das verbas destinadas aos programas do SUS, além de estimular a capacidade das empresas nacionais na produção dos insumos técnicos para a realização dos exames minimizando o custo de importação.”*

#### **Contribuições além dos aspectos citados**

Doze (19%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando a alta prevalência, a importância da prevenção e a existência de um grupo de cooperação técnica interestadual:

*“Registro que existe um grupo de cooperação técnica interestadual para a implantação e implementação da linha de cuidado de prevenção à transmissão vertical, composto por profissionais e gestores de saúde dos Estados da Bahia, Paraíba e Rio Grande do Norte. Esta é uma iniciativa conjunta e autônoma que visa superar os desafios para inserir uma linha de cuidado de prevenção à transmissão vertical do HTLV dentro de uma Rede de Atenção à Saúde já estabelecida, em diferentes espaços geográficos e com governanças distintas.”*

*“O estado da Bahia possui taxas altas de pessoas vivendo como HTLV, resultando em baixa assistência e difíceis diagnósticos. Os fluxos propostos e os testes complementares diagnósticos precisam ser amplamente divulgados, e os testes acessíveis pelos profissionais de saúde para garantir o diagnóstico e assistências seguras e eficazes, buscando a diminuição das taxas e números dessa infecção por vezes negligenciada.”*

## 11.2. Contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema

### 11.2.1 Método de análise de dados qualitativos

Para a análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 67/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática. A análise foi desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### 11.2.2 Análise

A Consulta Pública nº 67/2023 recebeu 73 contribuições, mas apenas 71 foram consideradas válidas, uma vez que o conteúdo das outras duas se referiam aos temas de outras consultas públicas vigentes no período. Ademais, a Consulta recebeu cinco anexos, três deles foram de pessoas que não responderam ao formulário, sendo desconsiderados na análise; um, por ser tratar de estudo econômico, teve a sua pertinência avaliada para a análise das contribuições técnico-científicas e outro trata-se de uma carta aberta à Conitec assinada por 1.528 membros da sociedade civil. Este último teve o conteúdo incorporado à análise das contribuições de experiência ou opinião.

A maioria das contribuições foi de mulheres cisgênero (n=58), pessoas autodeclaradas brancas (n=44), com a faixa etária de 25 a 39 anos (n=36) e que residem na região Sudeste do país (n=31). Entre os segmentos sociais que responderam ao formulário de experiência ou opinião, os profissionais de saúde (n=46) correspondem à maior parte.

**Tabela 7.** Caracterização dos respondentes de formulário de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 67/2023

Variáveis	número	%
<b>Identidade de gênero</b>		
Homem cisgênero	13	18
Homem transgênero	0	0
Mulher cisgênero	58	82
Mulher transgênero	0	0

Não-binária	0	0
Intersexo	0	0
Outro	0	0
<b>Cor ou etnia</b>		
Amarelo	2	3
Branco	44	62
Indígena	0	0
Pardo	19	27
Preto	6	8
<b>Faixa etária</b>		
Menor 18	0	0
18 a 24	8	11
25 a 39	36	51
40 a 59	15	21
60 ou mais	12	17
<b>Regiões Brasileiras</b>		
Norte	4	6
Nordeste	20	28
Sul	8	11
Sudeste	31	44
Centro-oeste	8	11
<b>Tipo de contribuição</b>		
Organização da Sociedade Civil	3	4,2
Paciente	9	12,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2	2,8
Profissional de saúde	46	64,7
Interessado no tema	11	15,4
Empresa	0	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 67/2023, Conitec.

Todos os respondentes foram favoráveis à incorporação, ao SUS, da detecção pré-natal de infecção pelo vírus HTLV 1/2 em gestantes. Foram apresentados como principais argumentos os seguintes aspectos: 1) relevância de promover a prevenção do vírus, reduzindo a sua transmissão e o desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV (leucemia/linfoma de células T do adulto, dermatite, mielopatia/paraparesia espástica tropical, doenças neurológicas e doenças inflamatórias crônicas); 2) garantia do diagnóstico precoce, que possibilita o tratamento, especialmente a não realização do aleitamento materno; 3) tratar-se de um direito à saúde; 4) necessidade de qualificar o pré-natal no SUS e 5) prevalência da doença no país (Quadro 13). Além dos elementos apontados, foi mencionado o fato de algumas unidades

federativas já terem implementado a tecnologia, a eficácia da testagem de detecção, a consonância com a agenda internacional de saúde e a possibilidade de diminuir iniquidades em saúde.

**Quadro 13.** Comentários de experiência ou opinião relacionados à incorporação das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023

Códigos	Trechos ilustrativos
Prevenção	<p>Transmissão</p> <p>“Importante que todas as gestantes tenham acesso ao teste durante o pré-natal para ter o tratamento e acompanhamento devido, uma vez que uma das formas de transmissão é a vertical” (Interessado no tema)</p> <p>“A principal via de transmissão do HTLV é a vertical e amamentação, logo, incorporar a testagem ao pré-natal do SUS é imprescindível para evitar a contaminação de mais indivíduos no nosso país. Sabemos que os portadores de HTLV podem ter doenças neurológicas crônicas ou leucemias e linfomas, portanto, a importância da prevenção é indiscutível” (Profissional de saúde)</p> <p>“A testagem sistemática de gestantes para HTLV-1 é imprescindível para atingir a meta proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil: eliminação da transmissão vertical do HTLV-1 como um problema de saúde pública até 2030. Esta meta foi definida como um dos objetivos do Comitê Interministerial de Eliminação de Doenças Determinadas Socialmente (CIEDDS)” (Anexo – Carta aberta à Conitec)</p>
	<p>Doenças associadas</p> <p>“Tendo em vista a relação desse vírus com a oncogênese e com o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas é de extrema importância que ele seja rastreado durante o pré-natal para que o ciclo de transmissão vertical seja interrompido” (Profissional de saúde)</p> <p>“A triagem na gestação irá bloquear essa via de transmissão do htlv que é um vírus que está relacionado ao desenvolvimento de doenças graves, incluindo a paraplegia espática tropical e a leucemia/linfoma de células T do adulto” (Profissional de saúde)</p> <p>“A infecção pelo HTLV-1 causa a leucemia/linfoma de células T do adulto de elevada mortalidade, mielopatias debilitantes na fase produtiva de vida, maior susceptibilidade a doenças infecciosas, a exemplo da tuberculose, além de inúmeras manifestações reumatológicas, dermatológicas e psicológicas, aumentando a mortalidade global e impactando negativamente na qualidade de vida e na condição socioeconômica das pessoas vivendo com este vírus. A transmissão vertical do HTLV-1 aumenta o risco de desenvolver as doenças associadas ao HTLV-1, com destaque para a leucemia/linfoma, a dermatite infecciosa e a mielopatia associada ao HTLV, atingindo vários membros de uma mesma família” (Anexo – Carta aberta à Conitec)</p>
Diagnóstico	<p>Tratamento adequado</p> <p>“O diagnóstico do HTLV contribui para a diminuição da disseminação do vírus. Gestantes que tem o diagnóstico não amamentam e protegem seus filhos” (Paciente)</p> <p>“O diagnóstico das gestantes pode prevenir a transmissão vertical do HTLV-1 e as doenças associadas a este vírus, a exemplo da mielopatia, leucemia entre outras” (Profissional de saúde)</p> <p>“Descobri o HTLV na minha gestação pois eu tenho plano de saúde e tive acesso ao exame. Com isso pude suspender a amamentação para não transmitir a doença para o meu bebê” (Paciente)</p> <p>“Muitas pacientes vivendo com o vírus não sabiam a forma de transmissão e muitas vezes o diagnóstico foi tardio, impossibilitando um manejo correto a fim de evitar a transmissão vertical” (Profissional de saúde)</p>
	<p>Direito à saúde</p> <p>“É de extrema importância a incorporação de todos os tipos de medicamentos ao SUS para melhor atendimento à sociedade” (Profissional de saúde)</p>

	<p>“Sou totalmente a favor da testagem do HTLV no pré-natal, pois toda minha família tem HTLV, meu irmão morreu por conta do vírus, eu tenho HAM/TSP, já sofremos muito por conta do HTLV e tudo isso poderia ser evitado se esse teste estivesse disponível no SUS. Luto para que ninguém mais se contamine com o HTLV porque sei o quanto terrível é viver com infinitas limitações físicas e psicológicas” (Paciente)</p>
<b>Qualificação do pré-natal no SUS</b>	<p>“Realizar um pré-natal qualificado” (Interessado no tema)</p> <p>“Muitas pacientes são positivas para HTLV e não sabem” (Profissional de saúde)</p> <p>“Eu participei de um curso há aproximadamente 15 anos sobre HTLV e desde então solicito para os pacientes que atendo. Já identifiquei vários casos na minha unidade, inclusive gestantes que fiz o pré-natal. É mais que urgente a incorporação desse exame a rotina” (Profissional de saúde)</p>
<b>Prevalência</b>	<p>“O Brasil é um dos países com maior prevalência da infecção pelo HTLV no mundo, doença que leva a comorbidades associadas ao vírus e pode sobrecarregar cada vez mais o sistema de saúde. Devido a isso, a incorporação do exame para detecção pré-natal da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes pode ajudar a reduzir a incidência de casos, controlando a disseminação da infecção” (Profissional de saúde)</p>

Fonte: Consulta Pública nº 67/2023, Conitec.

Entre os 71 respondentes, 38 declararam possuir experiência com as tecnologias avaliadas, sendo a maior parte como profissional de saúde (n=27), seguido por pacientes (n=10) e cuidador ou responsável (n=1). Os efeitos positivos ou facilidades com as tecnologias avaliadas (Quadro 14) foram semelhantes aos argumentos enfatizados anteriormente. Sobressaiu a necessidade de diagnosticar os pacientes para garantir uma intervenção adequada, como a inibição do aleitamento materno e a possibilidade de suporte biopsicossocial. De forma associada ao diagnóstico, os participantes relataram a possibilidade de prevenção, contendo a transmissão e o desenvolvimento de doenças associadas ao vírus.

**Quadro 14.** Contribuições acerca dos efeitos positivos ou facilidades das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023 dos respondentes de formulário de experiência ou opinião

<b>Códigos</b>		<b>Trechos ilustrativos</b>
<b>Diagnóstico</b>	Tratamento adequado	<p>“Através dele foi possível orientar a gestante a como evitar a transmissão para seu filho e acalmar uma família preocupada com seu futuro” (Profissional de saúde)</p> <p>“Poder intervir precocemente com tratamento/orientações e prevenção de complicações” (Profissional de saúde)</p> <p>“Não amamentei meu filho graças ao diagnóstico precoce” (Paciente)</p>
	Informação	<p>“Diagnóstico devido propiciando informação correta ao paciente e prevenção” (Profissional de saúde)</p> <p>“Nossa experiência nos mostra que o diagnóstico precoce e a informação sobre o vírus e forma de transmissão têm impacto positivo na redução da transmissão e disseminação do vírus” (Profissional de saúde)</p>
<b>Prevenção</b>	Transmissão	<p>“Medida preventiva de não amamentação das mães soropositivas, evitando assim a transmissibilidade para próximas gerações” (Profissional de saúde)</p> <p>“Minha irmã vive com HTLV e foi testada no pré-natal e esse foi o fator determinante para meu sobrinho hoje estar livre do HTLV. Saber que conseguimos barrar a transmissão do vírus e que meu sobrinho não vai passar pelos problemas que o HTLV</p>

		<p>pode causar, é saber que ele é saudável é algo essencial para vivermos bem" (Paciente)</p> <p>"Evitei a contaminação no parto e a contaminação vertical qual meu BB não pegou o htlv" (Paciente)</p>
--	--	---

Fonte: Consulta Pública nº 67/2023, Conitec.

Em relação aos efeitos negativos ou dificuldades (Quadro 15), foi mencionado a ausência de informação nas unidades de saúde e desconhecimento dos profissionais de saúde acerca do vírus, a dificuldade de acesso ao teste, a necessidade de inibir a lactação, o tempo longo de espera pelo resultado e o ônus financeiro aos municípios.

**Quadro 15.** Contribuições de experiência ou opinião acerca dos efeitos negativos ou dificuldades das tecnologias avaliadas na Consulta Pública nº 67/2023

Códigos	Trechos ilustrativos
<b>Desconhecimento</b>	<p>"A falta de instrução da unidade que saúde" (Paciente)</p> <p>"A falta de conhecimento de profissionais de saúde quanto ao HTLV" (Profissional de saúde)</p>
<b>Dificuldade de acesso</b>	<p>"Não ser disponível pelo sus" (Interessado no tema)</p> <p>"Muitas gestantes optam por fazer pré-natal na rede privada devido à escassez de exames solicitados no sus" (Interessado no tema)</p>
<b>Inibição da lactação</b>	"As mães sofrem por não amamentar, porém entendem que pode colocar em risco a vida do filho ao amamentar" (Profissional de saúde)
<b>Tempo do resultado</b>	"Longa espera pelo resultado" (Profissional de saúde)
<b>Ônus aos municípios</b>	"O rastreio sorológico é oneroso para os municípios, responsáveis por prover os exames laboratoriais de rotina no pré-natal" (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 67/2023, Conitec.

Por fim, em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes mencionaram o uso de testes rápidos para detecção do HTLV. Acerca da tecnologia, foi citado apenas, como aspecto positivo, o fato de o procedimento ser menos invasivo. Outras tecnologias foram citadas, especialmente medicamentos relacionados às doenças com desenvolvimento associado ao HTLV, como zidovudina, interferon alfa, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e etoposídeo, metilprednisolona e toxina botulínica.

## 13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 126ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes. Após os esclarecimentos feitos pelo

demandante e pelo especialista, e da apresentação das contribuições de consulta pública, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante no SUS apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 877/2024.

## 14. DECISÃO

PORTRARIA SECTICS/MS Nº 13, DE 3 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes.

Ref.: 25000.081124/2022-22.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## REFERÊNCIAS

1. Rosadas C, Malik B, Taylor GP, Puccioni-Sohler M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Nov 12;12(11):e0006913.

2. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980 Dez;77(12):7415–9.
3. Bohiltea R, Turcan N, Berceanu C, Munteanu O, Georgescu T, Ducu I, et al. Implications of human T lymphotropic virus in pregnancy: A case report and a review of the diagnostic criteria and management proposal. *Exp Ther Med*. 2020 Nov 26;21(1):82.
4. Watanabe. HTLV-1-associated diseases. *Int J Hematol*. 1997;66(3):257–78.
5. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2012;3(378).
6. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3(388).
7. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev*. 2004;6(3):144–54.
8. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Ishak M de OG. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003 Ago;19(4):901–14.
9. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Neto A, Muniz A, Carvalho NB, Orge G, Santos S, Glesby MJ, Carvalho EM. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 1;61(1):49–56.
10. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary Prevention of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:S199–203.
11. Takezaki T, Tajima K, Ito M, Ito S, Kinoshita K, Tachibana K, et al. Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia*. 1997 Abr 11;Supplement 3:60–2.
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (WHO). Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses. 1st ed. Vol. 67. Lyon : International Agency for Research on Cancer; 1996.
13. Carles G, Tortevoye P, Tuppin P, Ureta-Vidal A, Peneau C, el Guindi W, et al. Infection par le rétrovirus HTLV-1 et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Jan;33(1):14–20.
14. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, et al. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. *Front Microbiol*. 2020 Abr 9;11.
15. Katamine S, Kinoshita K, Doi H, Ishimaru T, Kurokawa K, Tsuji Y, et al. Intervention for 10 years on milk-borne transmission of htlv-i in an endemic area, Nagasaki, Japan. [Internet]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 1999;20(4). Disponível em: [https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/1999/04010/INTERVENTION\\_FOR\\_10\\_YEARS\\_ON\\_MILK\\_BORNE.101.aspx](https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/1999/04010/INTERVENTION_FOR_10_YEARS_ON_MILK_BORNE.101.aspx). Acesso em 12 jan 2023.
16. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, Barnett M, Palmer P, Medeiros D, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1(1):37–44.
17. Nightingale S, Orton D, Ratcliffe D, Skidmore S, Tosswill J, Desselberger U. Antenatal survey for the seroprevalence of HTLV-1 infections in the West Midlands, England. *Epidemiol Infect*. 1993 Abr 19;110(2):379–87.
18. The HTLV European Research Network. Seroepidemiology of the Human T-Cell Leukaemia/Lymphoma Viruses in Europe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996 Set;68–77.
19. Otigbah C, Kelly A, Aitken C, Norman J, Jeffries D, Erskine KJ. Is HTLV-1 status another antenatal screening test that we need? *BJOG*. 1997 Fev;104(2):258–60.
20. Hanchard B. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Jamaica: 1986–1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:S20–5.
21. Ades AE, Parker S, Walker J, Edginton M, Taylor GP, Weber JN. Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. *BMJ*. 2000 Jun 3;320(7248):1497–501.
22. Machuca A, Tuset C, Soriano V, Caballero E, Aguilera A, Ortiz de Lejarazu R, et al. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. *Sex Transm Infect*. 2000 Out;76(5):366–70.
23. Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, Pauli G, del Mistro A, Machuca A, et al. The Seroepidemiology of Human T-Lymphotropic Viruses. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005 Jan;38(1):104–9.
24. Fox JM, Mutualima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, et al. Seroprevalence of *HTLV-1* and *HTLV-2* amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of *HTLV* seroprevalence in Africa. *Trop Med Int Health*. 2016 Mar 3;21(3):312–24.
25. Santos JI dos, Lopes MA de A, Deliège-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995 Ago;37(4):343–8.
26. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LCJ, et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001 Abr;26(5):490–4.
27. Medeiros ACM, Vidal LRR, von Linsingen R, Ferin AN, Bessani Strapasson T, de Almeida SM, et al. Confirmatory molecular method for HTLV-1/2 infection in high-risk pregnant women. *J Med Virol*. 2018 Mai 30;90(5):998–1001.

28. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM dos, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RC de M. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Jul 26;45(4):453–6.
29. Moura AA, Mello MJG de, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *International Journal of Infectious Diseases.* 2015 Out;39:10–5.
30. 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 Nov;18(6):618–24.
31. de Fátima Castro Mendes M, de Ribamar Oliveira Lima J, de Oliveira de Melo B, de Maria Fernandes da Silva Pinto C, Maia HS, Ferro TAF, et al. Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2020 Jun 28;51(2):637–45.
32. Souza VG de, Martins ML, Carneiro-Proietti AB de F, Januário JN, Ladeira RVP, Silva CMS, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Abr;45(2):159–62.
33. Broutet N, de Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sa HL, Simon F. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS.* 1996 Ago 1;7(5):365–9.
34. Dal Fabbro MMFJ, Cunha RV da, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GMB de, et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Abr;41(2):148–51.
35. Figueiró-Filho EA, Senefonte FR de A, Lopes AHA, Moraes OO de, Souza Júnior VG, Maia TL, et al. Freqüência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Abr;40(2):181–7.
36. Oliveira SR de, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2006 Ago;28(8).
37. Monteiro DLM, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NCP, Teixeira SAM, Villela LHC, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Women Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Set 4;8(9):e3146.
38. 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 Fev;37(1):28–32.
39. Machado Filho AC, Sardinha JFJ, Ponte RL, Costa EP da, Eartinez-Espinosa FE. Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010 Abr;32(4):176–83.
40. Lima LHM de, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009 Mar;25(3):668–76.
41. Costa GB, de Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MR da S, et al. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Infect Dev Ctries.* 2018 Ago 31;12(08):657–65.
42. Guerra AB, Siravenha LQ, Laurentino RV, Feitosa RNM, Azevedo VN, Vallinoto ACR, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Dez 16;18(1):169.
43. Barmpas DBS, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha J de C, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Jun 10;13(6):e0007404.
44. Vieira BA, Bidinotto AB, Dartora WJ, Pedrotti LG, de Oliveira VM, Wendland EM. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jul 28;11(1):15367.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 54, de 18 de julho de 2016. Aprova o Protocolo de Uso da Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associação ao Vírus HTLV- 1. *Diário Oficial da União.* Brasília; 2016.
46. Friedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease associations, diagnosis, and treatment. [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13.2022](https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13.2022).
47. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP. *Neurol Clin Pract.* 2020 Mar 13;11(1):10.1212/CPJ.0000000000000832.
48. Kira J, Fujihara K, Itoyama Y, Goto I, Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci.* 1991 Nov;106(1):41–9.

49. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. *Arch Neurol.* 2006 Nov 1;63(11):1560.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília: 2021.
51. Brasil. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
52. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2018 Dez;56(12).
53. Jacob F, Santos-Fortuna E, Caterine-Araujo A. Algoritmo de testes sorológicos de triagem para infecção por HTLV-1/2 usado no Instituto Adolfo Lutz Algorithm of HTLV-1/2 serological screening tests employed by Instituto Adolfo Lutz. *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA).* 2008 Jan;5(49):12–8.
54. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, Ishimaru T, Miyamoto T, Hino S. The Prevalence of Human T-Cell lymphotropic Virus Type 1 in Pregnant Women and Their Newborns. *Pediatrics.* 1990 Jun;86(1):11–7.
55. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer.* 1991 Nov 11;49(5):673–7.
56. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, Palker TJ, Champegnie E, Ramlal A, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988).* 1993 Out 6;6(10):1162–7.
57. van Dyke RB, Heneine W, Perrin ME, Rudolph D, Starszak E, Woods T, et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. *J Pediatr.* 1995 Dez;127(6):924–8.
58. Dal Fabbro MMFJ. Infecção pelo HTLV 1-2 em gestantes de Mato Grosso do Sul / HTLV 1-2 infection in pregnant women from Mato Grosso do Sul. Rio de Janeiro. Tese (Doutorado em Medicina Tropical). Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
59. Lopes MSSN, Santos ACS, Carneiro-Proietti ABF, Group IHR, Colares LG, Ribeiro MA, et al. Follow-up of HTLV-1 Infected Pregnant Women and Analyses of Vertical and Sexual Viral Transmission in Their Familiar Groups. 14th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Retroviruses. Salvador; 2009. p. A5.
60. Hamedi A, Akhlaghi F, Meshkat Z, Sezavar M, Noman H, Meshkat M. The Prevalence of Human T-Cell lymphotropic Virus Type 1 in Pregnant Women and Their Newborns. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012 Nov 14;2012:1–5.
61. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz O do C, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep.* 2018 Mai 17;8(1):7742.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Taxa Bruta de Natalidade. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>
64. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): População Total Residente. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>
65. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Expectativa de vida dos brasileiros. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29505-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-3-meses-e-chega-a-76-6-anos-em-2019>
66. Matos P, Marcondes S, Sonsim G, Carvalho V, Santos A, Sousa A, et al. Leucemia/Linfoma De Células T Do Adulto: Relato De Caso. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:S74–5.
67. Rosadas C, Assone T, Yamashita M, Adonis A, Puccioni-Sohler M, Santos M, et al. Health state utility values in people living with htlv-1 and in patients with ham/tsp: The impact of a neglected disease on the quality of life. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14: 1–14.
68. Brasil. Ministério da Saúde. Área de Controle de Medicamentos e Insumos. Brasília: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS). Brasília: 2022.
69. Rosadas, C; Senna, K; da Costa, M; Assone, T; Casseb, J; Nukui, Y; Cook, L; Mariano, L; Castro, BG; Grassi, MFR; de Oliveira, ACP; Caterino-de-Araujo, A; Malik, BGP. Economic analysis of HTLV-1 antenatal screening in Brazil: An open access cost-utility model to be applied globally. 2022.

70. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº. 1/2022, de janeiro de 2022. Dispõe sobre as recomendações do uso de dolutegravir em gestantes independentemente da idade gestacional e mulheres vivendo com HIV em idade fértil, com intenção de engravidar. Brasília; 2022.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: 2012.
72. Rosadas C, Caterino-De-araujo A, Taylor GP. Specificity of htlv screening tests and its impact on health care program costs: The perspective of antenatal screening in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54: 2–5.
73. Yonemoto N, Suzuki S, Sekizawa A, Hoshi S, Sagara Y, Itabashi K. Implementation of nationwide screening of pregnant women for HTLV-1 infection in Japan: analysis of a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1196.
74. Malik B, Taylor GP. Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2019;184: 1040–1043.

## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico-Científico

#### **Detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências acerca dos efeitos (benefícios e riscos) da detecção da infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes, por triagem pré-natal, em comparação a não detecção. Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante reduz a taxa de transmissão vertical e reduz as complicações para aqueles nos quais a doença é detectada em comparação a não realização da detecção no período pré-natal?

**População beneficiada:** gestantes acompanhadas no pré-natal do SUS.

**Tecnologia:** detecção pré-natal da Infecção pelo HTLV 1/2.

**Comparador:** ausência de detecção pré-natal.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** foram encontradas 1.182 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) e PROSPERO, em uma busca realizada em 15 de setembro de 2022. A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas em duas etapas (título/resumo e texto completo), por dois revisores treinados e de forma independente. Foram incluídos 8 estudos observacionais nesta síntese de evidências.

**Síntese das evidências:** Os estudos avaliados divergem quanto às taxas de transmissão vertical do HTLV e às possíveis vias de transmissão mãe-para-filho. Dos 7 estudos que investigaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV, 5 sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1/2. Três estudos sugerem, ainda, que o tempo de amamentação representa um fator de risco mais importante que a amamentação em si. Apesar desses achados, em 2 estudos a associação entre a transmissão vertical do HTLV 1/2 e o aleitamento materno não foi evidenciada. Esses achados sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal não pode ser descartada. Entre os estudos incluídos, apenas 4 indicaram que foram adotadas medidas para prevenir a transmissão vertical do HTLV 1/2. Apesar da adoção de medidas profiláticas, 2 estudos descreveram casos de bebês amamentados. A certeza no corpo de evidências foi considerada muito baixa.

#### Qualidade da evidência (GRADE):

Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal.       Alta       Moderada       Baixa       Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) é avaliar, através de evidências científicas, se a detecção pré-natal da Infecção pelo HTLV 1/2 é custo-efetiva e eficaz na redução da taxa de transmissão vertical e na redução incidência de complicações para os recém-nascidos nos quais a mãe tem a condição detectada no período pré-natal, em comparação com a não detecção no período pré-natal.

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O PTC é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em: (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real, enquanto eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (1). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) (2).

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Os vírus T-linfotrópicos humanos (HTLV)-1 e HTLV-2 foram os primeiros retrovírus humanos oncovírgenos identificados, tendo sido descritos no início dos anos 80 (3) e sendo até hoje considerados os vírus mais oncovírgenos já descritos (4). Eles têm um forte tropismo por linfócitos T e são transmitidos principalmente por infecção célula-célula (5, 6). Após entrar na célula, o genoma de RNA do HTLV-1 é transcrito reversamente, gerando um DNA produto que se integra de forma não aleatória no genoma do hospedeiro. Seguindo-se à integração, a replicação viral pode ocorrer de duas maneiras: a) reexpressão do pró-vírus integrado, formando um novo virion intracelular (este processo também é chamado

de replicação "infecciosa"); ou, b) o pró-vírus integrado se replica a cada divisão celular mitótica da célula do hospedeiro. Isso resulta em uma baixa taxa de replicação viral, dado que a replicação mitótica é conduzida pelo hospedeiro e não pela polimerase viral (5, 6).

A infecção por HTLV-1 está associada a uma variedade de doenças humanas, não apenas doenças neoplásicas, mas também a doenças inflamatórias não neoplásicas (6,7). Dentre estas últimas se inclui a Mielopatia Associada ao HTLV-1/ Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), a uveíte pelo HTLV-1 (HU) e outras doenças com associações não tão bem estabelecidas, como artropatia, pneumopatia, dermatite, exocrinopatia e miosite. A HAM e a HU caracterizam-se por infiltração de linfócitos infectados pelo HTLV-1 e produção desregulada de citocinas (6,7). A neoplasia characteristicamente associada ao HTLV é a Leucemia/Linfoma Associada ao Vírus HTLV-1(ATL) (6,7), altamente agressiva e definida como resultado de uma proliferação clonal neoplásico de células T infectadas por HTLV-1. Apresenta, ainda, características clínicas únicas, incluindo hipercalcemia e infiltração grave de células leucêmicas em órgãos. As doenças ATL e HAM são potencialmente (e com frequência) fatais, porém uma característica é que ambas não costumam acontecer em concomitância em um mesmo indivíduo (7).

Foram identificados quatro subtipos principais (genótipos) do HTLV-1, a distribuição destes depende mais da geografia do que da doença causada. A interação entre células infectadas pelo HTLV-1 e diferentes tipos de células no hospedeiro parece ser um dos mecanismos básicos subjacentes ao desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1. Essa interação pode desempenhar um papel importante na determinação da tumorigenicidade e na formação das características clínicas da doença (7, 8). O aumento da carga de provírus encontrado em pacientes com HAM e HU resulta da expansão clonal das células T infectadas pelo HTLV-1, que tem sido implicada na patogênese de doenças associadas ao HTLV-1. Os mecanismos reguladores do crescimento clonal permanecem desconhecidos (6, 7).

As principais formas de transmissão são a relação sexual desprotegida, a transmissão vertical, a amamentação e a exposição direta a sangue ou tecidos infectados. Independentemente da região do mundo, a soroprevalência aumenta com a idade, particularmente nas mulheres, tendo em vista a facilidade da transmissão sexual masculino-feminino (9, 10). A identificação de mães infectadas antes do parto é um passo essencial para uma potencial prevenção ou redução da transmissão vertical dos vírus (4).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (11), há um risco estimado em 20% de transmissão pela amamentação e a estratégia de abster-se de amamentar ou limitar a duração da amamentação pode reduzir o risco de transmissão de mãe para filho. De acordo com diversos estudos japoneses as taxas de transmissão de mãe para filho seriam de 2,7% em bebês alimentados com fórmula, 5% com três meses de amamentação e até 20% com amamentação prolongada (12, 13).

O HTLV-1 adquirido verticalmente causa ATL em 1 a 5% das crianças infectadas (14, 15). Estudo francês (15) mostrou ainda que a taxa de transmissão de mãe para filho depende significativamente do título de anticorpos na mãe, variando de 1,2% no caso de títulos menores ou iguais a 1/320, a 18,1% para títulos de anticorpos maternos iguais ou superiores a 1/1280. Este mesmo estudo encontrou uma taxa de contaminação em crianças amamentadas de 10,6%

(IC95% 6,1-15) versus 0% naquelas que receberam fórmulas artificiais (o tempo de amamentação não foi especificado) (15).

Em relação às taxas brasileiras de transmissão vertical de HTLV, Rosadas *et al.* (16) estimaram que, considerando tanto o padrão de amamentação como a prevalência do HTLV-1 em cada região do Brasil, haveria anualmente cerca de 3.024 novos casos de HTLV-1 infecção devida à transmissão vertical; destes, 2.610 seriam potencialmente evitáveis através da alimentação infantil com fórmula (sem amamentação com leite materno). Adicionalmente, dessas 3.024 transmissões potencialmente resultariam em de 120 a 604 casos de ATL e de 8 a 272 casos de HAM.

Ainda sobre este aspecto, também de 2018, Paiva *et al.* (17) acompanharam 192 mães com infecção pelo HTLV-1 (idade média de 41 anos), com 499 filhos expostos, 288 (57,7%) dos quais foram testados para HTLV-1. Entre as duplas mãe/filho testadas, 41 (14,2%) eram HTLV-1 positivas, destacando que sete dos 134 agregados familiares concentravam 48,8% dos casos positivos. Alta carga viral materna ( $\geq 100$  cópias/104 PBMC) e amamentação além de 12 meses foram independentemente associadas à transmissão vertical da infecção por HTLV-1.

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 1):

**Pergunta:** a detecção pré-natal para HTLV 1/2 em gestante reduz a taxa de transmissão vertical e reduz as complicações para aqueles nos quais a doença é detectada em comparação a não realização da detecção no período pré-natal?

Quadro 1. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “Outcomes” [desfechos]).

População	Gestantes acompanhadas no pré-natal do SUS.
Intervenção (tecnologia)	Detecção pré-natal da Infecção pelo HTLV 1/2.
Comparador	Ausência detecção pré-natal.
Desfechos (outcomes)	<b>Desfechos primários</b> 1 - Taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal <b>Desfechos secundários</b> 2 - Incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1/2 nos filhos de mães com detecção pré-natal.
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos controlados e estudos observacionais com $n$ igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador).

## 5.1 População

### Definição

A população de interesse deste PTC são as gestantes acompanhadas pelo SUS.

### Aspectos epidemiológicos

A infecção pelo HTLV 1/2 tem distribuição mundial, com estimativa de até 15 a 20 milhões de pessoas afetadas (11). Sua prevalência muda substancialmente de acordo com a área geográfica, origem étnica e social e em grupos de risco específicos (9, 11, 18–23). O HTLV-1 é altamente prevalente na África Subsaariana, sudoeste do Japão, América Central e do Sul e em partes do Oriente Médio e Melanésia (11, 18, 23). Já o HTLV-2 é endêmico em várias populações nativas americanas e tribos de pigmeus na África Central e também prospera em usuários de drogas intravenosas em todo o mundo, muitas vezes em co-infecção com HIV (11, 18).

No Brasil há inúmeros estudos avaliando a prevalência de gestantes infectadas pelos HTLV-1/2 (24–39), sendo as taxas apresentadas nos diferentes estudos variando de 0% (36) a 1,7% (37). Revisão sistemática publicada em 2021 (40) encontrou as seguintes taxas de prevalência: HTLV-1 (com 15 artigos incluídos) 0,32 (0,19-0,54),  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 96\%$  e para HTLV-2 (17 artigos incluídos) 0,04 (IC95% 0,02-0,08),  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 65\%$  (ambas taxas calculadas com '*random effects*'). O Quadro 2 (a seguir) resume diferentes estudos que avaliaram a frequência da infecção pelo HTLV-1/2 no Brasil.

Quadro 2. Diferentes estudos sobre a frequência da infecção pelo HTLV 1-2 e/ou dos genótipos mais comuns no Brasil.

Autor (ano)	Objetivos do estudo	Número de gestantes analisadas	Testes utilizados*	Região do Brasil	Período analisado	Resultados e observações
Santos <i>et al.</i> , 1995 (24)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV, em mulheres de baixa renda.	1.024	ELISA+ WB	Salvador/BA	1990-1991	Prevalência de 0,88 (IC95% 0,31-1,14). População com renda anual de até 2,400 dólares (valores de hoje, aproximadamente R\$ 12.000,00)
Olbrich Neto <i>et al.</i> , 2004 (34)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV.	913	ELISA (Vironistika HTLV-I/II) + WB	Botucatu- SP	1998-1999	Soroprevalência HTLV 1/2= 0,1%
Oliveira <i>et al.</i> , 2006 (32)	Avaliar a prevalência da infecção por HTLV em gestantes	15.485	DBS*** /ELISA + PCR	Goiânia/GO	2003-2004	A soroprevalência entre as gestantes de Goiânia no período estudado foi de 0,1%. Ocorreu mais entre as gestantes com 30 anos ou mais e aquelas com escolaridade inferior a nove anos.
Barmpas <i>et al.</i> , 2009 (40)	Avaliar a prevalência da infecção por HTLV em gestantes e transmissão mãe-filho.	1.628	Imunoensaio de micropartícula quimioluminescente (CMIA—Architect rHTLV-I/II, Abbott) &+ WB	Região metropolitana do RJ	2012-2014	Prevalência infecção 0,74% (12 mulheres). Entre os filhos de mães HTLV-1/2 positivas houve um óbito fetal, um óbito infantil e uma perda de seguimento. Após dois anos de seguimento houve um caso de transmissão (1/9). A mãe relatou ter amamentado por apenas um mês.
Lima <i>et al.</i> , 2009 (37)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV	534 (gestantes e puérperas)	ELISA	Vitória/ES	1999 (fev-out)	Estudo envolveu gestantes e puérperas. Prevalência encontrada HTLV-I/II 1,7%, (IC 95% 0.3%-2,4%)
Machado Filho <i>et al.</i> , 2010 (36)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV	674	ELISA	AM	2008 (mar-set)	Nenhuma gestante com HTLV 1/2 foi encontrada no estudo.
Souza <i>et al.</i> , 2012 (31)	Avaliar a prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes	2.044	ELISA + PCR (real time)	MA	2008 (fev-dez)	Sete mulheres positivas (0.3%) por ELISA. Confirmação em todas, sendo 4 com HTLV-1 e 3 com HTLV-2. Todas positivas foram orientadas a não amamentar. Autores classificaram o grupo testado como de 'baixo risco de transmissão sexual'

Autor (ano)	Objetivos do estudo	Número de gestantes analisadas	Testes utilizados*	Região do Brasil	Período analisado	Resultados e observações
Sequeira <i>et al.</i> , 2012 (27)	Descrever a infecção pelo HTLV em uma população de gestantes	13.382	ELISA+WB	PA	2008 (fev-nov)	Soroprevalência nas gestantes= 0,3%. HTLV-1 foi identificado em 95,3% destas pacientes.
Mello <i>et al.</i> , 2014 (25)	Avaliar a prevalência da infecção por HTLV em gestantes.	2.766	ELISA+ WB	Sul da BA	2008-2010	Prevalência 1,05% (IC 95%: 0,70-1,50). Não houve associação da infecção com idade, educação, renda ou grupo étnico.
Monteiro <i>et al.</i> , 2014 (33)	Avaliar a prevalência da infecção por HTLV em gestantes	1.204	Imunoensaio de micropartícula quimioluminescente (CMIA) &+ WB	Região metropolitana do RJ	2012-2013	8 mulheres com HTLV, sendo 7 com HTLV 1 e uma com HTLV 2.
Boa Sorte <i>et al.</i> , 2014 (29)	Avaliar o teste de gota de sangue seco em papel de filtro (DBS) como método para testagem de doenças determinadas infecções transmissíveis verticalmente no pré-natal	692	DBS + ELISA- Murex HTLV 1/2	Região metropolitana de Salvador/BA	2009-2010	Apenas 1 das mulheres testadas tinha HTLV 1/2. Taxa de 0,14% (IC 95%: 0,01–0,71%). O tempo médio entre coleta de sangue e registro da amostra no laboratório de referência foi de 4,93 ( $\pm 3,82$ ) dias e o tempo entre coleta de sangue seco e busca ativa de gestantes foi de 3,44 ( $\pm 4,27$ ) dias. Os exames foram comparados, avaliação de acurácia, mas foi avaliada apenas a triagem, sem um exame confirmatório.
Moura <i>et al.</i> , 2015 (28)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV.	54.813	ELISA + WB	Maceió/AL	2007-2012	Das 54.813 que coletaram sangue na 1º trimestre da gestação, 118 positivas para HTLV (com confirmação)
Costa <i>et al.</i> , 2018 (38)	Avaliar a soroprevalência e fatores de risco de determinadas doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV.	726	ELISA + WB	Sul da Bahia (Cidade de Ilhéus)	2009-2010	Prevalência de HTLV-1/2 foi de 1,2% (IC95% 0,5 – 2,7). Das gestantes, 20% eram adolescentes. Não houve fatores de risco significativos identificados para HTLV.
Guerra <i>et al.</i> , 2018 (39)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis durante a gravidez, incluindo-se HTLV.	324	ELISA+ Imunoflorescência	Belém/PA	2009-2010	Prevalência 0,6%. Idade média 15,8 anos. Mais de 90% apresentava também sorologia positiva para CMV e rubéola.
Vargas <i>et al.</i> , 2020 (35)	Avaliar a soroprevalência de doenças infecciosas transmissíveis	2.099	ELISA + WB ou PCR	BA	2016-2017	A soroprevalência para HTLV, foi de 0,4%. A análise univariada mostrou uma associação significativa entre fatores sociodemográficos e comportamentais com

Autor (ano)	Objetivos do estudo	Número de gestantes analisadas	Testes utilizados*	Região do Brasil	Período analisado	Resultados e observações
	durante a gravidez, incluindo-se HTLV					infecções retrovirais (HIV e HTLV). História de natimorto e RN com baixo peso no nascimento foram significativamente associadas ao estado positivo para HTLV da mãe. Indicando um possível impacto desta infecção na gestação.
Mendes et al., 2020 (30)	Avaliar a prevalência da infecção por HTLV em gestantes. Comparar os resultados do WB com PCR	713	Imunoensaio de micropartícula quimioluminescente (CMIA) <sup>®</sup> + WB e PCR	MA	2015-2017	Na triagem com ELISA= 5 foram reativas p. HTLV-1/2. Na análise de WB, apenas 3 amostras foram positivas, com uma soroprevalência de 0,42%. Na análise por PCR todas as 5 amostras foram positivas, soroprevalência de 0,70%.

\*Os exames são listados na seguinte ordem: exame para triagem e exame confirmatório. WB=Western Blot. \*\*\*DBS=dried blood spot/gota de sangue seco em papel de filtro. <sup>®</sup>CMIA=Imunoensaio de micropartícula quimioluminescente

Em relação à transmissão vertical do HTLV 1/2, o já mencionado anteriormente artigo de Barmpas *et al.* (40) abordou as taxas de transmissão entre mães positivas para HTLV e seus filhos. Dentre as 12 mulheres HTLV 1/2 positivas encontradas no estudo, houve um óbito fetal, um óbito infantil (as razões dos óbitos não foram explicitadas pelos pesquisadores) e uma perda de seguimento. As demais, nove mulheres, foram seguidas junto com seus filhos por 3 anos após o parto, tendo sido as mães orientadas a não amamentar as crianças. Após dois anos de seguimento houve um caso de transmissão (1/9), sendo que neste, a mãe relatou ter amamentado por um mês.

Artigo de Paiva *et al.* (17) testou 288 crianças, destas, 253 foram amamentadas, a duração da amamentação variou de menos de duas semanas a 60 meses (média de 10,7 meses). Os autores identificaram uma tendência à agregação familiar de casos, dos 134 pares mãe/filho testados, 41 (14,2%) eram HTLV-1 positivos, destacando-se que sete dos 134 agregados familiares concentraram 48,8% dos casos positivos. As variáveis associadas a um filho soropositivo para HTLV-1 foram: amamentação por 12 meses ou mais ( $p<0,001$ ), número de cópias virais da mãe ( $\geq 100$  cópias/104 PBMC), ( $p = 0,014$ ), mãe com história epidemiológica sugestiva de aquisição do vírus por transmissão vertical (mãe e/ou irmão com infecção pelo HTLV-1), ( $p=0,016$ ). No modelo logístico multivariado, foram associadas à soropositividade infantil: a carga proviral materna  $\geq 100$  cópias/104 PBMC ( $p=0,005$ ) e amamentação por 12 meses ou mais ( $p<0,001$ ).

Por fim, como já referido anteriormente, estudo de Rosadas *et al.* (16) estimou haveria 3.024 novos casos de HTLV-1 infecção devida à transmissão vertical anualmente, destes 2.610 seriam evitáveis através da alimentação infantil com fórmula (sem amamentação com leite materno).

### Aspectos diagnósticos

A infecção pelo HTLV 1/2 tem de ser estabelecida a partir da testagem sorológica, que pode ser feita em indivíduos assintomáticos ou naqueles com suspeita de doenças associadas ao vírus. Este diagnóstico envolve a realização de mais de um exame, em geral o primeiro realizado (que pode ser usado como triagem) é um ELISA (um ensaio imunoenzimático) ou um exame do tipo CMIA ou CLIA (imunoensaio de micropartícula quimioluminescente ou ensaios de quimioluminescência). Se este primeiro exame é positivo para o vírus, se faz um novo exame que confirma e identifica o subtipo de HTLV, geralmente por outra técnica laboratorial, para a confirmação do diagnóstico (são exames de dois tipos: sorológicos ou moleculares)(41). Neste passo, os exames mais utilizados no Brasil são o Western Blot (WB) e o PCR (6).

### Aspectos prognósticos

A infecção uma vez estabelecida, permanece por toda a vida do indivíduo e, na maioria dos pacientes, permanece assintomática, tornando estes indivíduos reservatórios virais que mantém sua cadeia de transmissão (6–8). Por outro lado, cerca de 4% dos portadores de HTLV-1 desenvolverão ATL, enquanto a HAM afeta 2 a 3% das pessoas infectadas (6, 8).

Em relação à ATL, a rigor existem 4 subtipos da doença (6): agudo, crônico, latente e forma linfomatosa (caracterizada por linfadenopatia proeminente sem envolvimento sanguíneo). Pacientes com as 3 primeiras formas

parecem se beneficiar da terapia antiviral de primeira linha, enquanto pacientes com ATL do tipo linfoma/linfomatosa não. Nestes casos e naqueles que apresentam progressão o tratamento envolve diferentes regimes quimioterápicos e às vezes transplante de células hematopoiéticas (6, 42). Já os pacientes com HAM, podem evoluir a total incapacidade, sendo este curso variável de indivíduo para indivíduo (6, 43, 44). Um estudo realizado com cerca de 100 pacientes (44) mostrou que o intervalo médio entre o início dos sintomas e a necessidade de uso permanente de cadeira de rodas, é de 21 anos.

## 5.2 Tecnologia

O exame mais frequentemente usado para triagem é o ELISA, com os seguintes kits comerciais registrados na ANVISA e disponíveis no Brasil:

- ELISA ANTI HTLV I/II, SYM Solution. Registro ANVISA 80105220051
- Gold ELISA HTLV-I+II, REM. Registro ANVISA 10365340454
- ELISA (Murex HTLV I + II, DiaSorin). Registro ANVISA 10055311028

Artigo recente de Silva Brito *et al.* (45) avaliou a acurácia destes três testes na utilizados para detecção do HTLV no Brasil, com sensibilidade de 100% para os três. A especificidade por sua vez foi de 99,5% para os dois primeiros mencionados (ELISA ANTI HTLV I/II, SYM Solution e Gold ELISA HTLV-I+II) e de 92% para o Murex HTLV I + II.

O WB é um exame que envolve eletroforese em gel, seguida por transferência para uma membrana de difluoreto de polivinilideno (PVDF) ou nitrocelulose. Após a transferência das proteínas, elas podem ser coradas para serem visualizadas e identificadas diretamente por sequenciamento N-terminal, espectrometria de massa ou imunodetecção. Na imunodetecção por WB, as proteínas são identificadas por meio de sua ligação a anticorpos específicos, neste caso há anticorpos disponíveis comercialmente. Dentre os kits de imunoreagentes disponíveis no Brasil estão (classificados como de 1<sup>ª</sup> a 3<sup>ª</sup> geração conforme tipo de reagentes) os abaixo.

- 1<sup>ª</sup> geração: kits de reagentes EIA que utilizam lisado viral purificado de HTLV 1/2 como antígeno (Hemobio HTLV-I/II HBK 424, EMBRABIO; Platelia HTLV-I New, Bio-Rad; Vironostika HTLV-I/II, Organon Teknika Corp).
- 2<sup>ª</sup> geração: kits de reagentes que empregam lisado viral purificado de HTLV 1/2 em associação com antígenos recombinantes (Hemagen HTLV-I + HTLV-II, Hemagen Diagnósticos Com. Ltda; Vironostika HTLV-I/II, BioMerieux).
- 3<sup>ª</sup> geração: kits de reagentes EIA que contêm proteínas recombinantes/peptídeos sintéticos de HTLV-1/2 como antígeno (Murex HTLV-I+II, Murex Biotech; Ortho HTLV-I/HTLV-II, Ortho Clinical Diagnostics Inc.).

Estudo realizado em 2008 pelo Instituto Adolfo Lutz (46) avaliou a sensibilidade e especificidade dos referidos reagentes/marcadores e seus resultados estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Sensibilidade, especificidade e eficiências relativas dos kits de ensaio imunoenzimático (EIA) para detecção de anticorpos específicos para HTLV 1/2 em relação ao WB 2.4, em população encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz para análise.

Testes	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
<b>1<sup>ª</sup> geração (n=1071)</b>		
Vironostika HTLV-I/II, Organon Teknika Corp (n=194)	71,8	100
HemoBio (n=182)	80,9	33,3

Platelia (n=695)	98,4	44,4
<b>2<sup>a</sup> geração (n=925)</b>		
Hemagen (n= 660)	95,8	70,0
Vironostika HTLV-I/II, BioMerieux (n=265)	90,9	83,3
<b>3<sup>a</sup> geração (n=2.173)</b>		
Ortho HTLV-I/HTLV-II (n=454)	94,4	46,7
Murex Biotech (n=1.719)	98,2	42,6

Fonte: Adaptado de Jacob et al, 2008 (46)

O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), por sua vez, também não é um teste comercializado 'per se', os aparelhos de realização dos exames de PCR o são, assim como parte dos reagentes e sondas utilizadas.

#### Disponibilidade no SUS

Atualmente, há exames para diagnóstico (triagem e confirmação) da infecção pelo HTLV 1/2 disponíveis e cadastrados no SIGTAP (47), são eles: pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 /2 (ELISA); detecção do RNA do HTLV-1 (PCR) e pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 (WB). A pesquisa de anticorpos-HTLV 1/2 (ELISA) é considerado um teste de triagem, enquanto a detecção do RNA do HTLV-1 (PCR) e a pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (WB) são considerados testes complementares/confirmatórios.

As seguintes indicações já estão incorporadas no SUS para diagnóstico da infecção pelo HTLV 1/2: triagem sorológica, obrigatória em bancos de sangue no Brasil em 1993 (48), em receptores e doadores de órgãos ou tecidos em 2009 (49) e, ainda, como exames complementares/confirmatórios de infecção por HTLV 1/2: no diagnóstico de ATL associada ao HTLV-1 (50).

Os três exames, ELISA, PCR e WB, estão codificados no SIGTAP (47), respectivamente como:

- . ELISA: 02.02.03.031-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2;
- a. WESTERN-BLOT: 02.02.03.126-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1; e,
- b. PCR: 02.02.03.125-0 - DETECÇÃO DE RNA DO HTLV-1

#### Disponibilidade na Saúde Suplementar

Os exames para detecção de HTLV 1/2 estão disponíveis no Rol de procedimentos da ANS, frente a solicitação médica; não estão classificados, no entanto, como exames de triagem e sim de diagnóstico (51).

#### Disponibilidade em outras agências de ATS no mundo

Foram pesquisadas recomendações e demais aspectos sobre triagem de HTLV em gestantes nas principais agências de ATS do mundo, como o *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), a *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), sem sucesso. As recomendações existentes no NICE (52) se referem à triagem de agentes infecciosos em leite materno em bancos de leite, já a agência canadense (53) apenas se refere à triagem de HTLV em doadores de tecidos.

### 5.3 Comparador

O grupo comparador neste PTC é composto por indivíduos não detectados para infecção pelo HTLV 1/2 no período pré-natal.

### 5.4 Desfechos

O desfecho de maior relevância (primário) deste PTC é a taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal. O desfecho considerado de menor relevância nesta avaliação (secundário) é a incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1/2 nos filhos de mães com detecção pré-natal.

### 5.5 Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis, inicialmente, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais com tamanho amostral igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador). Devido à escassez de evidências, estudos sem comparador que atendessem aos demais critérios da pergunta PICO foram incluídos.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre os efeitos (benefícios e riscos) da detecção pré-natal da infecção pelo HTLV 1/2.

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

#### Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e PROSPERO. A busca foi realizada em 15 de setembro de 2022, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 4 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
----------------	----------------------	-----------------------------------

MEDLINE (via Pubmed)	("Human T-lymphotropic virus 1"[Mesh] OR (Human T lymphotropic virus 1) OR (Leukemia Lymphoma Virus I, Adult T Cell) OR (Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Virus I) OR (ATLV) OR (HTLV-I) OR (HTLV-1) OR (Leukemia Virus I, Human T Cell) OR (T Cell Leukemia Virus I, Human) OR (Human T-Cell Leukemia Virus I) OR (Leukemia Virus I, Human T-Cell) OR (T-Cell Leukemia Virus I, Human) OR (Adult T Cell Leukemia Lymphoma Virus I) OR (Human T Cell Leukemia Virus I) OR "Human T-lymphotropic virus 2"[Mesh] OR (Human T lymphotropic virus 2) OR (Human T Lymphotropic Virus II) OR (Human T-Lymphotropic Virus II) OR (Human T Cell Leukemia Virus II) OR (HTLV-2) OR (T Cell Leukemia Virus II, Human) OR (Human T-Cell Leukemia Virus II) OR (Leukemia Virus II, Human T-Cell) OR (T-Cell Leukemia Virus II, Human) OR (HTLV-II) OR (Leukemia Virus II, Human T Cell) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR "Pregnant Women"[Mesh] OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant))	368
EMBASE (via Elsevier)	('Human T-lymphotropic virus 1')/exp OR (Adult AND T AND cell AND leukaemia AND virus) OR (Adult AND T AND cell AND leukemia AND vírus) OR (ATLV) OR (HTLV AND 1) OR (HTLV AND I) OR (HTLV-1) OR (HTLV-I) OR (HTLV1) OR (Human AND T AND cell AND leukaemia AND virus AND 1) OR (human AND t AND cell AND leukaemia AND virus AND I) OR (human AND t AND cell AND leukaemia AND virus AND type AND 1) OR (Human AND T AND cell AND leukemia AND virus AND 1) OR (human AND T AND cell AND leukemia AND virus AND 1) OR (human AND T AND cell AND lymphotropic AND virus AND type AND 1) OR (human AND T AND lymphotropic AND virus AND 1) OR (human AND T AND lymphotropic AND virus AND type AND 1) OR 'Human T-lymphotropic virus 2')/exp OR (hairy AND cell AND leukaemia AND vírus) OR (hairy AND cell AND leukemia AND virus) OR (HTLV AND 2) OR (HTLV AND II) OR (HTLV-II) OR (HTLV2) OR (Human AND T AND cell AND leukaemia AND vírus AND 2) OR (Human AND T AND cell AND leukemia AND virus AND 2)) AND ('pregnancy')/exp OR (child AND bearing) OR (childbearing) OR (gestation) OR (gravidity) OR (intrauterine AND pregnancy) OR 'pregnant woman')/exp OR (pregnant AND women)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	129
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Human T-lymphotropic virus 1] explode all trees #2 (Human T lymphotropic virus 1) OR (Leukemia Lymphoma Virus I, Adult T Cell) OR (Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Virus I) OR (ATLV) OR (HTLV-I) OR (HTLV-1) OR (Leukemia Virus I, Human T Cell) OR (T Cell Leukemia Virus I, Human) OR (Human T-Cell Leukemia Virus I) OR (Leukemia Virus I, Human T-Cell) OR (T-Cell Leukemia Virus I, Human) OR (Adult T Cell Leukemia Lymphoma Virus I) OR (Human T Cell Leukemia Virus I) #3 MeSH descriptor: [Human T-lymphotropic virus 2] explode all trees #4 (Human T lymphotropic virus 2) OR (Human T Lymphotropic Virus II) OR (Human T-Lymphotropic Virus II) OR (Human T Cell Leukemia Virus II) OR (HTLV-2) OR (T Cell Leukemia Virus II, Human) OR (Human T-Cell Leukemia Virus II) OR (Leukemia Virus II, Human T-Cell) OR (T-Cell Leukemia Virus II, Human) OR (HTLV-II) OR (Leukemia Virus II, Human T Cell) 3# #1 OR #2 OR #3 OR #4	254
LILACS (via BVS)	(MH:"Infecções por HTLV-I" OR (Infecções por HTLV-I) OR (HTLV-I Infections) OR (Infecciones por HTLV-I) OR (Infections à HTLV-I) OR (Infecção pelo Vírus 1 Linfotrópico T Humano) OR (Infecções pelo Vírus 1 Linfotrópico T Humano) OR MH:C01.925.782.815.200.470 OR MH:C20.673.483.470 OR MH:"Infecções por HTLV-II" OR (Infecções por HTLV-II) OR (HTLV-II Infections) OR (Infecciones por HTLV-II) OR (Infections à HTLV-II) OR (Infecção pelo Vírus 2 Linfotrópico T Humano) OR (Infecções pelo Vírus 2 Linfotrópico T Humano) OR MH:C01.925.782.815.200.480 OR MH:C20.673.483.480) AND (MH:gravidez OR (gravidez) OR (pregnancy) OR (embarazo) OR (grossesse) OR (gestação) OR MH:G08.686.784.769 OR MH:gestantes OR (gestantes) OR (pregnant women) OR (mujeres embarazadas) OR (femmes enceites) OR (grávidas) OR (mulher grávida) OR (mulheres grávidas) OR MH:M01.975.807 OR MH:SP3.522.561.200.488)	420
PROSPERO	Human T-lymphotropic virus 1 OR Human T-lymphotropic virus 2	11
<b>Total</b>		<b>1182</b>

## 6.2 Seleção de estudos

### Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

## Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos estudos clínicos ou observacionais, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Devido à escassez de evidências, estudos sem comparador que atendessem aos demais critérios da pergunta PICO foram incluídos.

## Critérios de exclusão

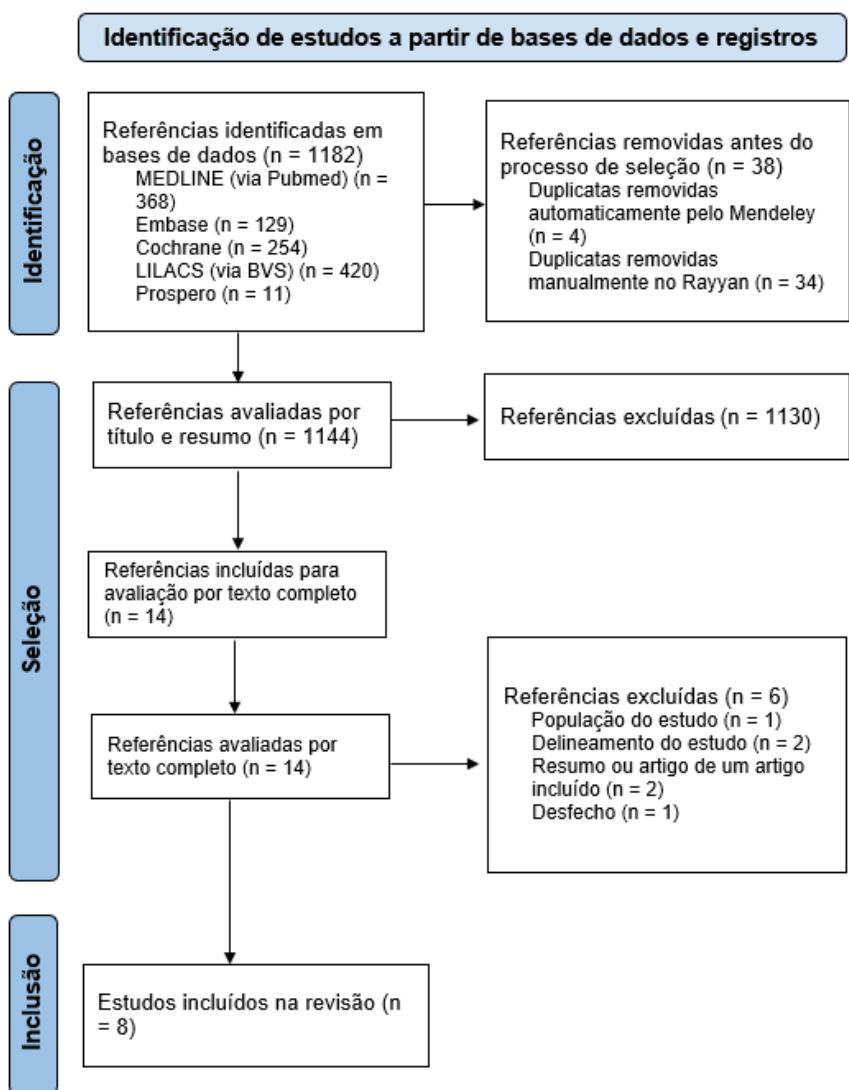
Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir gestantes triadas/diagnosticadas para HTLV 1/2 por triagem pré-natal ou recém-nascidos de mães triadas/diagnosticadas para HTLV 1/2 por triagem pré-natal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção *vs* comparador); e (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais.

## Seleção dos estudos

Foram encontradas 1182 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 14 publicações para a avaliação por texto completo. Após a

segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 8 estudos observacionais. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade. As referências excluídas na elegibilidade por texto completo estão disponíveis no Quadro 5.

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.  
Fonte: Autoria própria.



Quadro 5. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

População do estudo
Sawada T, Tohmatsu J, Obara T, Koide A, Kamihira S, Ichimaru M, Kashiwagi S, Kajiyama W, Matsumura N, Kinoshita K, et al. High risk of mother-to-child transmission of HTLV-I in p40tax antibody-positive mothers. <i>Jpn J Cancer Res.</i> 1989 Jun;80(6):506-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb01667.x.
Delineamento do estudo
Denis F, Verdier M, Bonis J. Transmission verticale de l'HTLV-1 [Vertical transmission of HTLV-I]. <i>Pathol Biol (Paris)</i> . 1992 Sep;40(7):714-9. French.
Resumo ou artigo com dados de um artigo incluído
Bittencourt, AL. A Importância da transmissão vertical do vírus linfotrópico para células t humanas tipo I (HTLV-I) no Brasil. <i>Femina</i> . 2006; 34(1): 21-28.

Figueiró-Filho E, Coelho L, Breda I, Oliveira V, Melo L, Goes M, Turine-Neto P, Torres H. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection in Brazilian pregnant women. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009; 107: S181-S182.

Figueiró-Filho E, Lopes A, Senefonte F, Júnior V, Botelho C, Duarte G. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da Região Centro-Oeste do Brasil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2005; 27(12).

#### Desfecho

Tsuge K, Ichinohe T, Kimura S, Sueoka E. The impact of counseling on prevention program in saga prefecture for mother-to-child transmission of HTLV-1. Annals of Oncology. 2013; 24: ix98.

### Caracterização dos estudos

Tsuji *et al.* (1990) (54) coletaram amostras de sangue de mulheres grávidas durante sua primeira consulta pré-natal, em clínicas ou hospitais de ginecologia/obstetrícia de Nagasaki e arredores (Japão). O Soro de crianças nascidas de mães identificadas como soropositivas para HTLV 1 também foram obtidos (idade entre 1 e 13 anos).

Takahashi *et al.* (1991) (55) investigaram o nível de transferência pré-natal de anticorpos anti-HTLV 1 de mães portadoras para seus filhos; a diferença entre as taxas de soroconversão de HTLV 1 de crianças amamentadas e alimentadas com mamadeira; e a correlação entre a infecção pelo HTLV 1 e a duração do aleitamento materno. Durante o estudo, as mulheres que deram à luz foram questionadas sobre como pretendiam alimentar seus bebês. Aquelas que optaram pela fórmula infantil receberam medicamento para interromper a produção de leite materno. O grupo comparador foi formado por 210 filhos nascidos de mães portadoras do HTLV 1, e seus dados foram coletados retrospectivamente. Dos 203/210 controles que receberam leite materno, 187 eram irmãos das 570 crianças acompanhadas no grupo triado e 16 eram nascidos de mulheres com mielopatia associada ao HTLV 1. Todos os controles eram solteiros e não tinham história de transfusões de sangue ou de operações cirúrgicas. O grupo controle inclui adultos de até 25 anos.

Wiktor *et al.* (1993) (56) examinaram 2.329 gestantes, das quais 81 eram soropositivas para HTLV 1. Dois a três anos depois, 36 mães soropositivas foram recontratadas com sucesso e uma nova avaliação foi realizada para elas e seus filhos, fossem eles nascidos da gravidez a qual a mãe teve a amostra de sangue coletada (casos índices) ou irmãos dos casos índice (idade entre 1 e 13 anos). Os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice e apresentam somente resultados de aleitamento para os casos índice, desta forma, o estudo foi considerado uma série de casos.

Van Dyke *et al.* (1995) (57) acompanharam mulheres soropositivas para HTLV 2, detectadas via triagem pré-natal voluntária para infecção por HTLV 1 e HTLV 2. O teste ocorreu, geralmente, na primeira ou segunda consulta pré-natal. Mulheres soropositivas foram aconselhadas a não amamentar seus bebês. Todas as participantes preencheram um questionário que solicitava informações sobre fatores de risco para infecção por HTLV 1 e HTLV 2. Os filhos que nasceram da gestação para a qual as mulheres foram testadas também foram avaliados, assim como outros filhos menores de 10 anos de nascidos dessas mesmas mulheres.

Dal Fabbro (2008) (58) avaliou a taxa de transmissão vertical da infecção pelo HTLV 1-2 em gestantes submetidas à triagem pré-natal de acordo com o Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul e seus filhos. Para determinar a inclusão ou exclusão das crianças, foram realizados testes de PCR ao nascimento, aos 2 e 4 meses do bebê; e ELISA e WB aos 12 meses e aos 18 meses quando as crianças não foram amamentadas. Para as crianças que receberam leite materno, esse mesmo período foi considerado, a partir da última exposição que tiveram a amamentação. As gestantes foram orientadas a não amamentar seus filhos e fórmula infantil foi fornecida para os participantes do estudo por 2 anos.

Lopes *et al.* (2009) (59) apresentaram resultados de um estudo de coorte realizado desde 1997, em Minas Gerais, Brasil. O objetivo do estudo foi investigar a transmissão do HTLV-1 entre grupos familiares de gestantes soropositivas, que foram orientadas a realizar cesariana e evitar o aleitamento materno; e verificar como essa orientação foi eficaz para diminuir a taxa de transmissão viral. A idade dos filhos não foi apresentada.

Hamedí *et al.* (2012) (60) avaliaram gestantes que internaram em um hospital do Irã para o parto e seus filhos recém-nascidos. A presença de HTLV-1 em amostras de sangue de cordão umbilical dos filhos foi determinada pelos autores. Uma nova coleta foi realizada para todos os lactentes HTLV positivos aos 9-12 meses.

Paiva *et al.* (2018) (17) analisaram a transmissão vertical de HTLV 1, de acordo com características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas da mãe, sexo da criança e duração da amamentação. A maior parte dos participantes do estudo tinha 15 anos ou mais quando testados.

O Quadro 6 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

QUADRO 6. Principais características dos estudos incluídos (n = 8)

Autores (país)	País	Tipo de HTLV	Método de detecção	Grupo triagem pré-natal	Grupo comparador	Desfechos avaliados nos estudos primários
				Características da amostra	Características da amostra	
Tsuji <i>et al.</i> (1990) (54)	Japão	HTLV 1	Ensaio de Imunofluorescência Indireta + ensaio de aglutinação de partículas de gelatina	- 718 gestantes portadoras de HTLV 1. - 103 filhos com idade entre 1 e 13 anos.	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Takahashi <i>et al.</i> (1991) (55)	Japão	HTLV 1	Ensaio de aglutinação de partículas ou Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Ensaio de Imunofluorescência	- 780 gestantes portadoras de HTLV 1. - 570 filhos nascidos durante o estudo.	Dados retrospectivos de 210 filhos de portadoras de HTLV 1 com idade entre 2 e 25 anos.	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1 e incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1-2
Wiktor <i>et al.</i> (1993) (56)	Jamaica	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático viral, com resultado positivo confirmado por imunoblot	- 36 gestantes portadoras de HTLV 1. - 34 filhos nascidos da gravidez a qual a mãe teve a amostra de sangue coletada, com idade entre 1 e 5 anos. - 40 irmãos dos casos índice, com idade entre 1 e 13 anos <sup>a</sup>	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Van Dyke <i>et al.</i> (1995) (57)	Estados Unidos da América	HTLV 2	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Western blot E ensaio de radioimunoprecipitação	- 29 gestantes portadoras de HTLV 2.  - 19 filhos nascidos durante o estudo.	- 16 irmãos dos casos índice, menores de 10 anos.	Taxa de transmissão vertical de HTLV 2

Autores (país)	País	Tipo de HTLV	Método de detecção	Grupo triagem pré-natal	Grupo comparador	Desfechos avaliados nos estudos primários
				Características da amostra	Características da amostra	
Dal Fabbro (2008) (58)	Brasil (MS)	HTLV 1-2	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Western Blot e/ou Reação em cadeia da polimerase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 153 gestantes portadoras de HTLV 1-2 com idade entre 14 e 44 anos; média (<math>\pm</math>DP) de idade de <math>27 \pm 25</math> anos.</li> <li>- 113 filhos nascidos durante o estudo.</li> </ul>	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2
Lopes <i>et al.</i> (2009) (59)	Brasil (MG)	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, Western Blot e Reação em cadeia da polimerase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 gestantes portadoras de HTLV 1 com idade entre 17 e 41 anos.</li> </ul>		Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 filhos nascidos durante o estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 filhos nascidos antes do início do estudo.</li> </ul>	
Hamedí <i>et al.</i> (2012) (60)	Irã	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, com resultado positivo confirmado por Reação em cadeia da polimerase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 gestantes portadoras de HTLV 1, com média de idade de 26 anos.</li> <li>- 6 filhos nascidos durante o estudo.</li> </ul>	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1
Paiva <i>et al.</i> (2018) (17)	Brasil (SP)	HTLV 1	Ensaio imunoenzimático, Western Blot e Reação em cadeia da polimerase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 134 mães portadoras de HTLV 1, com média de idade de 41 anos<sup>b</sup>.</li> <li>- 288 filhos (incluso adolescentes e possivelmente adultos).</li> </ul>	Sem comparador	Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2

Abreviações: HTLV = vírus T-linfotrópico humano; DP = desvio padrão. <sup>a</sup> Os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice e apresentam somente resultados de aleitamento para os casos índice, desta forma, o estudo foi considerado uma série de casos, um estudo sem comparador; <sup>b</sup> foram excluídas as mães cuja soroconversão documentada ocorreu após o nascimento de seus filhos.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais com comparador (Quadro 7) e da ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (Quadro 8). A maior parte das publicações incluídas apresentou risco de viés moderado a crítico, principalmente devido à inclusão de filhos adolescentes/adultos e à inclusão de filhos nascidos antes da gestação para a qual a mãe foi testada, além de problemas no relato dos desfechos.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ROBINS-I para estudos observacionais com comparador.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio interven. pretendidas	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Takahashi (1991) (55)	Crítico	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>a</sup>
Van Dyke (1995) (57)	Crítico	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>b</sup>
Lopes (2009) (59)	Crítico	Moderado	Não informado	Baixo	Crítico	Não informado	Moderado	Crítico <sup>c</sup>

<sup>a</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 25 anos de idade no grupo controle aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; 212/782 filhos não foram testados para HTLV e o motivo não foi apresentado pelos autores; dados sobre amamentação do grupo controle foram coletados retrospectivamente, o método não foi claramente apresentado; <sup>b</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 10 anos de idade no grupo controle aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; coleta retrospectiva dos dados sobre amamentação. <sup>c</sup>. Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a idade dos filhos nascidos antes do estudo não foi apresentada e pode incluir adolescentes/adultos; 8/24 filhos não foram testados para HTLV e o motivo não foi apresentado pelos autores; não foram apresentados dados sobre amamentação e parto para os filhos nascidos antes do estudo; informações sobre a detecção de HTLV, especialmente para filhos nascidos antes do estudo, são insuficientes para conclusões robustas; o método de coleta de dados sobre amamentação não foi apresentado; a confiança no relato dos resultados é prejudicada por ser um resumo de congresso.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para séries de casos.

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/ população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
Tsuji (1990) (54)	Sim	Sim	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 13 anos de idade aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; não fica claro se todos os filhos de mães portadoras foram incluídos; para a avaliação da relação entre amamentação e transmissão vertical, as informações de alimentação foram coletadas retrospectivamente.
Wiktor (1993) (56)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	Foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações; a inclusão de filhos com até 13 anos de idade aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; os autores não informam se houve alguma orientação sobre a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1 para os casos índice; para a avaliação da relação entre amamentação e transmissão vertical, as informações de alimentação foram coletadas retrospectivamente.

Dal Fabbro (2008) (58)	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Moderado	Não foi apresentada a forma de coleta de dados
Hamed et al (2012) (60)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo	--
Paiva (2018) (17)	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Alto	a inclusão de filhos adolescentes e possivelmente adultos aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical; não foi apresentada a forma de coleta de dados.

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Nesta síntese, o desfecho de maior relevância (primário) foi a taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal. O desfecho considerado de menor relevância (secundário) foi a incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1/2 nos filhos de mães com detecção pré-natal. Os dados para os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descriptivamente.

### Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 através de amamentação em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal

Sete dos 8 estudos incluídos avaliaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV.

Tsuji *et al.* (1990)(54) analisaram retrospectivamente o método de alimentação das crianças soropositivas para HTLV-1 que eram filhas de mães portadoras. O número de crianças infectadas que foram alimentadas exclusivamente com leite materno foi de 17/44 (38,63%). Para aquelas que foram alimentadas com leite materno e fórmula, o número de infectados foi de 5/49 (10,20%); Entre aqueles alimentados somente com fórmula (n=10), não houve infectados. A menor taxa de infecção em crianças alimentadas com leite materno e fórmula pode ter ocorrido devido ao efeito da dose. Desta forma, os autores sugerem que a transmissão pelo leite materno é significativa. Os autores também testaram a presença de anticorpo IgM no cordão umbilical de crianças nascidas de mães portadoras, usando ensaio de imunofluorescência. No entanto, não encontraram nenhum caso com resultados positivos. Com isso e com ausência de infectados entre as crianças alimentadas com fórmula, sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal é insignificante.

Em Takahashi *et al.* (1991) (55), das 177 crianças do grupo triado acompanhadas por mais de 24 meses após o nascimento, 151 foram alimentadas com fórmula infantil, 23 com amamentação de curto prazo ( $\leq 6$  meses) e 3 com amamentação de longo prazo ( $\geq 7$  meses). Onze delas apresentaram soroconversão após o declínio dos anticorpos maternos, sendo 1/23 (4,34%) amamentados por curto prazo; 1/3 (33,33%) amamentados por longo prazo e 9/151 (5,96%) alimentadas com mamadeira. No grupo controle, 22/203 (10,83%) filhos que foram amamentados eram soropositivos para HTLV-1. Não houve soropositividade entre os controles alimentados com fórmula infantil (n=7). Juntando os dados dos grupos do estudo prospectivo e retrospectivo, as taxas de soroconversão de lactantes de curto e longo prazo foram de 4,4% e 14,4%, respectivamente (números absolutos não apresentados pelos autores). A diferença entre esses grupos foi estatisticamente significativa (RR = 3,68,  $p = 0,018$ ). Neste cenário, os autores sugerem que a

amamentação que se estende após o desaparecimento do anticorpo anti-HTLV-1 materno, transferido em útero para o bebê, parece ser um importante fator de risco para a transmissão vertical de HTLV-1.

Em Wiktor *et al.* (1993) (56), 5/34 (14,70%) crianças índice e 12/40 (30,00%) irmãos eram soropositivos para HTLV-1. Os autores identificaram que todas as mulheres avaliadas (n=36) amamentaram as crianças índice. A informação sobre a duração da amamentação estava disponível apenas para as 34 crianças índice. Quatro das 19 (21,05%) mães que amamentaram seus filhos por mais de 6 meses tiveram um filho soropositivo em comparação com 1/15 (6,66%) mães que amamentaram por ≤ 6 meses (RR = 3,2, Intervalo de confiança [IC] = 0,4 - 22,1). Nenhum fator demográfico ou socioeconômico foi correlacionado com a duração da amamentação. Idade avançada e títulos de anticorpos maternos mais altos também foram associados ao aumento do risco de transmissão vertical do HTLV 1.

Em Van Dyke *et al.* (1995) (57) nenhum das crianças que nasceram durante o estudo foram soropositivas para HTLV-2. Das duas crianças soropositivas para HTLV-2 do grupo controle, uma nasceu de uma mulher de 33 anos com múltiplos fatores de risco para infecção, incluindo uso intravenoso de drogas, compartilhamento de agulhas e múltiplos parceiros sexuais. O bebê nasceu a termo, por parto normal, recebeu leite materno por 2 meses e nunca recebeu transfusão de sangue. Os quatro irmãos examinados desta criança também foram amamentados e nenhum foi infectado pelo HTLV-2. A segunda criança soropositiva para HTLV-2 do grupo controle nasceu de uma mulher de 24 anos, duplamente infectada com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV 1) e HTLV-2. A mãe tinha um histórico de uso intravenoso de drogas ilícitas e de relações sexuais com um usuário de drogas intravenosas. Ela não recebeu terapia antirretroviral durante a gravidez. O parto foi complicado por corioamnionite e hemorragia pós-parto, que não exigiu transfusão de sangue. A criança nasceu a termo, por parto vaginal e não recebeu leite materno nem tem histórico de transfusão de sangue. Neste cenário, é provável que a transmissão do HTLV 2 tenha ocorrido no útero ou durante o parto. Dois dos três irmãos desta criança também foram examinados; nenhum dos dois estava infectado pelo HTLV 2 e nenhum foi amamentado. Entre todas as 35 crianças incluídas no estudo, 2 (5,71%) estavam infectadas pelo HTLV 2. Destas, 1/7 crianças que foi amamentada (14,28%; IC = 0 - 40) e 1/28 que não foi amamentada (3,57%; IC = 0 - 10). Esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p = 0,36$ ).

Em Dal Fabbro (2008) (58), os prováveis fatores de transmissão para as 8 crianças soropositivas para HTLV 1-2 detectadas no estudo são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Prováveis fatores de transmissão vertical e resultados dos testes PCR (nascimento, 2 e 4 meses) para as 8 crianças soropositivas para HTLV 1/2 detectadas no estudo

Variáveis	Criança 1	Criança 2	Criança 3	Criança 4	Criança 5	Criança 6	Criança 7	Criança 8
Comorbidades maternas	Infecção do trato urinário	HPV, hipertensão arterial, hemorragia	Sífilis	Não	Não	Mielopatia	Não	Hipertensão arterial
Tipo de parto	Vaginal com episiotomia	Cesariana de urgência	Não	Não	Vaginal com episiotomia	Não	Vaginal com episiotomia	Vaginal com episiotomia

<b>Tempo de ruptura de membranas</b>	>4 horas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Idade gestacional</b>	35 semanas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Peso ao nascer</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Estatura ao nascer</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Aleitamento materno</b>	Não	Não	Não	Não	Sim, 365 dias	Não	Não	Sim, 60 dias
<b>PCR ao nascimento</b>	Positivo	Negativo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Negativo	Negativo	Não realizado
<b>PCR aos 2 meses</b>	Positivo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Negativo	Positivo	Negativo
<b>PCR aos 4 meses</b>	Positivo	Negativo	Positivo	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Negativo	Positivo

PCR = reação em cadeia da polimerase; HPV = sigla em inglês para Papilomavírus Humano.

Das 8 crianças infectadas, apenas 2 foram amamentadas (25,00%). Esses dados podem indicar a existência de outras vias de transmissão vertical. A soropositividade das crianças 1 e 3 ao nascimento, por exemplo, pode indicar contaminação intraútero.

Em Lopes *et al.* (2009)(59), o único caso de infecção por HTLV 1 na amostra de filhos que nasceram durante o estudo nasceu por cesariana e não foi amamentado (informação fornecida pela mãe), o que pode sugerir transmissão viral intrauterina. O estudo incluiu também os resultados de filhos que nasceram antes do início do estudo, cuja taxa de transmissão vertical foi quatro vezes maior que entre as crianças nascidas durante o estudo (3/12; 25,00%). Neste contexto, os autores sugerem que orientar gestantes soropositivas para HTLV a evitar o aleitamento materno é um cuidado importante para diminuir a transmissão vertical do vírus.

Em Paiva *et al.* (2018) (17), todos os 41 filhos soropositivos para HTLV-1 foram amamentados, sendo que 7 (17,07%) receberam leite materno por menos de 12 meses e 34 (82,92%) por um período igual ou maior a 12 meses ( $p = <0,001$ ). Outras variáveis associadas ao aumento da transmissão vertical foram as seguintes: carga proviral materna ( $\geq 100$  cópias/ $10^4$  PBMC;  $p = 0,005$ ), idade da mãe no parto  $>26$  anos ( $p = <0,001$ ) e infecção pelo HTLV 1 em mais de um filho da mesma mãe ( $p = <0,001$ ).

Em Hamedí *et al.* (2012) (60), anticorpos HTLV-1 foram encontrados em amostras de sangue do cordão umbilical por teste PCR nos 6 filhos que nasceram das 6 gestantes soropositivas para HTLV-1. Aos 9-12 meses, apenas 1/6 (16,66%) apresentou PCR positivo, usando primers específicos para HTLV-1 TAX. Os autores não avaliaram o papel da amamentação na transmissão vertical do HTLV.

O Quadro 10 apresenta a taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 nos estudos incluídos, sem especificar a causa.

Quadro 10. Taxa de transmissão vertical de HTLV 1/2 nos estudos incluídos.

Autores (país)	Tipo de HTLV	Número de mães soropositivas para HTLV	Filhos de mães soropositivas para HTLV		Taxa de transmissão vertical de HTLV
			Soropositivos para HTLV	Soronegativos para HTLV	
Tsuji <i>et al.</i> (1990) (54)	1	718	22	81	21,35%
Takahashi <i>et al.</i> (1991) (55)	1	780	Filhos nascidos durante o estudo: 11*	Filhos nascidos durante o estudo: 166*	6,21%
			Controles: 22	Controles: 188	10,47%
Wiktor <i>et al.</i> (1993) (56)	1	36	17	57	22,97%
Van Dyke <i>et al.</i> (1995) (57)	2	29	Filhos nascidos durante o estudo: 0	Filhos nascidos durante o estudo: 19	0,00%
			Controles: 2	Controles: 14	12,50%
Dal Fabbro (2008) (58)	1-2	153	8	105	7,07%
Lopes <i>et al.</i> (2009) (59)	1	24	Filhos nascidos durante o estudo: 1	Filhos nascidos durante o estudo: 15	6,25%
			Controles: 3	Controles: 9	25,00%
Hamedí <i>et al.</i> (2012) (60)	1	6	1	5	16,66%
Paiva <i>et al.</i> (2018) (17)	1	134	41	247	14,23%

\* dados apresentados para crianças acompanhadas por mais de 24 meses após o nascimento.

#### Incidência de complicações ou condições resultantes da infecção pelo HTLV 1-2 nos filhos de mães com detecção pré-natal

De acordo com Takahashi *et al.* (1991) (55), não foram observados casos de HAM ou ATL entre os filhos de portadoras de HTLV-1 que participaram do estudo. Van Dyke *et al.* (1995)(57) se limitaram a descrever que as crianças que participaram do estudo estavam bem no momento da avaliação.

#### Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não foram encontrados efeitos indesejáveis da tecnologia nos estudos incluídos. No entanto, Takahashi *et al.* (1991)(55) chama atenção para o problema de recomendar o não aleitamento materno em cenários de vulnerabilidade social.

## Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Os resultados dos estudos avaliados sugerem que a triagem pré-natal para HTLV 1/2 pode reduzir o risco de transmissão vertical, através de ações preventivas que se concentram, principalmente, na recomendação de não oferecer leite materno ao bebê cuja mãe é soropositiva para HTLV. Importante ressaltar que essa redução de risco de transmissão pode, teoricamente, levar a possível redução do risco de complicações ou condições resultantes dessa infecção, não sendo possível, contudo, através da evidência disponível na literatura, avaliar a redução dessas complicações. A presente pergunta de pesquisa não foi capaz de identificar efeitos indesejáveis diretamente associados à tecnologia.

## 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foi incluído nesta análise apenas o desfecho primário e para qualquer tempo de seguimento. A certeza de evidência foi considerada *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos. Devido a grandes diferenças entre os desenhos dos estudos e da forma de avaliação dos dados de amamentação, bem como sua confiabilidade, optou-se por não separar, na ferramenta GRADE, os estudos que avaliaram transmissão vertical na amamentação apenas dos que avaliaram transmissão vertical, incluindo outras formas de transmissão. Uma análise completa está disponível no Quadro 11.

QUADRO 11. Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho primário “Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal

Avaliação da Certeza							Síntese dos resultados	
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza	Impacto	

#### Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal

3 estudos observacionais: caso-controle	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	Takahashi <i>et al.</i> (1991) e Lopes <i>et al.</i> (2009) sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1, mostrando uma redução da taxa de transmissão vertical no grupo triado. No entanto, Lopes <i>et al.</i> (2009) adotaram como medida profilática da transmissão do HTLV tanto a recomendação de não oferecer leite materno aos bebês de mães positivas quanto o nascimento por cesariana. Takahashi <i>et al.</i> (1991) sugerem o tempo de amamentação é um fator de risco importante. Van Dyke <i>et al.</i> (1995) não encontrou associação entre aleitamento materno e a transmissão vertical de HTLV 2.	
---	--------------------------	-----------	-------	--------------------------	--------	---------------------	--	--

#### Taxa de transmissão vertical de HTLV 1-2 em filhos de mães positivas com e sem detecção pré-natal

4 estudos observacionais: séries de casos	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave	Muito grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa	Três estudos sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1/2. A associação entre amamentação e transmissão vertical do HTLV 1/2 não foi demonstrada por Dal Fabbro (2008). Este último foi a única série de casos que recomendou que as gestantes infectadas por HTLV não amamentassem seus bebês, ainda assim houve casos de aleitamento entre os infectados.	
---	--------------------------	-----------	-------	--------------------------	--------	---------------------	---	--

a. Devido à inclusão de filhos adolescentes/adultos e à inclusão de filhos nascidos antes da gestação para a qual a mãe foi testada, além de problemas no relato dos desfechos. b. Dados permitem avaliar transmissão vertical, mas estudos calculam de formas diferentes, incluindo fatores de confusão diferentes em cada estudo

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos avaliados divergem quanto às taxas de transmissão vertical do HTLV e às possíveis vias de transmissão mãe-para-filho. Sete dos 8 estudos avaliados investigaram o papel da amamentação na transmissão vertical de HTLV (17, 54–59). Destes, 5 sugerem que o aleitamento materno é um fator de risco importante na transmissão vertical do HTLV 1-2 (17, 54–56, 59). Alguns autores sugerem, ainda, que o tempo de amamentação representa um fator de risco mais importante que a amamentação em si: Takahashi *et al.* (1991)(55) indicam que a amamentação que se estende após o desaparecimento do anticorpo anti-HTLV 1 materno, transferido em útero para o bebê, parece ser um importante fator de risco para a transmissão vertical de HTLV 1. Paiva *et al.* (2018)(17) também sugerem uma associação entre o tempo de amamentação e o aumento da transmissão vertical (<12 meses *vs* ≥12 meses). Os resultados de Wiktor *et al.* (1993)(56) mostraram taxas de transmissão numericamente superiores para bebês amamentados por mais de 6 meses em comparação com aqueles amamentados por 6 meses ou menos, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Apesar desses achados, em outros estudos, a associação entre a transmissão vertical do HTLV 1/2 e o aleitamento materno não foi evidenciada (57, 58). Esses achados sugerem que a transmissão pré-natal ou perinatal não pode ser descartada. Além disso, destaca-se que a maioria dos estudos avaliou pacientes com HTLV-1.

Entre os estudos incluídos, apenas 4 indicaram que foram adotadas medidas para prevenir a transmissão vertical do HTLV 1/2. Nestes 4 estudos, as participantes foram orientadas a não amamentar seus filhos (55, 57–59) e em 1/4 as participantes foram orientadas a realizar cesariana (59). Apesar da adoção de medidas profiláticas, em dois estudos (55, 58) houve descrição de casos de bebês amamentados.

Limitações importantes impedem conclusões robustas acerca do tema avaliado. Entre elas estão: (1) a inclusão de estudos sem comparador, devido à escassez de evidências; (2) em alguns estudos, foram avaliados filhos que nasceram antes da gestação para a qual a mãe foi triada. Nestes casos, não é possível afirmar que as mães já estavam contaminadas no momento das gestações anteriores ou que os filhos tenham sido infectados por transmissão vertical; e (3) alguns estudos incluem pacientes adolescente e/ou adultos, o que também aumenta a incerteza de que a transmissão do HTLV tenha sido exclusivamente vertical entre as amostras.

A certeza de evidência, considerada *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos, também deve ser levada em consideração na interpretação desses resultados. Questões importantes permanecem em aberto, sejam elas: (1) são necessários estudos primários de avaliação de carga viral em leite materno nessas gestantes infectadas para HTLV para quantificar a possibilidade de transmissão vertical por essa via; (2) o tempo de amamentação que potencialmente confere risco de transmissão vertical precisa ser mais bem determinado; (3) o papel de outras formas de transmissão vertical, como complicações perinatais, precisam ser melhor compreendidos.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS, Brasília, maio de 2009. Editora do Ministério da Saúde; (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 2009.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I EstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2021.
3. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980 dez;77(12):7415–9.
4. Bohiltea R, Turcan N, Berceanu C, Munteanu O, Georgescu T, Ducu I, et al. Implications of human T-lymphotropic virus in pregnancy: A case report and a review of the diagnostic criteria and management proposal. *Exp Ther Med*. 2020 nov 26;21(1):82.
5. Watanabe. HTLV-1-associated diseases. *Int J Hematol*. 1997;66(3):257–78.
6. Friedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease associations, diagnosis, and treatment. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13](https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13). 2022.
7. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2012;3(378).
8. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010 jul;23(3):577–89.
9. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev*. 2004;6(3):144–54.
10. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Ishak M de OG. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003 ago;19(4):901–14.
11. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report [homepage da internet]. Acesso em 12 jan 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>. 2021.
12. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary Prevention of HTLV-I in Japan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996;13:S199–203.
13. Takezaki T, Tajima K, Ito M, Ito S, Kinoshita K, Tachibana K, et al. Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia*. 1997 abr 11;Supplement 3:60–2.
14. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, Barnett M, Palmer P, Medeiros D, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1(1):37–44.
15. Carles G, Tortevoye P, Tuppin P, Ureta-Vidal A, Peneau C, el Guindi W, et al. Infection par le rétrovirus HTLV-1 et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 jan;33(1):14–20.
16. Rosadas C, Malik B, Taylor GP, Puccioni-Sohler M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 nov 12;12(11):e0006913.
17. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz O do C, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep*. 2018 maio 17;8(1):7742.
18. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3(388).
19. Nightingale S, Orton D, Ratcliffe D, Skidmore S, Tossell J, Desselberger U. Antenatal survey for the seroprevalence of HTLV-1 infections in the West Midlands, England. *Epidemiol Infect*. 1993 abr 19;110(2):379–87.
20. The HTLV European Research Network. Seroepidemiology of the Human T-Cell Leukaemia/Lymphoma Viruses in Europe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996 set;68–77.
21. Otigbah C, Kelly A, Aitken C, Norman J, Jeffries D, Erskine KJ. Is HTLV-1 status another antenatal screening test that we need? *BJOG*. 1997 fev;104(2):258–60.
22. Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, Pauli G, del Mistro A, Machuca A, et al. The Seroepidemiology of Human T-Lymphotropic Viruses. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005 jan;38(1):104–9.
23. Fox JM, Mutualima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, et al. Seroprevalence of <scp>HTLV</scp> -1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of <scp>HTLV</scp> seroprevalence in Africa. *Tropical Medicine & International Health*. 2016 mar 3;21(3):312–24.
24. Santos JI dos, Lopes MA de A, Deliègue-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995 ago;37(4):343–8.

25. Mello MAG, da Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Regina da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virol J.* 2014 dez 13;11(1):28.
26. Medeiros ACM, Vidal LRR, von Linsingen R, Ferin AN, Bessani Strapasson T, de Almeida SM, et al. Confirmatory molecular method for HTLV-1/2 infection in high-risk pregnant women. *J Med Virol.* 2018 maio 30;90(5):998–1001.
27. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM dos, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RC de M. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 jul 26;45(4):453–6.
28. Moura AA, Mello MJG de, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *International Journal of Infectious Diseases.* 2015 out;39:10–5.
29. 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. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2014 nov;18(6):618–24.
30. de Fátima Castro Mendes M, de Ribamar Oliveira Lima J, de Oliveira de Melo B, de Maria Fernandes da Silva Pinto C, Maia HS, Ferro TAF, et al. Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2020 jun 28;51(2):637–45.
31. Souza VG de, Martins ML, Carneiro-Proietti AB de F, Januário JN, Ladeira RVP, Silva CMS, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 abr;45(2):159–62.
32. Oliveira SR de, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfo-trópico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2006 ago;28(8).
33. Monteiro DLM, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NCP, Teixeira SAM, Villela LHC, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Women Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 set 4;8(9):e3146.
34. Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalência de vírus linfo-trópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu - São Paulo - Brasil: fatores de risco para vírus linfo-trópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 fev;37(1):28–32.
35. Vargas L, Bastos F, Guimarães A, Amaral S, Fausto T, Arriaga M, et al. Seroprevalence and factors associated with Human Immunodeficiency virus, Human T lymphotropic virus and Hepatitis B/C infections in parturient women of Salvador – Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2020 jul;24(4):279–87.
36. Machado Filho AC, Sardinha JFJ, Ponte RL, Costa EP da, Eartinez-Espinosa FE. Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia.* 2010 abr;32(4):176–83.
37. Lima LHM de, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009 mar;25(3):668–76.
38. Costa GB, de Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MR da S, et al. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. *The Journal of Infection in Developing Countries.* 2018 ago 31;12(08):657–65.
39. Guerra AB, Siravenha LQ, Laurentino RV, Feitosa RNM, Azevedo VN, Vallinoto ACR, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 dez 16;18(1):169.
40. Sodré Barmpas DB, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha J de C, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 jun 10;13(6):e0007404.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília. 2021.
42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (WHO). Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses. 1º ed. Vol. 67. Lyon : International Agency for Research on Cancer; 1996.
43. Kira J ichi, Fujihara K, Itoyama Y, Goto I, Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci.* 1991 nov;106(1):41–9.
44. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. *Arch Neurol.* 2006 nov 1;63(11):1560.
45. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2018 dez;56(12).
46. Jacob F, Santos-Fortuna E, Caterine-Araujo A. Algoritmo de testes sorológicos de triagem para infecção por HTLV-1/2 usado no Instituto Adolfo Lutz Algorithm of HTLV-1/2 serological screening tests employed by Instituto Adolfo Lutz . *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA).* 2008 jan;5(49):12–8.
47. Brasil. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/ inicio.jsp>.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria no. 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília; 1993.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União. Brasília; 2009.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 23, de 31 de maio de 2016. Torna pública a decisão de incorporar os procedimentos laboratoriais por técnicas de Western Blot e PCR em tempo real no diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. Brasília; 2016.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo I. . Brasília; 2021.
52. Reino Unido. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). HTLV . Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=HTLV>.
53. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). HTLV screening. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <https://www.cadth.ca/search?s=HTLV%20screening>.
54. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, Ishimaru T, Miyamoto T, Hino S. The Prevalence of Human T-Cell lymphotropic Virus Type 1 in Pregnant Women and Their Newborns . Pediatrics. 1990 jun;86(1):11–7.
55. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. Int J Cancer. 1991 nov 11;49(5):673–7.
56. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, Palker TJ, Champegnie E, Ramlal A, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. J Acquir Immune Defic Syndr (1988). 1993 out 6;6(10):1162–7.
57. van Dyke RB, Heneine W, Perrin ME, Rudolph D, Starszak E, Woods T, et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. J Pediatr. 1995 dez;127(6):924–8.
58. Dal Fabbro MMFJ. Infecção pelo HTLV 1-2 em gestantes de Mato Grosso do Sul / HTLV 1-2 infection in pregnant women from Mato Grosso do Sul. Rio de Janeiro. Tese (Doutorado em Medicina Tropical). Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
59. Lopes MSSN, Santos ACS, Carneiro-Proietti ABF, Group IHR, Colares LG, Ribeiro MA, et al. Follow-up of HTLV-1 Infected Pregnant Women and Analyses of Vertical and Sexual Viral Transmission in Their Familiar Groups. 14th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Retroviruses. Salvador; 2009. p. A5.
60. Hamed A, Akhlaghi F, Meshkat Z, Sezavar M, Nomani H, Meshkat M. The Prevalence of Human T-Cell lymphotropic Virus Type 1 in Pregnant Women and Their Newborns. ISRN Obstet Gynecol. 2012 nov 14;2012:1–5.

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Avaliação Econômica

**Detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação econômica da detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em comparação com a prática atual de não realização desta triagem entre as gestantes. Esta avaliação foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Avaliação Econômica:** propôs-se uma análise de custo-utilidade, em que a efetividade foi medida na forma de utilidade, construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (MS), na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todas as gestantes em pré-natal pelo SUS. Os desfechos econômicos considerados foram os custos médicos diretos, incluindo os testes de triagem ELISA e o teste complementar/confirmatório Western Blot (WB) utilizados diretamente para a detecção e confirmação da infecção pelo HTLV 1/2. De acordo com a análise empreendida, o custo da triagem para HTLV foi de R\$ 72.421,74, havendo um incremento em custos de cerca de R\$ 71.390,72 em comparação à não-realização da triagem pré-natal para esta doença. A efetividade comparada da triagem utilizando o teste ELISA foi um pouco inferior (- 0,0014) à estratégia de não triar esta doença, culminando em um custo muito superior da triagem relacionado com uma efetividade (utilidade) muito próxima à da não triagem. Por fim, a Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) encontrada foi de R\$ - 47.952.617,71/QALY.

## 4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Propõe-se uma análise de custo-efetividade, na forma de utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo MS (1). As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no Quadro 1.

Quadro 1 - Características principais da avaliação econômica

População-alvo e subgrupos	Todas as gestantes em pré-natal pelo SUS.
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-utilidade (efetividade na forma de utilidade)
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	59 anos (a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o IBGE menos 18 anos - período de vida sem risco de desenvolvimento de ATL naqueles portadores do vírus HTLV).
Taxa de desconto	5 % ao ano.
Escolha dos desfechos de saúde	O desfecho avaliado foi: desenvolvimento da Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1 (ATL), nos RNs das gestantes com HTLV que fossem contaminados pelo HTLV a partir de transmissão vertical. Este aspecto foi comparado nos 2 grupos hipotéticos avaliados (gestantes com e sem triagem para HTLV)
Mensuração da efetividade	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação da frequência das complicações do HTLV nos grupos submetidos a triagem com aqueles não triados para esta doença.
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Anos de vida, ajustados por QALY
Estimativa de recursos e custos	Os custos diretos com os testes de triagem e os confirmatórios foram obtidos no SIGTAP. Os custos com medicamentos foram obtidos com o DCCI/SVS/MS e SIGTAP.
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).
Método de modelagem	Escolheu-se um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com 2 'braços', de diferentes opções: triar e não triar. Adotou-se ciclos anuais.

## 5. METODOLOGIA

### População alvo

A população alvo corresponde às gestantes brasileiras. O número de gestantes foi estimado a partir da população total e da taxa bruta de natalidade, dados obtidos do TABNET DATASUS e do IBGE (2-4). De acordo com as estimativas, em 2023 espera-se aproximadamente 3.173.755 gestantes, número vem apresentando leve redução a cada ano (devido à queda na taxa de natalidade), em 2027 esse número deverá estar em cerca de 3.043.810 gestantes.

### Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

## Comparadores

Foram definidos 2 grupos para comparação:

- c) Gestantes em pré-natal pelo SUS não submetidas à triagem neonatal para HTLV 1/2 (cenário atual);
- d) Gestantes em pré-natal pelo SUS submetidas à detecção neonatal para HTLV 1/2.

## Horizonte Temporal

A sobrevida média do brasileiro, segundo o IBGE é de 77 anos (5). A Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1 (ATL), por sua vez, não é uma doença das duas primeiras décadas de vida, ou seja, aqueles que adquirirem o HTLV não desenvolverão doença antes dos 18 anos de idade (6, 7). Assim, foi adotado um horizonte temporal (e, portanto, número de ciclos anuais) de: 77 menos 18 anos, que corresponde a 59 anos, sendo este o tempo dentro do período da média de vida do brasileiro, na qual o indivíduo com HTLV estaria sobre risco de desenvolver ATL.

## Taxa de desconto

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicou-se como taxa de desconto 5% ao ano.

## Desfecho de interesse proposto

O desfecho avaliado foi: desenvolvimento de ATL, nos RNs das gestantes com HTLV que foram contaminados pelo HTLV a partir de transmissão vertical por amamentação. Estes aspectos foram comparados nos 2 grupos hipotéticos avaliados (com e sem triagem para HTLV).

Neste contexto, cabe ressaltar que se realizou um desconto de 18 anos no modelo para compensar o fato de que o desenvolvimento da ATL a partir da juventude e não na infância ou adolescência (6-10).

## Utilidade

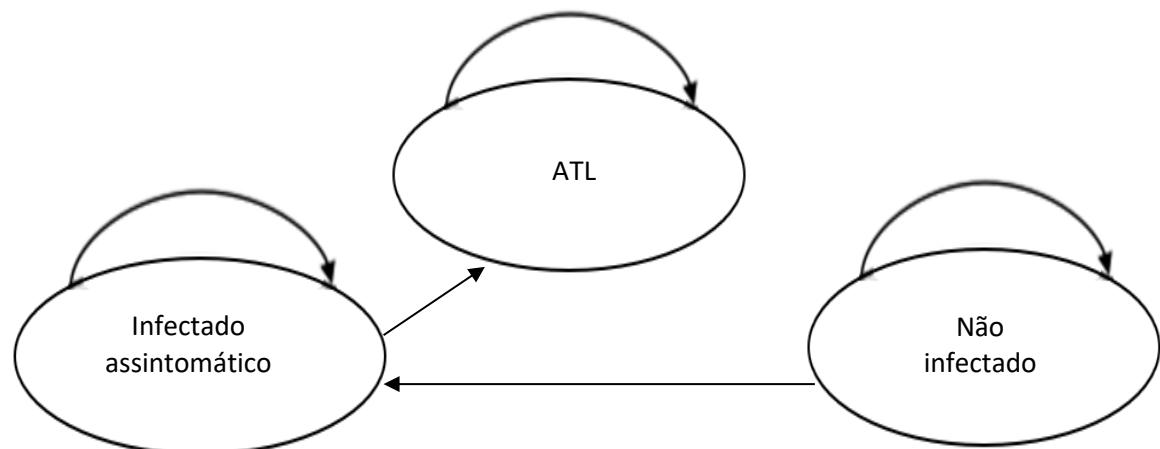
A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), este cálculo foi obtido multiplicando-se a probabilidade de vida nos estados de saúde no modelo de Markov construído, pela utilidade dos estados, obtidos na literatura (11).

## Custos

Não foram encontrados dados dos custos do medicamento Zidovudina (AZT) utilizado no tratamento da ATL, no Banco de Preços em Saúde (BPS) ou em banco de preços abertos para consulta de caráter público, privado ou misto. Sendo assim utilizou-se o custo fornecido pelo MS. Em relação aos custos diretos com os testes de triagem e complementar/confirmatório bem como com outros medicamentos utilizados no tratamento da doença, estes foram obtidos no SIGTAP (2, 12).

## Desenho do modelo

A estrutura geral do modelo com os estados considerados possíveis no modelo de Markov utilizado pode ser visualizada na figura abaixo:



Gestantes em pré-natal pelo SUS com HTLV= Filho(s)/a(s)

**Figura 1. Estados utilizados no modelo de Markov construído para análise**

O Quadro 2, abaixo, mostra os parâmetros de interesse utilizados no modelo, como as diferentes prevalências avaliadas para HTLV 1/2 e ATL.

**Quadro 2 - Parâmetros de interesse**

Variável-Parâmetro	Valor	Fonte
<b>Epidemiologia</b>		
Prevalência média de vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1/2	0,32%	(13,14)
Prevalência mínima de HTLV 1/2	0,1%	(8,13)
Prevalência máxima de leucemia-linfoma de células T do adulto (ATL)	5%	(8)
Prevalência mínima de ATL	3%	(8)
<b>Probabilidades</b>		
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) sensibilidade (positivo) gestante infectada	99,9%	(15)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) sensibilidade (negativo) gestante infectada	0,1%	(15)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 Western-Blot (WB) sensibilidade (positivo) gestante infectada	97,1%	(16)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 WB sensibilidade (negativo) gestante infectada	2,9%	(16)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) especificidade (positivo) gestante não infectada	0,5%	(15)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) especificidade (negativo) gestante não infectada	99,5%	(15)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 WB especificidade (positivo) gestante não infectada	7,5%	(16)
Teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 WB especificidade (negativo) gestante não infectada	92,5%	(16)
Probabilidade de uma gestante com HTLV 1/2 amamentar	0,09	(17)

Probabilidade de o bebê se infectar com HTLV 1/2 dado que a mãe amamentou	0,20 a 0,25	(8,18)
Probabilidade de o bebê se infectar com HTLV 1/2 dado que a mãe não amamentou	0,025	(8)
Probabilidade de o bebê desenvolver ATL dado que a mãe amamentou	3 a 5%	(8)
Probabilidade de o bebê desenvolver ATL dado que a mãe não amamentou	3 a 5%	(8)
<b>Utilidade</b>		
HTLV assintomático/a	0,262 (0,209-0,314)	(11)
Ter ATL	0,858 (0,840-0,876)	(11)
<b>Testes e Medicamentos</b>		
Teste de Triagem ELISA	18,55	(2)
Teste complementar/confirmatório WB	85,00	(2)
Zidovudina (AZT) 900 mg ao dia	2,34	(12)
Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) dose de 5-6 milhões UI/m <sup>2</sup> /dia	138,03	(2)

## Uso de recursos

Os recursos de saúde utilizados na análise de custo-efetividade referem-se aos custos associados aos testes de triagem, confirmatório, de medicamentos e de quimioterapia para o tratamento de ATL, complicações geradas pelo HTLV 1/2. Os padrões de utilização de recursos para triagem e tratamento das pacientes foram estimados de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (2) e com o MS (12). Para o cenário-base, o custo de triagem e teste complementar/confirmatório Western Blot (WB) foi de 103,55 reais brasileiros (BRL) por paciente, composto pelo preço do teste de triagem ELISA (18,55 BRL) combinado com o teste complementar/confirmatório WB (85,00 BRL).

A análise considerou a forma aguda da ATL em que há indicação de uso do medicamento AZT 900mg ao dia, custando R\$ 0,26 por cápsula de 100 mg. É importante dizer que, após um a dois meses, a dose de AZT pode ser reduzida para 600mg ao dia. Adicionalmente, deve-se administrar Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) em dose de 5-6 milhões UI/m<sup>2</sup> ao dia, R\$ 138,03 ao dia, em uso contínuo, e após um a dois meses, a dose pode ser reduzida para 3-5 milhões UI ao dia. Também é possível optar pela quimioterapia intensiva (2, 8, 12).

Quadro 3 – Custos medicamentosos associados ao tratamento da ATL

Medicamento	Valor unitário	Valor por tempo de tratamento	Fonte
Zidovudina (AZT) 100 mg	R\$ 0,26	R\$ 854,10*	(2,8,12)
Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) dose de 5-6 milhões UI/m <sup>2</sup> /dia	R\$ 138,03	R\$ 50.380,95*	(2)
Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica (1 <sup>a</sup> linha)	R\$ 407,50	R\$ 2.445,00**	(2,8,12)
Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica (2 <sup>a</sup> linha)	R\$ 1.800,00	R\$ 10.800,00**	(2,8,12)
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto (1 <sup>a</sup> linha)	R\$ 800,00	R\$ 4.800,00**	(2,8,12)
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto (2 <sup>a</sup> linha)	R\$ 1.447,70	R\$ 8.686,20**	(2,8,12)

\*Valor anual \*\*Valor de seis sessões

## Pressupostos do Modelo

- XIII. A história natural e possíveis eventos foi considerada semelhante independentemente do sexo do bebê.
- XIV. Considerando a complexidade do HTLV 1/2, adotou-se o princípio de que as gestantes infectadas podem transmitir a doença aos seus bebês de modo que eles também se infectem com HTLV 1/2 e desenvolvem uma das complicações geradas por essa doença que é a ATL.
- XV. A análise considerou a triagem com ELISA + WB por ter sido predominante nos estudos específicos detalhados na tabela que apresentada na síntese de evidências deste Parecer Técnico Científico.
- XVI. Assumiu-se que a sensibilidade e especificidade de todos os testes eram semelhantes e próximas de 100%.
- XVII. Definiu-se que as probabilidades para cada evento não se alteraram ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.
- XVIII. As probabilidades de transição utilizadas foram aquelas encontradas na literatura (8, 13, 16).
- XIX. As utilidades adotadas foram aquelas encontradas na literatura, no artigo de Rosadas *et al.* (11).
- XX. Os ciclos utilizados no modelo foram de 1 ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de 1 ano.
- XXI. Para os custos adotou-se uma distribuição gama, para as probabilidades e utilidades uma distribuição beta.
- XXII. Considerou-se somente a forma aguda da ATL, que é a forma mais frequente, e que se apresenta como uma leucemia agressiva (8).
- XXIII. Resultados de saúde e custos de cuidados relacionados a mães infectadas pelo HTLV-1 não foram incluídas no modelo por serem consideradas demandas que naturalmente surgirão no sistema público de saúde independente da estratégia;
- XXIV. Outras doenças associadas ao HTLV-1, que não ATL, não foram consideradas no modelo.

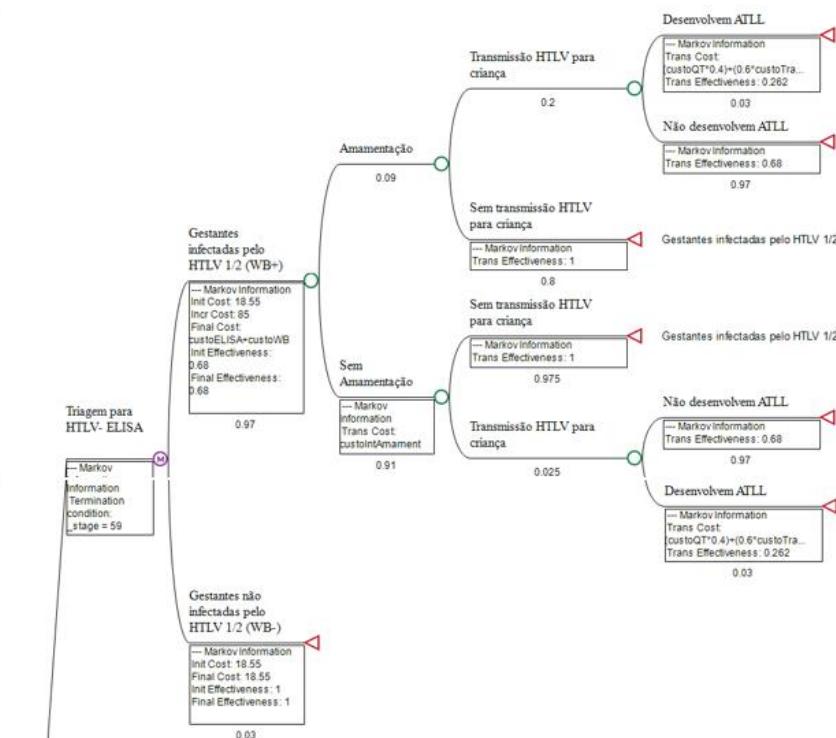
## Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Essa análise consistiu uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, a fim de verificar possíveis mudanças no RCEI final. Para os valores médio, mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura (Quadro 2), para parâmetros sem variabilidade definida na literatura adotou-se uma variação de  $\pm 10\%$ .

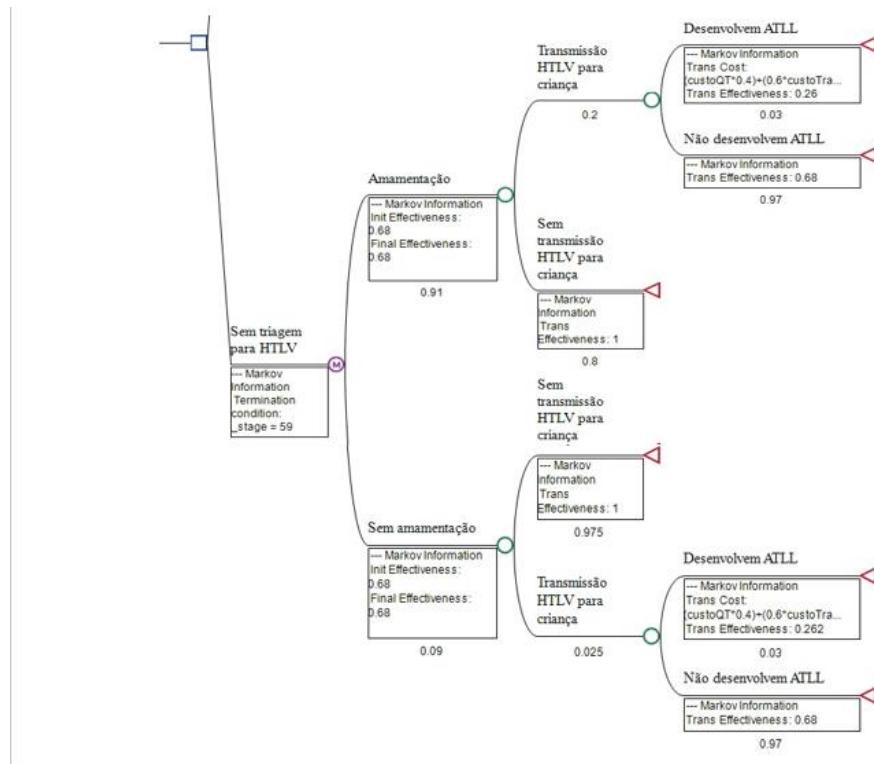
Em relação à frequência do desenvolvimento de ATL, naqueles com HTLV-1, esta é estimada entre 3% a 5% (8).

## 6. RESULTADOS

O modelo de Markov construído pode ser visto nas Figuras 2 e 3. Os valores de custo, custo incremental, efetividade (na forma de utilidade), efetividade incremental e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER), entre as duas estratégias de triagem avaliadas estão no Quadro 4.



**Figura 2- Detalhe do Braço 1 (gestante HTLV submetida a triagem+teste confirmatório), do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade (utilidade).**



**Figura 3- Detalhe do Braço 2 (gestante HTLV não submetida a triagem+teste confirmatório= situação atual), do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade (utilidade)**

Quadro 4 - Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções avaliadas

Rank	Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Não-dominado						
1	<b>Sem Detecção de HTLV (atual)</b>	1.031,02	0	56,7443	0	0
2	<b>Detecção de HTLV: ELISA + WB</b>	72.421,74	71.390,72	56,7429	- 0,0014	- 47.952.617,71/QALY

De acordo com o modelo de Markov e a análise empreendida, o custo da triagem para HTLV utilizando o teste ELISA foi de R\$ 72.421,74, como mostra o Quadro 4, havendo um incremento de R\$ 71.390,72 em comparação com a não-realização da triagem pré-natal para esta doença. Por sua vez, a efetividade, na forma de utilidade comparada da triagem utilizando o teste ELISA foi um pouco inferior, uma diferença de apenas -0,0014. Ou seja, um custo muito superior com uma efetividade (utilidade) praticamente similar. A RCEI encontrada foi de R\$ -47.952.617,71/QALY, o que significa que a alternativa da triagem para HTLV – ELISA não é custo-efetiva.

A Figura 4, abaixo, representa a comparação dos dois cenários avaliados: triar e não triar para HTLV. Esta indica claramente que a triagem não é custo-efetiva no cenário avaliado. A simulação de Monte Carlo, realizada para a análise de sensibilidade, resultou em uma curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade desfavorável à triagem, sendo a triagem para HTLV uma estratégia dominada, posto que o incremento no custo é significativo, frente a uma efetividade um pouco inferior àquela obtida sem a triagem.

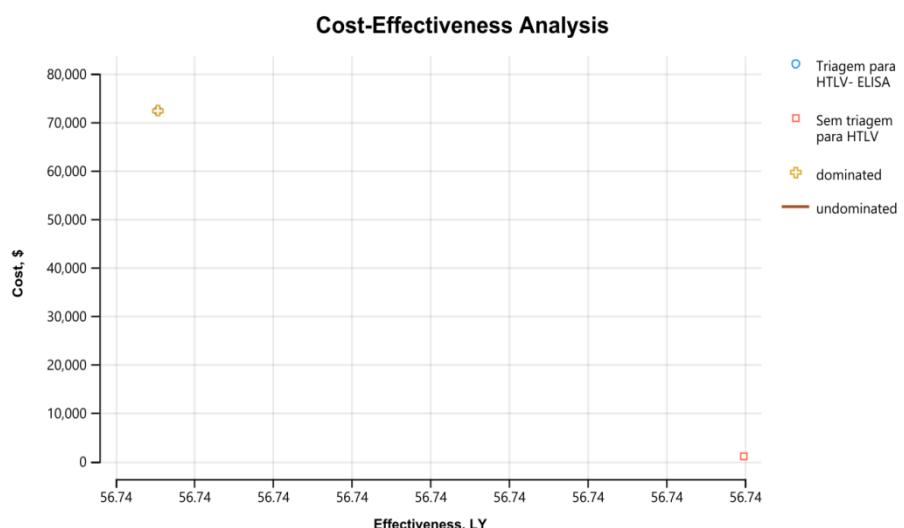


Figura 4. Resultado da análise de custo-efetividade (utilidade) comparando as duas estratégias de avaliadas (Triagem vs. não triagem). Obs. A legenda indica triagem HTLV-ELISA, mas todo ELISA alterado é seguido de teste confirmatório.

## 7. DISCUSSÃO

A análise empreendida não indica ganhos a partir da adoção da triagem para HTLV 1/2 em gestantes. O custo adicional é elevado, para uma efetividade comparada levemente inferior (diferença de apenas -0,0014). O valor de custo efetividade da tecnologia de 72.421,74/56,74, resultando em uma RCEI de R\$ -47.952.617,71/QALY.

Em relação à literatura observa-se que os nossos resultados são similares àqueles obtidos no Reino Unido, publicação de 2019 de Malik e Taylor (19). este propôs uma análise de custo efetividade, na tentativa de com seus resultados oferecer um contraponto a uma decisão de 2017 adotada pelo Comitê Nacional de Triagem do Reino Unido que se posicionou contra a introdução da triagem pré-natal do HTLV-1 no Reino Unido. Porém, os resultados do estudo de Malik e Taylor (19) indicaram que a um custo de £ 3.58 por teste realizado, a triagem em gestantes para HTLV teria um ICER de £ 84.952/QALY para a ocorrência de ATL (adotando-se numa frequência de desenvolvimento desta complicação de 4% entre aqueles com HTLV), ou seja, um resultado em concordância com o nosso e indicando custos ainda maiores. O autor, neste artigo argumenta que ao invés da adoção da triagem universal se devesse considerar grupos específicos, sem, no entanto, apresentar dados e cálculos que indicassem a custo efetividade de estratégias focadas em subgrupos.

Cabe destacar que os resultados obtidos não negam a plausibilidade de ganhos em termos de saúde pública advindos da potencial redução na transmissão vertical dos vírus HTLV 1/2, seguida de uma potencial redução na ocorrência de doenças graves, como a ATL, ou a HAM. A avaliação empreendida diz respeito a aspectos de custo-efetividade e custo-utilidade da intervenção proposta. Por fim, é importante ressaltar que todas as metodologias de análise possuem limitações intrínsecas que devem ser sempre consideradas.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
2. Brasil. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/ inicio.jsp>.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Taxa Bruta de Natalidade. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): População Total Residente. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Expectativa de vida dos brasileiros. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29505-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-3-meses-e-chega-a-76-6-anos-em-2019>
6. Friedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease associations, diagnosis, and treatment. [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13](https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13). 2022.
7. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report [homepage da internet]. Acesso em 12 jan 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>. 2021.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de manejo clínico da infecção pelo. 2021..
9. Matos P, Marcondes S, Sonsim G, Carvalho V, Santos A, Sousa A, et al. Leucemia/Linfoma De Células T Do Adulto: Relato De Caso. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;43: S74–S75.
10. Bittencourt AL, Farré L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. An Bras Dermatol. 2008;83: 351–359.
11. Rosadas C, Assone T, Yamashita M, Adonis A, Puccioni-Sohler M, Santos M, et al. Health state utility values in people living with htlv-1 and in patients with ham/tsp: The impact of a neglected disease on the quality of life. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14: 1–14. doi:10.1371/journal.pntd.0008761
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília. 2021Saúde M da.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº. 1/2022, de janeiro de 2022. Dispõe sobre as recomendações do uso de dolutegravir em gestantes independentemente da idade gestacional e mulheres vivendo com HIV em idade fértil, com intenção de engravidar. Brasília; 2022.
14. Vieira BA, Bidinotto AB, Dartora WJ, Pedrotti LG, de Oliveira VM, Wendland EM. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11: 1–10.
15. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of commercially available serological screening tests for human T-cell lymphotropic virus infection in Brazil. J Clin Microbiol. 2018;56: 1–9.
16. Rosadas, C; Senna, K; da Costa, M; Assone, T; Casseb, J; Nukui, Y; Cook, L; Mariano, L; Castro, BG; Grassi, MFR; de Oliveira, ACP; Caterino-de-Araujo, A; Malik, BGP. Economic analysis of HTLV-1 antenatal screening in Brazil: An open access cost-utility model to be applied globally. 2022.
17. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FR de A, Souza Júnior VG de, Botelho CA, Duarte G. Infecção pelo vírus linfo-trópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da Região Centro-Oeste do Brasil. Rev Bras Ginecol e Obs. 2005;27: 719–725.
18. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz ODC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: Longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. Sci Rep. 2018;8: 8–13.
19. Malik B, Taylor GP. Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. Br J Haematol. 2019;184: 1040–1043.

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Impacto Orçamentário

**Detecção pré-natal de infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de ampliação de uso de teste de triagem, em comparação à não detecção, e uso de teste complementar/confirmatório para a detecção da infecção pelo vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2 em gestantes no pré-natal, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) (1). Esta análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação da triagem neonatal e teste complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1/2 em gestantes, na perspectiva do SUS. Atualmente não há recomendação nacional de rastreamento universal de gestantes através do Programa de Triagem Neonatal do SUS para HTLV (1-3). Esta análise foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Análise de Impacto Orçamentário:** foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível implementação de uso de teste de triagem para o vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 1/2, em gestantes no pré-natal, ao longo de 5 anos comparativamente à não detecção da doença, conforme as Diretrizes Metodológicas de análise de Impacto Orçamentário, do MS. A realidade atual de inexistência de testagem de HTLV gera um custo anual em teste de triagem de zero. No entanto, a não identificação de indivíduos com HTLV, gera, por sua vez, custos com doenças graves como a Leucemia/Linfoma de células T adultas (ATL). Sendo assim, no primeiro caso o custo anual e em 5 anos seria zero. Porém se fossem considerados os testes de triagem ELISA e o teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos, observa-se um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.719.783,36 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.223.298,22 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 202.212.233,87 em um cenário de alta demanda. Analogamente, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório Western-Blot (WB), sem considerar falsos positivos, tem-se um incremento nos custos com o aumento da demanda, equivalente a R\$ 195.930.065,16 em um cenário de baixa demanda, R\$ 197.896.199,97 em um cenário da demanda base (prevalência média) e, de R\$ 204.420.192,75 em um cenário de alta demanda.

## 4. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do rastreamento da infecção pelo HTLV 1/2 para todas as gestantes, na primeira consulta do pré-natal, e da indicação de exame complementar para todas as gestantes com exame de triagem reagente, no SUS, comparado a não realização de triagem. Objetiva-se a prevenção da transmissão vertical do HTLV 1/2 de mulheres diagnosticadas, por meio de intervenções no intuito de interromper o ciclo de transmissão familiar desse agente infeccioso.

De acordo com o MS, em 2018 o Brasil teve 2.944.932 gestantes (1), sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 14,41/1 mil habitantes (4). Cabe ressaltar que nem todas as gestantes são submetidas aos testes de triagem pré-natal e ao teste complementar/confirmatório (1). Alguns estados, por meio de portarias e resoluções estaduais, recomendam a testagem para HTLV 1/2 durante o pré-natal, como é o caso da Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Norte e Mato Grosso do Sul (1).

## 5. MÉTODOS

### 5.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS (5).

### 5.2 Horizonte temporal

Quanto ao horizonte temporal da análise, utilizou-se o horizonte temporal de 5 anos, com as estimativas de impacto orçamentário relatadas ano a ano. A preferência por um horizonte temporal de 5 anos considerou a expectativa de difusão da tecnologia no sistema de saúde a partir de sua implementação, optando-se pelo horizonte temporal mais longo para garantir o tempo necessário para a estabilização da demanda da tecnologia no mercado (5).

### 5.3 Preço proposto para ampliação de uso

Para o cálculo do impacto orçamentário foi utilizado o preço de cada um dos testes (triagem e complementar/confirmatório), conforme o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (6). O preço considerado do teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV - 2 (ELISA) foi de R\$ 18,55 cada, para o teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) foi de R\$ 65,00 cada e, o teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WB) envolve um custo de R\$ 85,00 cada (6). A Tabela 1 apresenta o preço dos testes individualmente e a composição do teste de triagem com um dos testes complementares/confirmatórios que são realizados nos casos de gestantes com teste de triagem reagente.

Tabela 1 – Preço dos testes de triagem e complementar/confirmatório para HTLV – 1/2

Componente do Custo	Valor unitário
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV 2 (ELISA) (por paciente)	R\$ 18,55
Teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) (por paciente)	R\$ 65,00
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WESTERN-BLOT - WB) (por paciente)	R\$ 85,00
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV 2 (ELISA) + Custo do teste de detecção de RNA do HTLV 1 (PCR) (por paciente)	R\$ 83,55
Teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 + HTLV 2 (ELISA) + Custo do teste para pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1 (WB) (por paciente)	R\$ 103,55

Fonte: Elaborada pela autora a partir de dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP, 2022) (6).

#### 5.4 População

O HTLV-1, pode causar doenças graves, como a ATL, a mielopatia associada ao HTLV-1/paralisia espástica tropical (HAM/TSP), a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (IDH), entre outras (1, 2, 7-16). Os casos de infecção por HTLV 1/2 podem apresentar-se em fase/estágio assintomático, de forma que não é possível saber com mais precisão o número de casos no Brasil. Os dados do número de casos foram obtidos por meio de uma estimativa de transmissão vertical de HTLV 1/2 anualmente no Brasil, que de acordo com a literatura, varia de 0,1% (mais baixa prevalência) a 1,05% (mais alta prevalência) (1, 12, 17).

Tabela 2 - Dados populacionais e epidemiológicos de interesse

Dados Populacionais	Valor	Fonte
Prevalência HTLV 1/2	0,1 a 1,05:100.000	(1,12,17,18)
População total residente estimada no Brasil em 2023	216.284.269	(19)
Número estimado de gestantes no Brasil em 2023	3.173.755	(4,19)
Taxa bruta de natalidade estimada no Brasil em 2023	13,34/1mil habitantes	(4)

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 3 apresenta o número estimado de gestantes no Brasil para os cinco anos do horizonte temporal utilizado nesta Análise de Impacto Orçamentário.

**TABELA 3 - NÚMERO ESTIMADO DE GESTANTES NO BRASIL**

Ano	Número estimado de gestantes
2023	3.173.755
2024	3.141.622
2025	3.110.432
2026	3.077.822

É importante dizer que não há atualmente uma recomendação universal de rastreamento de infecção de HTLV 1/2 em gestantes em todo o território nacional (1-3). Sendo assim, além do cenário atual, foram construídos mais dois cenários alternativos, para a triagem neonatal para HTLV 1/2.

Foram feitas estimativas da seguinte forma:

- 8) O cenário de referência envolve a não triagem das gestantes;
- 9) Os cenários alternativos são: i) realizar o teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) e o teste complementar/confirmatório pesquisa de DNA proviral (PCR); ii) realizar o teste de pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA) e o teste complementar/confirmatório pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (WB).
- 10) A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
- 11) No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta iniciaria em 30% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 20% entre o segundo e quarto ano, atingindo 100% desta no 5º ano.
- 12) A população inicial a ser atingida foi calculada pela estimativa do número de gestantes no país para os anos de 2023 a 2027. O cálculo considerou a população total residente no país vezes a taxa bruta de natalidade/1000 habitantes, adicionando-se a este valor 10%, para considerar as perdas resultantes de abortos e subnotificações.
- 13) As análises realizadas incluem o impacto orçamentário:
  - ✓ em situações de baixa, base (padrão médio) e alta demanda de prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes;
  - ✓ da realização do teste de triagem pesquisa de anticorpos anti-HTLV 1/2 (ELISA), conforme percentual de adesão por um (ou outro) teste complementar/confirmatório: WB ou PCR.
  - ✓ considerando o número de falsos positivos, a maior e a menor prevalência de HTLV 1/2 em gestantes brasileiras reportada pela literatura bem como a especificidade de teste de HTLV-1 (testando o mínimo de 92% e o máximo 99,5%) (1-20).
- 14) A realidade atual de inexistência de recomendação nacional de rastreamento universal de gestantes com HTLV 1/2, gera um custo anual em teste de triagem e teste complementar/confirmatório para diagnóstico que foi assumido como zero. É importante destacar que a não identificação de indivíduos com HTLV 1/2, gera, por sua vez, custos com o tratamento de doenças associadas a essa infecção como é o caso da ATL.

Para a análise do impacto orçamentário, foi utilizada a ‘Planilha Brasileira de Impacto orçamentário de tecnologias’ (5).

## 6. RESULTADOS

Considerando os dados de custos dos testes de triagem e complementar/confirmatório para HTLV 1/2 apresentados na Tabela 1, os dados populacionais e epidemiológicos de interesse da tabela 2, e que haveria uma difusão de 100% no Brasil da testagem, a partir de sua ampliação de uso para gestantes em pré-natal, foi realizada a análise de impacto orçamentário, conforme apresenta-se nas Tabelas 3, 4 e 5. Os resultados são apresentados, a seguir, anualmente e ao final de 5 anos.

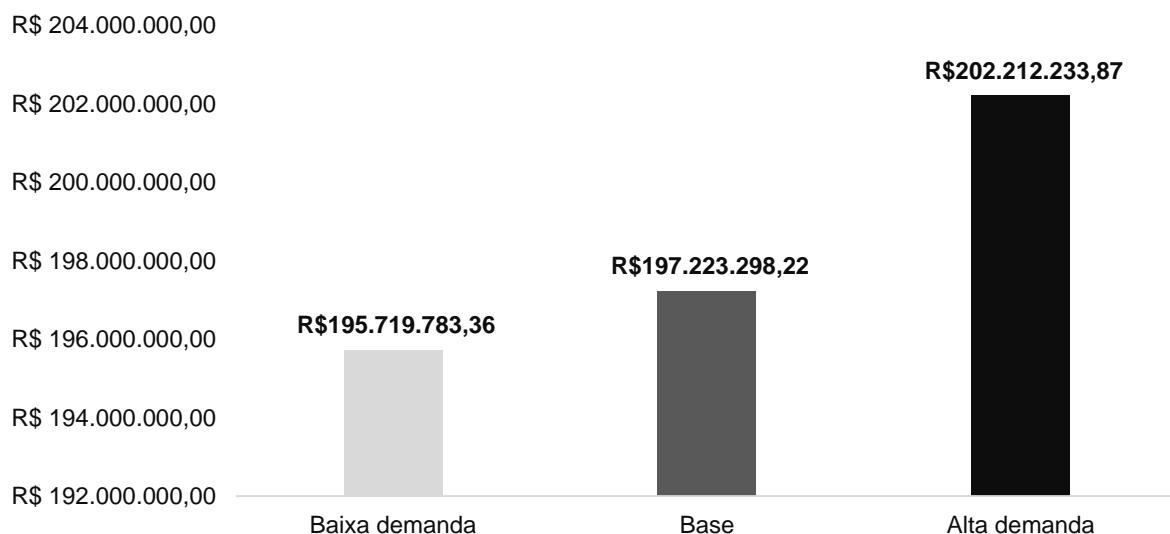
A realidade atual de inexistência de testagem de HTLV 1/2 gera um custo anual em teste de triagem de zero. Sendo assim, no cenário de referência, o custo anual e em 5 anos seria zero.

Dado que ainda não há uma recomendação universal de rastreamento de infecção de HTLV 1/2 no Brasil, e que dados de outros países têm demonstrado que a testagem sistemática de gestantes no pré-natal resulta em redução significativa da transmissão do HTLV 1/2, o que consequentemente evita problemas graves de saúde associados como é o caso da leucemia/linfoma de células T adultas e a mielopatia/paraparesia espástica tropical, torna-se relevante o olhar atento aos custos e benefícios da testagem (1, 21).

A análise de impacto orçamentário que considerou como taxa de incorporação da nova tecnologia pelo SUS, um cenário iniciando em 30% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 20% entre o segundo e quarto ano, atingindo 100% desta no 5º ano, demonstrou que, a estimativa para 2027, chegou a R\$ 57.095.787,42 no cenário ELISA + PCR.

Neste cenário, em que se considera para além da taxa de difusão da tecnologia pelo SUS, as situações de baixa, base (padrão médio) e alta demanda de prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório PCR, sem considerar falsos positivos, é possível observar um incremento nos custos com o aumento da demanda, como mostra o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Impacto Orçamentário Incremental ELISA + PCR

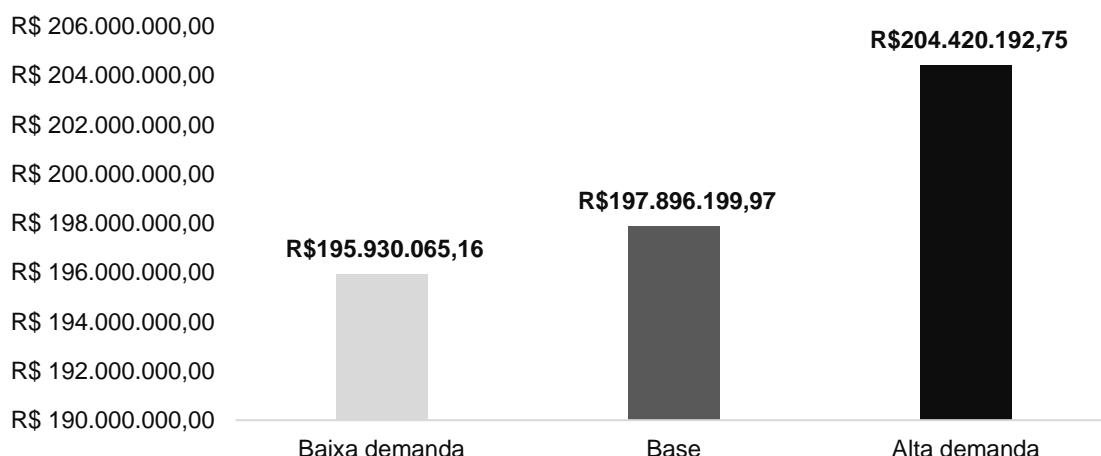


Fonte: Elaboração própria.

Para avaliar os custos totais conforme a demanda da população em estudo, considerou-se como sendo baixa demanda a prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes de 0,1%, para a demanda de referência foi utilizada a média de prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 de 0,32% e, para o cenário de alta demanda, uma prevalência de 1,05% (20). Quando analisados os extremos, ou seja, a menor e a maior prevalência da doença, observa-se um incremento nos custos equivalente a R\$ 6.492.450,51 do cenário de baixa para o de alta demanda.

Analogamente, assumindo a realização de teste de triagem ELISA e teste complementar/confirmatório WB, sem considerar falsos positivos, é possível observar um incremento nos custos, comparativamente ao cenário de referência, como mostra o Gráfico 2.

Gráfico 2 – Impacto Orçamentário Incremental ELISA + Western-Blot



Fonte: Elaboração própria.

Outra análise que pode ser útil é verificar o impacto orçamentário da triagem pré-natal e do teste complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1/2, por adesão do laboratório. Essa estimativa foi realizada, pois não se pode ter certeza antecipadamente de qual teste complementar/confirmatório, PCR ou WB, será preferível. Sendo assim, os percentuais de adesão foram variados em: 0%, 10%, 40%, 50%, 60%, 90% e 100%, como mostra a Tabela 3.

Considerando os casos de falso positivo, situação em que as amostras reagentes ou inconclusivas são submetidas a testes complementares para a definição do diagnóstico laboratorial, e a variação observada pelos estudos na prevalência da infecção por HTLV 1/2 (12, 17, 18, 22, 23), optou-se por avaliar o percentual de adesão do laboratório por um dos dois testes complementar/confirmatório, as diferentes prevalências (máxima e mínima) incluindo os casos de falso positivo. As Tabelas 4 e 5 evidenciam os resultados.

É possível notar que a maior especificidade (99,5%) do teste utilizado gera maior redução de custo financeiro total em todos os cenários estimados. Além disso, quanto maior a prevalência maior será o custo com os testes de triagem antenatal e complementar/confirmatório para diagnóstico de HTLV 1/2.

Tabela 3 - Resultado por adesão do laboratório

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Total
ELISA + 0% PCR + 100% WB	17.920.927,03	29.565.806,11	40.981.187,75	52.137.687,83	57.290.591,25	197.896.199,97
ELISA + 0% WB + 100% PCR	17.859.990,93	29.465.274,20	40.841.840,38	51.960.405,29	57.095.787,42	197.223.298,22
ELISA + 50% PCR + 50% WB	17.890.458,98	29.515.540,15	40.911.514,06	52.049.046,56	57.193.189,33	197.559.749,09
ELISA + 60% WB + 40% PCR	17.896.552,59	29.525.593,34	40.925.448,80	52.066.774,81	57.212.669,72	197.627.039,27
ELISA + 60% PCR + 40% WB	17.884.365,37	29.505.486,96	40.897.579,33	52.031.318,30	57.173.708,95	197.492.458,92
ELISA + 90% WB + 10% PCR	17.914.833,42	29.555.752,92	40.967.253,01	52.119.959,58	57.271.110,87	197.828.909,79
ELISA + 90% PCR + 10% WB	17.866.084,54	29.475.327,39	40.855.775,12	51.978.133,54	57.115.267,80	197.290.588,39

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 - Resultado por adesão do laboratório, prevalência mínima (0,1%) considerando falso positivo

Cenário Alternativo Prevalência 0,1%	Especificidade	ELISA + 0% PCR + 100% WB	ELISA + 0% WB + 100% PCR	ELISA + 50% PCR + 50% WB	ELISA + 60% WB + 40% PCR	ELISA + 60% PCR + 40% WB	ELISA + 90% WB + 10% PCR	ELISA + 90% PCR + 10% WB
2023	0,92	39.480.881,97	34.347.015,29	36.913.948,63	37.427.335,30	36.400.561,96	38.967.495,30	34.860.401,96
	0,995	19.268.424,22	18.890.429,95	19.079.427,09	19.117.226,51	19.041.627,66	19.230.624,79	18.928.229,38
2024	0,92	50.907.473,73	45.785.372,97	48.346.423,35	48.858.633,43	47.834.213,28	50.395.263,66	46.297.583,05
	0,995	30.899.660,33	30.485.280,37	30.692.470,35	30.733.908,35	30.651.032,36	30.858.222,34	30.526.718,37
2025	0,92	62.110.975,42	56.999.913,32	59.555.444,37	60.066.550,58	59.044.338,16	61.599.869,21	57.511.019,53
	0,995	42.301.799,48	41.851.719,94	42.076.759,71	42.121.767,66	42.031.751,76	42.256.791,52	41.896.727,90
2026	0,92	73.045.947,72	67.949.074,62	70.497.511,17	71.007.198,48	69.987.823,86	72.536.260,41	68.458.761,93
	0,995	53.444.454,07	52.959.697,12	53.202.075,60	53.250.551,29	53.153.599,90	53.395.978,38	53.008.172,82
2027	0,92	77.967.801,14	72.907.771,45	75.437.786,29	75.943.789,26	74.931.783,33	77.461.798,17	73.413.774,42
	0,995	58.582.916,87	58.084.036,42	58.333.476,64	58.383.364,69	58.283.588,60	58.533.028,83	58.133.924,46

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5 - Resultado por adesão do laboratório, prevalência máxima (1,05%) considerando falso positivo

Cenário Alternativo Prevalência 1,05%	Especificidade	ELISA + 0% PCR + 100% WB	ELISA + 0% WB + 100% PCR	ELISA + 50% PCR + 50% WB	ELISA + 60% WB + 40% PCR	ELISA + 60% PCR + 40% WB	ELISA + 90% WB + 10% PCR	ELISA + 90% PCR + 10% WB
2023	0,92	39.275.857,37	34.190.231,78	36.733.044,57	37.241.607,13	36.224.482,02	38.767.294,81	34.698.794,34
	0,995	19.255.610,18	18.880.630,98	19.068.120,58	19.105.618,50	19.030.622,66	19.218.112,26	18.918.128,90
2024	0,92	50.704.524,94	45.630.176,84	48.167.350,89	48.674.785,70	47.659.916,08	50.197.090,13	46.137.611,65
	0,995	30.886.976,03	30.475.580,61	30.681.278,32	30.722.417,86	30.640.138,78	30.845.836,49	30.516.720,15
2025	0,92	61.910.041,51	56.846.257,97	59.378.149,74	59.884.528,09	58.871.771,38	61.403.663,15	57.352.636,32
	0,995	42.289.241,11	41.842.116,48	42.065.678,79	42.110.391,26	42.020.966,33	42.244.528,64	41.886.828,95
2026	0,92	72.847.120,43	67.797.030,22	70.322.075,32	70.827.084,34	69.817.066,30	72.342.111,41	68.302.039,24
	0,995	53.432.027,37	52.950.194,35	53.191.110,86	53.239.294,16	53.142.927,55	53.383.844,07	52.998.377,65
2027	0,92	77.771.171,02	72.757.407,24	75.264.289,13	75.765.665,50	74.762.912,75	77.269.794,64	73.258.783,61
	0,995	58.570.627,49	58.074.638,65	58.322.633,07	58.372.231,96	58.273.034,19	58.521.028,61	58.124.237,54

Fonte: Elaboração própria.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº. 1/2022, de janeiro de 2022. Dispõe sobre as recomendações do uso de dolutegravir em gestantes independentemente da idade gestacional e mulheres vivendo com HIV em idade fértil, com intenção de engravidar. Brasília; 2022.
2. Rosadas C, Malik B, Taylor GP, Puccioni-Sohler M. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12: 1–14.
3. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz ODC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: Longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep.* 2018;8: 8–13. doi:10.1038/s41598-018-25939-y
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Taxa Bruta de Natalidade. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
6. Brasil. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
7. Trenchi A, Gastaldello R, Balangero M, Irizar M, Cudolá A, Gallego S. Retrospective study of the prevalence of human T-cell lymphotropic virus-type 1/2, HIV, and HBV in pregnant women in Argentina. *J Med Virol.* 2007;79: 1974–1978.
8. Fox JM, Mutualima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *Trop Med Int Heal.* 2016;21: 312–324.
9. Ramos JM, Milla A, Sánchez V, Vergés M, Toro C, Gutiérrez F. Cribado prenatal de la infección por Trypanosoma cruzi y virus linfotrópico humano de células T en gestantes latinoamericanas. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2009;27: 165–167.
10. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, dos Santos EJM, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RC de M. Estudo descritivo da infecção pelo HTLV em uma população de gestantes do Estado do Pará, norte do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45: 453–456.
11. Mylonas I, Brüning A, Kainer F, Friese K. HTLV infection and its implication in gynaecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282: 493–501. doi:10.1007/s00404-010-1559-1
12. Mello MAG, Da Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Regina Da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: A neglected condition despite the high prevalence. *Virol J.* 2014;11: 1–7.
13. Friedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease associations, diagnosis, and treatment. [homepage da internet]. Acesso em 15 jan 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13](https://www.uptodate.com/contents/human-t-lymphotropic-virus-type-i-disease-associations-diagnosis-and-treatment?search=mielopatia%20htlv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13). 2022.
14. Carles G, Tortevoye P, Tuppin P, Ureta-Vidal A, Peneau C, El Guindi W, et al. Infection par le rétrovirus HTLV-1 et grossesse. *J Gynécologie Obs Biol la Reprod.* 2004;33: 14–20.
15. Moriuchi H, Masuzaki H, Doi H, Katamine S. Mother-to-child transmission of human t-cell lymphotropic virus type1. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32: 175–177.
16. Machuca A, Soriano V, Tuset C, Caballero E, Aguilera A, de Lejarazu RO, et al. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. *Sex Transm Infect.* 2000;76: 366–370.
17. Barmpas DBS, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha J de C, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13: 1–13.

18. Vieira BA, Bidinotto AB, Dartora WJ, Pedrotti LG, de Oliveira VM, Wendland EM. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11: 1–10.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): População Total Residente. [homepage da internet]. Acesso em 20 dez 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projacao/>
20. Rosadas C, Caterino-De-araujo A, Taylor GP. Specificity of htlv screening tests and its impact on health care program costs: The perspective of antenatal screening in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54: 2–5.
21. Yonemoto N, Suzuki S, Sekizawa A, Hoshi S, Sagara Y, Itabashi K. Implementation of nationwide screening of pregnant women for HTLV-1 infection in Japan: analysis of a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20: 1196.
22. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report [homepage da internet]. Acesso em 12 jan 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>. 2021.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de manejo clínico da infecção pelo. 2021.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**