

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MICHELLY ZANCHIN**

**“PREVALÊNCIA DA CO-INFECÇÃO COM HIV ENTRE GESTANTES  
COM HEPATITE C NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL NO  
PERÍODO DE NOVEMBRO DE 2002 A DEZEMBRO DE 2007”**

**Brasília - DF  
2009**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MICHELLY ZANCHIN**

**“PREVALÊNCIA DA CO-INFECÇÃO COM HIV ENTRE GESTANTES  
COM HEPATITE C NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL NO  
PERÍODO DE NOVEMBRO DE 2002 A DEZEMBRO DE 2007”**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz.

**Brasília - DF  
2009**

## AGRADECIMENTOS

*À Deus, por ter me feito chegar até aqui.*

*Aos meus pais, que me ensinaram a enfrentar as dificuldades e proporcionaram essa oportunidade em minha vida.*

*À APAE, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande, MS, por permitirem a realização desta pesquisa.*

*Ao Prof. Dr. Carlos A. B. Tomaz, pela orientação e pelo conhecimento passado.*

*Ao Dr. Rivaldo Venâncio pela atenção e sugestões feitas.*

*Aos professores do Mestrado pelos ensinamentos.*

*Aos amigos e companheiros do Mestrado por amenizarem as horas difíceis com estímulo constante.*

*A toda equipe do Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da APAE (IPEd-APAE) pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho e principalmente ao Sr. Renato Genaro do CPD, pelas informações cedidas do banco de dados.*

*A todos que de uma forma colaboraram para que esta etapa pudesse ser concluída.*

*Muito Obrigada!*

*“A satisfação está no esforço feito para alcançar o objetivo,  
e não em tê-lo alcançado.” (Gandhi)*

## RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) é um problema de saúde pública em todo o mundo. A Hepatite C constitui no Brasil uma das principais doenças infecciosas encontradas em gestantes que podem ser transmitidas da mãe para o filho. A co-infecção com o HIV representa um grande problema para as gestantes já infectadas com VHC, devido, entre outros fatores, elevar a carga viral do VHC, aumentando as chances de transmissão vertical. **Objetivos:** Verificar a prevalência de Hepatite C nas gestantes do Estado do Mato Grosso do Sul e avaliar a taxa de co-infecção com HIV entre as gestantes com casos de Hepatite C confirmados, caracterizando também a prevalência de acordo com a faixa etária e as Microrregiões do Estado. **Método:** Foi realizado um levantamento dos dados de todas as gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Estado do Mato Grosso do Sul no período de novembro de 2002 a dezembro de 2007. Um total de 192.871 resultados de testes para o VHC em gestantes foram analisados por meio de busca em um banco de dados, onde informações como a idade e o município de origem das gestantes infectadas também estavam disponíveis. Foi analisada também, entre as gestantes positivas para o VHC, a existência de co-infecção com HIV. **Resultados:** Das 192.871 gestantes triadas nesse período, 244 (0,13%) apresentaram-se positivas para o VHC e 6 (2,44%) dessas gestantes positivas apresentaram co-infecção com o HIV. A prevalência foi mais relacionada com a faixa etária de 23 - 27 anos (28,83%) e com a Microrregião de Campo Grande. **Conclusões:** A prevalência da infecção pelo VHC nas gestantes apresentou-se dentro das variações de frequência encontradas na literatura mundial, sendo considerada baixa quando comparada a alguns trabalhos disponíveis e inferior ao padrão de endemicidade relatado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde. A taxa de co-infecção com HIV também apresentou-se dentro dos padrões já publicados, porém bem abaixo em relação a outros estudos.

**PALAVRAS-CHAVES:** Hepatite C, Gestantes, Co-infecção, Prevalência.

## ABSTRACT

**Introduction:** The infection of hepatitis C virus (HCV) is a public health problem worldwide. Hepatitis C in Brazil is a major infectious disease found in pregnant women that can be transmitted from mother to child. Co-infection with HIV is a major problem for women already infected with HCV, because, among other factors, increase of HCV viral load, increasing the chances of vertical transmission.

**Objectives:** To assess the prevalence of hepatitis C in pregnant women of the State of Mato Grosso do Sul and to evaluate the co-infection with HIV among pregnant women with confirmed cases of Hepatitis C, also featuring the prevalence according to age and the Microregion the State. **Method:** A survey of data from all pregnant women at the Pregnancy Protection Program of the State of Mato Grosso do Sul in the period November 2002 to December 2007. A total of 192.871 tests for the results of HCV in pregnant women were analyzed using the search in a database, where information such as age and municipality of origin of the infected pregnant women were also available. Was also analyzed, among women positive for HCV, the existence of co-infection with HIV. **Results:** Of the 192.871 women screened during this period, 244 (0,13%) were positive for HCV and 6 (2,44%) of these women had positive co-infection with HIV. The prevalence was more related to the age group 23 - 27 years (28,83%) and the microregion of Campo Grande. **Conclusions:** The prevalence of HCV infection in pregnant women showed up in the frequency of variations found in the literature and is considered low when compared to some jobs available and lower the standard of endemicity reported by the National Program for Prevention and Control of Viral Hepatitis of the Ministry Health A co-infection with HIV also presented within the standards already published, but well below in relation to other studies.

**KEY WORDS:** Hepatitis C, Pregnancy, Co-infection, Prevalence.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpos contra o core do Vírus da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpos contra do Vírus da Hepatite C
Anti-HIV	Anticorpos contra o Vírus da Imunodeficiência Humana
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
HAART	Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa
HBsAg	Antígeno de superfície do Vírus da Hepatite B
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Vírus T-Linfotrópicos Humanos
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IPED-APAE	Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
PBMNCs	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PKU	Fenilcetonúria
PPG	Programa de Proteção à Gestante
RIBA	Recombinant Immunoblot Assay
RNA	Ribonucleic Acid
Peg-IFN	Peginterferon
PNHV	Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais
SUS	Sistema Único de Saúde
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
$\chi^2$	Teste de Qui-Quadrado

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do Vírus da Hepatite C.....	14
Figura 2 - Prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado nos anos de 2003, 2004 e 2005 .....	46
Figura 3 - Prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado nos anos de 2006 e 2007.....	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados das triagens para VHC realizadas nas gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Mato Grosso do Sul entre 2002 e 2007. ....	43
Tabela 2 -	Prevalência de gestantes positivas para o VHC e co-infectadas com HIV.....	44
Tabela 3 -	Porcentagem de prevalência para cada faixa etária no período total e em cada ano....	45
Tabela 4 -	Dados de prevalência para cada Microrregião do Estado para cada ano .....	46

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Prevalência de infecção pelo VHC no Estado do MS para cada ano do estudo. \*: 2004 > 2003, 2005, 2006 e 2007 ( $p < 0,015$  em todos os casos) \*\*: 2006 > 2003 ( $p = 0,035$ ) ..... 44
- Gráfico 2 - Porcentagens de prevalência por faixa etária. São apresentados os dados consolidados do total do período estudado. \*: Grupo <18 anos é menor que todos. \*\*: Maior que 28-32 anos e >32 anos..... 45

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	07
LISTA DE FIGURAS.....	08
LISTA DE TABELAS .....	09
LISTA DE GRÁFICOS .....	10
SUMÁRIO.....	11
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 Vírus da Hepatite C (VHC).....	13
1.2 História Natural da Doença.....	14
1.3 Prevalência do VHC.....	18
1.4 Transmissão do VHC.....	19
1.5 Transmissão Vertical .....	20
1.6 Co-infecção com HIV.....	25
1.7 Métodos Diagnósticos.....	28
1.8 Tratamento.....	31
1.9 Prevenção.....	35
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
2.1 Geral .....	38
2.2 Específicos.....	38
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
3.1 Tipo de Estudo.....	39
3.2 Características do Local de Estudo.....	39
3.3 Características das Amostras.....	40
3.4 Procedimentos das Análises.....	41
3.5 Análise estatística .....	42
3.6 Aspectos Éticos.....	42
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>7 SUGESTÕES .....</b>	<b>54</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS.....	62
ANEXO 1 – Artigo Científico.....	63

<b>ANEXO 2 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 3 – Procedimentos para coleta de amostra de sangue em papel-filtro.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO 4 – Microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul e suas respectivas cidades.....</b>	<b>79</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Vírus da Hepatite C (VHC)

O VHC tem emergido como a causa da segunda maior epidemia de infecções virais depois do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). O resultado de mortalidade atribuído a Hepatite C é esperado para mais que o triplo nas próximas duas décadas e espera-se que ultrapasse o número de mortes relatadas pelo HIV <sup>(1)</sup>. Somente nos Estados Unidos, uma estimativa de 10.000 mortes por ano são atribuídas à doenças hepáticas associadas ao VHC <sup>(2)</sup>.

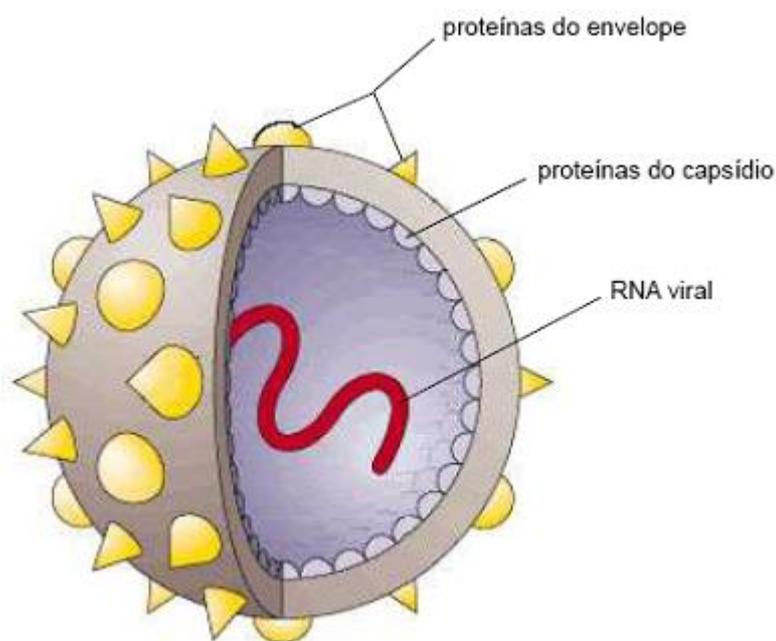
Após sua descoberta em 1989, o Vírus da Hepatite C tem emergido como a maior causa de doença crônica de fígado em todo o mundo <sup>(3)</sup>. Uma estimativa de 170 milhões de pessoas estão infectadas e mais de 80% das infecções resultam em viremia persistente <sup>(4)</sup>. O VHC é atualmente o maior problema de saúde pública, onde a Organização Mundial de Saúde estima que entre as pessoas mundialmente infectadas, 20% dos casos são de hepatite aguda e 70% de hepatite crônica <sup>(5)</sup>.

A elevada taxa de infecção persistente distingue o VHC dos outros membros da família *Flaviviridae* <sup>(6)</sup>. O VHC é um vírus RNA (*Ribonucleic Acid*) que possui genoma em fita simples, de polaridade positiva, medindo 9,7 kilobases de comprimento (Figura 1). Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (*open reading frame*) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais (1 a 5), sendo essas últimas, as responsáveis pela replicação viral <sup>(7)</sup>.

A análise filogenética das sequências genômicas do VHC permitiu sua caracterização em 6 genótipos, denominados de 1 a 6, os quais são subdivididos em grupos a, b, c, etc. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações que são denominadas quasispecies. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus com o surgimento de pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das quasispecies parece estar relacionada com a pressão imunológica, já que costuma ser

pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, sendo de alta heterogeneidade nos casos de doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica <sup>(7)</sup>.

Diferentes mecanismos têm sido descritos para elucidar a evolução do RNA viral no interior do hospedeiro, incluindo mutação, inatividade e evolução adaptativa <sup>(6)</sup>. A existência de quasispecies e a grande capacidade mutagênica do vírus propiciam o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro <sup>(7)</sup>.



**Figura 1 – Estrutura do Vírus da Hepatite C <sup>(7)</sup>.**

## 1.2 História Natural da Doença

A grande importância das hepatites não se limita ao enorme número de pessoas infectadas, estende-se também às complicações das formas agudas e crônicas <sup>(8)</sup>. A infecção crônica é definida como a infecção persistente por um período superior a 6 meses <sup>(9)</sup>.

A grande maioria dos casos de Hepatite C apresenta-se de forma assintomática. A Hepatite C é uma doença viral crônica e contagiosa que afeta principalmente o fígado, sua taxa de progressão é bastante individual, sendo que alguns pacientes apresentam longas expectativas de vida e com o

tratamento apropriado, alguns podem se recuperar completamente <sup>(10,11)</sup>. A progressão da doença pode ser afetada por muitos fatores, incluindo a idade da infecção, gênero, etnia, duração da infecção, consumo de álcool, modo de aquisição e imunossupressão <sup>(12)</sup>.

Devido a maioria dos casos de Hepatite C serem assintomáticos, seu diagnóstico só ocorre em um estágio clínico avançado, quando os pacientes se submetem à exames de rotina ou doações de sangue <sup>(13)</sup>. A doença pode permanecer assintomática por mais de 20 anos, antecedendo o desenvolvimento de doença hepática <sup>(2)</sup>.

O tempo de incubação do VHC mostra-se bastante variável, de 1 a 13 meses, com uma média de 8 meses. Logo após a contaminação, o único e melhor marcador disponível até os dias de hoje, é a detecção do RNA do VHC, uma vez que os anticorpos surgem somente 4 a 20 semanas após o contágio. Como as formas anictéricas da Hepatite C correspondem a cerca de 70% dos casos, os indivíduos contaminados evoluem para a cronicidade totalmente assintomáticos, sem terem conhecimento da presença de anticorpos contra o VHC ou mesmo do aumento de enzimas hepáticas como a ALT (Alanina Aminotransferase). Nessa fase de janela imunológica, ou seja, da presença do RNA do VHC ainda com anticorpos negativos, é que pode ocorrer a contaminação parenteral, tanto por transfusão sanguínea como pelo uso de drogas ilícitas e outros <sup>(7)</sup>.

Cerca de 15 a 20% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda se recuperam espontaneamente, enquanto 80 a 85% serão portadores crônicos do VHC. Destes, a maioria cursa com infecção leve ou moderada e fibrose mínima, enquanto 20 a 40% desenvolvem doença hepática potencialmente grave e suas complicações após muitos anos de infecção <sup>(14)</sup>.

A icterícia surge em somente um terço dos pacientes com infecção aguda e a maioria dos pacientes com infecção crônica podem apresentar sintomas inespecíficos até que apareçam as complicações da cirrose. Os principais sintomas incluem fadiga, anorexia, perda de peso, náuseas, desconforto abdominal e prurido. Alguns pacientes apresentam manifestações extra-hepáticas que incluem as hematológicas (crioglobulinemia essencial mista), dermatológicas (porfiria cutânea tardia e líquen plano), renais

(glomerulonefrite membranoproliferativa), sialoadenite e tireoidite de Hashimoto<sup>(14)</sup>.

Assim como em outras partes do mundo, na América Latina, as doenças hepáticas terminais associadas ao VHC constituem-se na principal indicação de transplante hepático em adultos<sup>(15)</sup>. As altas porcentagens de cronicidade da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, assim como o fato de ser a mais frequente etiologia diagnosticada em casos de transplante de fígado, fazem com que a Hepatite C constitua grave problema de saúde pública<sup>(7)</sup>.

Em relação á doença em gestantes, Sookoian (2006)<sup>(16)</sup>, relata que mulheres grávidas eliminam mais significativamente o RNA do VHC do que as não grávidas, sugerindo que a gravidez e o parto parecem influenciar o curso clínico da infecção pelo VHC. No caso de infecção crônica, as transaminases tendem a normalizar para níveis basais durante o 2º e 3º trimestre da gestação. Esta observação pode supor uma hipótese de um favorável e por acaso efeito imune mediado da gravidez nas células de necrose do fígado em mulheres VHC positivas. Portanto, a gravidez não induz uma deterioração da função hepática.

Pesquisas têm demonstrado um aumento linear na viremia do VHC durante toda a gravidez, o qual pode ser compatível com a reatividade imune debilitada. Contudo, não existem efeitos deletérios aparentes da gravidez no curso da infecção pelo VHC. Não existem também evidências que sugerem uma menor duração, aumento do número de anomalias congênitas e complicações obstétricas<sup>(17)</sup>.

Quanto a história natural da infecção pelo VHC adquirida verticalmente, esta ainda não é bem definida, muitas crianças apresentam leves anormalidades bioquímicas e histológicas e não desenvolverão complicações hepáticas significativas durante a adolescência. Diferentes modos de aquisição do VHC têm diversas histórias naturais, permanecendo não esclarecidas no presente<sup>(17)</sup>.

Sabe-se que os efeitos da transmissão vertical da infecção pelo VHC são desconhecidos, porém bebês que são infectados no primeiro ano de vida apresentam alto risco de desenvolver graves doenças de fígado<sup>(18)</sup>.

Segundo a Rede Européia do Vírus da Hepatite C Pediátrico (*European Paediatric Hepatite C Virus Network*) aproximadamente 20% das crianças eliminam o vírus, enquanto 80% dos pacientes pediátricos desenvolvem uma infecção crônica persistente <sup>(19)</sup>.

Crianças infectadas com VHC têm uma saúde melhor nas primeiras duas décadas de vida do que posteriormente. Como não é possível prever quando as crianças desenvolverão doenças graves de fígado, o monitoramento a longo prazo dessas crianças infectadas torna-se necessário <sup>(12)</sup>.

Prevê-se que complicações da infecção pelo VHC se desenvolvam depois de 25 a 30 anos de infecção e, portanto, acredita-se que se precocemente identificada e tratada a infecção nas crianças, o risco de morte na segunda e terceira década será reduzido <sup>(18)</sup>.

Zuccotti et al (2006) <sup>(19)</sup> realizaram um estudo na Itália, onde crianças com infecção pelo VHC adquiridas verticalmente foram acompanhadas com o objetivo de descrever o curso natural da infecção pelo VHC. As crianças que adquiriram VHC de suas mães foram acompanhadas do nascimento até uma média de 104 meses de idade. Os autores encontraram que a hepatite crônica leve foi a mais comum característica histopatológica encontrada em biopsia de fígado, ocorrendo em praticamente todas as crianças submetidas à biopsia com uma idade média de 4 anos de idade. Estes resultados sugerem que a infecção pelo VHC transmitida verticalmente possui um curso benigno em crianças, apesar da presença de viremia e alterações persistentes nos níveis de ALT.

A respeito da duração da viremia em crianças, parece que algumas podem eliminar o vírus ao longo dos primeiros meses de vida, onde é difícil saber se isso se deve a uma eliminação do vírus ou uma replicação viral muito débil que faz com que o mesmo seja indetectável <sup>(21)</sup>.

Nos pacientes co-infectados com VHC e HIV, a progressão da doença pelo VHC é usualmente mais agressiva e apresenta alto nível de viremia, e também, há um maior risco de associação com a cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma. A prevalência de cirrose é três vezes maior entre pacientes co-infectados com HIV do que nos pacientes infectados apenas com o VHC <sup>(22)</sup>.

Em relação ao genótipo do VHC, particularmente, os genótipos estão associados aos diferentes procedimentos e conseqüências das doenças

hepáticas e com diferenças na resposta ao tratamento <sup>(23)</sup>. Existem dados conflitantes no impacto do genótipo na progressão da doença, alguns estudos realizados, não demonstraram qualquer efeito do genótipo sobre a progressão, enquanto outros demonstraram que a presença do genótipo 1 está associada com o estágio de fibrose mais avançado e falência hepática <sup>(1)</sup>.

### 1.3 Prevalência do VHC

A prevalência do VHC apresenta grandes variações conforme a região considerada, variando de 0,01 a 0,1% no Reino Unido e Escandinávia para 17 a 26% no Egito <sup>(17)</sup>. Existem cerca de 3 milhões de indivíduos infectados com este vírus nos Estados Unidos, e embora não existam números exatos quanto a prevalência no Brasil, estima-se que 1,5 a 2% da população esteja contaminada. Com a descoberta da existência do VHC e de testes para o seu diagnóstico houve uma redução de aproximadamente 80% de novos casos <sup>(14)</sup>.

A prevalência da infecção pelo VHC é geralmente maior nos pacientes em hemodiálise do que as encontradas na população geral. Uma alta variabilidade nas taxas de VHC positivos tem sido encontrada em indivíduos submetidos à hemodiálise, na ordem de 3,4% em pacientes dos Países Baixos, para mais que 70% na Europa Ocidental. A adoção de testes para detecção do VHC em bancos de sangue e a implantação de medidas de controle para infecções hemodiales-específicas tem implicado no declínio das infecções pelo VHC nos pacientes em hemodiálise <sup>(24)</sup>.

De acordo com o Ministério da Saúde, ainda não existem estudos capazes de estabelecer a real prevalência da Hepatite C no Brasil, e com base em dados da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, em 2002, a distribuição da prevalência variou entre as regiões brasileiras, com taxas de 0,62% no Norte; 0,55% no Nordeste; 0,28% no Centro-Oeste; 0,43% no Sudeste e 0,46% na região Sul. Um dos poucos estudos de base populacional realizado na região Sudeste revelou 1,42% de portadores do VHC na cidade de São Paulo <sup>(25)</sup>.

Quanto a prevalência em gestantes, alguns autores têm demonstrado que a prevalência em mulheres grávidas está na faixa de 0% a 13% <sup>(26)</sup>. Em nosso país, a prevalência observada por alguns autores foi de 0,83%. Quando

avaliada a estimativa de incidência de transmissão vertical do VHC, observa-se uma taxa que varia de 4,5 a 6%, no Brasil, estudos demonstram que esta incidência atinge 5,56%. Em um estudo realizado com gestantes de um serviço de Pré-Natal foi encontrada uma prevalência de 2,66% de testes positivos para o VHC, sendo que desses, 26,09% apresentaram co-infecção com o HIV <sup>(27)</sup>.

Em relação a outros países, as taxas de prevalência também variam bastante, um estudo realizado por Njouom et al (2005) <sup>(5)</sup>, para avaliar a transmissão vertical do VHC em gestantes de Yaoundé, Camarões, encontrou uma prevalência de 1,8% de gestantes positivas, onde 6,7% apresentaram-se HIV positivas e nenhuma transmitiu VHC para seus filhos. Já em outro estudo realizado por Parker et al (1999) <sup>(28)</sup>, analisando amostras de mães e seus recém-nascidos em 2 hospitais do Paquistão, os autores encontraram uma prevalência de VHC nas mulheres de 6,7% e nas crianças de 1,3%.

Atualmente as taxas de infecção aparecem em adultos com idades entre 30 e 49 anos, declinando naqueles com idade acima de 50 anos <sup>(18)</sup>. No Brasil, a distribuição dos casos de Hepatite C se concentra em adultos com idade entre 40 a 59 anos <sup>(25)</sup>. Nos Estados Unidos a prevalência estimada de VHC entre crianças com 6 a 11 anos de idade é de 0,2%, e em adolescentes com idade entre 12 e 19 anos é de 0,4% <sup>(17)</sup>.

São necessários dados que relatem a prevalência da Hepatite C tanto nas gestantes como na população pediátrica, a identificação das crianças infectadas pelo VHC permite uma iniciativa precoce para terapia e monitoramento das consequências <sup>(20)</sup>.

#### **1.4 Transmissão do VHC**

Os indivíduos considerados de risco são aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas intravenosas, pessoas com tatuagens e piercings, alcoólatras, portadores de HIV, transplantados, hemodialisados, hemofílicos, presidiários e sexualmente promíscuos. Nos Estados Unidos, durante os últimos cinco anos, 60% das 25.000 a 40.000 pessoas que se infectaram com o VHC, o adquiriram pelo uso de drogas injetáveis <sup>(8)</sup>.

Portanto, todas as pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemocomponentes até o início dos anos 90, com ou sem história de hepatite pós-transfusional, devem ser avaliadas para provável contaminação com o vírus da Hepatite C. No Brasil, a partir de 1993, há a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-HCV) em candidatos a doadores de sangue, por isso, a hepatite pós-transfusional tornou-se rara, mas outros meios, parenterais ou não, continuam a disseminar a doença <sup>(7)</sup>.

A transmissão do VHC ocorre principalmente por via parenteral, e como já citada, as fontes de infecção incluem transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis e acidentes com agulhas contaminadas. A transmissão sexual e perinatal também têm sido demonstrada, porém com menos frequência <sup>(3)</sup>.

Estima-se que em 40 a 50% dos casos o fator de risco parenteral não é identificado <sup>(29)</sup>. Embora o VHC seja transmitido por contato direto, percutâneo ou por meio de sangue contaminado, em percentual significativo de casos não se identifica a via de infecção <sup>(8)</sup>. Um modo de transmissão não parenteral efetivo é por meio das secreções corporais. A potencial infectividade dos fluidos corporais em pacientes infectados com VHC tem sido identificada pela detecção do RNA do VHC na saliva, ascites, leite materno, urina, fezes, sêmen e secreções cérvico-vaginal <sup>(29)</sup>. O VHC pode também ser detectado no líquido amniótico, porém sua presença pode não ser relevante para a transmissão vertical <sup>(17)</sup>.

Alguns relatos demonstraram que o VHC pode ser encontrado no sêmen e que a infecção pode ser adquirida durante a prática de inseminação artificial. Com isso, sugestões para introdução de medidas severas para controle de agentes infecciosos na medicina reprodutiva têm sido feitas <sup>(17)</sup>.

O risco de transmissão da Hepatite C em gestantes é bem menor que as outras hepatites, variando de aproximadamente 5% entre mulheres positivas para o RNA do VHC até o final da gestação a até 10% entre as mulheres concomitantemente positivas para o HIV <sup>(16)</sup>.

## **1.5 Transmissão Vertical**

Dados da literatura internacional citam que infecções congênitas e perinatais são detectadas frequentemente. É possível que essa frequência seja

maior no Brasil, tendo em vista a elevada incidência de doenças sexualmente transmissíveis na população jovem do nosso país <sup>(30)</sup>.

Desde que a hepatite pós-transfusional tem quase desaparecido, a transmissão do VHC de mães infectadas para seus filhos tem sido responsável pela maioria das infecções pediátricas pelo VHC nos países desenvolvidos <sup>(19)</sup>.

A transmissão da mãe para o filho tem sido estimada na faixa de 5 a 10%, dependendo da carga viral do soro materno. O mecanismo que favorece essa transmissão ainda não é totalmente conhecido, poucas informações sobre o momento em que a transmissão vertical do VHC ocorre são disponíveis, e nenhum procedimento para reduzir a taxa de transmissão tem sido identificado <sup>(31)</sup>.

Existem 3 possíveis vias de transmissão do VHC de mães para seus filhos, a transmissão transplacentária no útero (transmissão antenatal), transmissão durante o nascimento e a transmissão pós natal das mães para seus bebês durante cuidados com os mesmos ou aleitamento materno. O bebê primeiramente encontra o vírus na entrada do canal do nascimento, e a presença do vírus no sangue e fluidos vaginais da mãe facilmente expõe o bebê à doença durante o nascimento <sup>(16)</sup>.

Vários estudos retrospectivos realizados, não puderam demonstrar um elevado risco de transmissão vertical em crianças amamentadas no peito, o fato do VHC ter sido encontrado no colostro e leite materno e poder estar envolvido na transmissão tardia, não têm sido bem esclarecido <sup>(17)</sup>.

Todas as principais organizações de saúde, como a *World Health Organization*, *Centers for Disease Control*, *National Institutes of Health and American Academy of Pediatrics*, recomendam ou apóiam a amamentação por mães portadoras de Hepatite C. Porém, um estudo realizado na Espanha, envolvendo bebês de mães positivas para o VHC e negativas para o HIV mostrou que o RNA do VHC no leite materno foi negativo em mães não virêmicas e positivas em 20% das mães virêmicas, portanto alguns autores advertem que mulheres com elevadas cargas virais não devem amamentar para evitar o risco de transmissão viral durante a amamentação <sup>(16)</sup>.

Ainda quanto a amamentação, Uehara et al (1993) <sup>(32)</sup>, publicaram um estudo onde 2.015 gestantes foram diagnosticadas para anti-HCV, e as gestantes positivas foram testadas para o RNA do VHC no sangue periférico e

no leite materno. Seus recém-nascidos foram também examinados para o RNA do VHC no sangue do cordão umbilical e no sangue periférico 1 semana após o nascimento e durante subsequentes visitas ambulatoriais. Os autores encontraram que 29% das gestantes tiveram RNA do VHC positivos no leite materno e a possibilidade de infecção via amamentação materna foi demonstrada em 1 criança 10 meses após o seu nascimento, portanto dados em relação a amamentação apresentam-se ainda bastante divergentes, não possuindo um consenso, entre os estudos já realizados, sobre seu efeito na transmissão vertical do VHC.

A infecção de células mononucleares do sangue periférico (PBMNCs) tem sido demonstrada por ser um evento crucial na transmissão vertical de viroses como o HIV, e sabe-se, por exemplo, que o VHC pode infectar essas células. Dados demonstram que a infecção das PBMNCs maternas pelo VHC e sua atividade de replicação viral nas PBMNCs, são fatores importantes na transmissão do VHC da mãe para o filho. Porém, o mecanismo pelo qual a infecção das PBMNCs pelo VHC favorece a transmissão vertical ainda não é completamente conhecido <sup>(33)</sup>.

A infecção pelo VHC pode ser transmitida verticalmente por mães infectadas pelo VHC, apresentando quadro assintomático da doença, significando que um elevado nível de RNA do VHC (>1 milhão de cópias/mL) no soro, é um importante fator de risco <sup>(34)</sup>.

O momento exato em que a transmissão ocorre durante a gravidez ou parto não é bem esclarecido. O desenvolvimento de estratégias de sucesso para prevenção da transmissão vertical do VHC depende do entendimento do momento da transmissão e fatores associados <sup>(35)</sup>. Porém, pouco se sabe sobre o risco de transmissão do VHC da mãe para o filho e do momento da infecção em crianças nascidas de mulheres HIV negativas, a qual não é frequente, porém possível <sup>(36)</sup>.

Alguns autores têm relatado que o risco de infecção pelo VHC é aumentado nos casos de crianças nascidas por parto vaginal do que por cesárea, porém nem todos os estudos demonstram essa ligação entre o nascimento vaginal e a transmissão perinatal do VHC <sup>(37)</sup>. Um estudo retrospectivo isolado notou um duplo aumento na taxa de indicação obstétrica

para cesárea em mulheres VHC positivas (42%), em uma tentativa de minimizar o risco da transmissão vertical <sup>(17)</sup>.

Estudos que examinaram o efeito do modo de nascimento na transmissão vertical do VHC observaram significantes reduções na taxa de transmissão com seção de cesárea, mostrando que a taxa de transmissão vertical foi significativamente maior em bebês com nascimento vaginal do que nos outros com nascimento por cesárea, na faixa de 32% versus 6% <sup>(16)</sup>.

Boxal et al (2006) <sup>(38)</sup>, em estudo de acompanhamento de 4 series de gêmeos nascidos de mães VHC positivas, onde investigaram fatores que influenciam no risco de transmissão vertical, como a ordem do nascimento, método de nascimento, intervenções obstetras, gravidez de gêmeos idênticos ou não idênticos, sexo, amamentação e viremia materna, demonstrou que em todos os casos, somente 1 dos gêmeos da mesma família foi infectado. Isso sugere que a infecção não ocorreu no útero, uma vez que um dos bebês não foi infectado, sendo adquirida durante o nascimento. Se houver deslocamento da placenta durante o nascimento, poderá afetar somente 1 dos bebês, contudo, a cesárea não reduziu o risco da infecção em nenhum dos casos, mas é possível que a cesárea reduza o risco do descolamento da placenta na gravidez única e de gêmeos.

Em outro estudo realizado com gêmeos, onde foi relatado um caso de uma paciente grávida, com Hepatite C crônica que deu à luz dois gêmeos monozigóticos, foi demonstrado que 1 recém-nascido apresentou positividade para o RNA do VHC no sangue venoso, 12 horas após o parto, sendo que o outro apresentou-se negativo para o RNA do VHC logo após o nascimento, tornando-se RNA positivo aos 3 meses de idade, supondo portanto, que um dos gêmeos provavelmente tenha sido contaminado no período intra-uterino, enquanto o outro tenha adquirido a infecção no período perinatal <sup>(39)</sup>.

O estudo realizado por Schackman et al (2004) <sup>(40)</sup>, que teve como objetivo avaliar o efeito benefício da eleição da cesárea no nascimento para prevenção da transmissão vertical do VHC em mulheres co-infectadas com HIV suprimido, porém com RNA do VHC detectável, foram comparadas 2 estratégias: a eleição da cesárea para todas as mulheres infectadas com HIV suprimido mas com RNA do VHC detectável e cesárea somente quando indicado, baseado no estado fetal. Neste estudo, os autores puderam observar

que a eleição da cesárea para todas as mulheres co-infectadas evitou 45 transmissões verticais do VHC por 1.000 nascimentos e elevou a mortalidade materna para 1 morte por 100.000 nascimentos. O estudo concluiu que baseado em 2.000 nascimentos por ano entre mulheres co-infectadas nos Estados Unidos, a recomendação da eleição da cesárea nessas mulheres pode evitar mais de 90 transmissões perinatais do VHC por ano, com risco de 1 morte materna em 50 anos.

Alguns estudos observaram também que as taxas de infecção pelo VHC são mais elevadas em bebês do sexo feminino do que masculino, e que a transmissão viral é aumentada pela ruptura precoce da membrana <sup>(38)</sup>. O estudo realizado pela organização *European Paediatric Hepatitis C Virus Network* (2005) <sup>(41)</sup> também observou essa influência do sexo na transmissão vertical, ao verificarem que meninas estavam 2 vezes mais ligadas a infecção pelo VHC do que meninos. Granowisk et al (1998) <sup>(42)</sup>, também relataram um risco de 8% de transmissão para meninas, comparado com 3% para meninos em seu estudo. Essa associação com o sexo é um intrigante achado que provavelmente reflete em diferenças biológicas na suscetibilidade ou resposta a infecção.

O risco de transmissão perinatal do VHC aparece extremamente baixo quando a mãe é positiva para anticorpos do VHC mas negativa para o RNA do VHC no momento do nascimento <sup>(16)</sup>. A presença de viremia é o único fator de risco reconhecido para a transmissão vertical do VHC, exceto em casos excepcionais, não se tem documentado a transmissão em mães não virêmicas. É aconselhável evitar, portanto, o contato prolongado durante o parto das mucosas do recém-nascido com o sangue da mãe contaminada <sup>(43)</sup>.

No estudo realizado por Mast et al (2005) <sup>(44)</sup>, crianças nascidas de mães infectadas com VHC foram avaliadas no nascimento até aproximadamente 12 meses de idade. Foi encontrado que 4,7% das crianças nascidas de mães que apresentaram positividade para o RNA do VHC durante o nascimento foram infectadas, comparadas com 0% das crianças nascidas de mães RNA negativas para o VHC durante o nascimento, sendo este mais um dos estudos que indicam que a viremia materna influencia na transmissão do VHC.

Outro estudo que também relata a influência da viremia materna é o de Domenico et al (2006) <sup>(45)</sup>, onde a transmissão vertical do VHC foi identificada

em 10,7% das crianças nascidas de mães virêmicas, enquanto nenhuma das mães não virêmicas transmitiram a infecção para seus filhos.

Mães que possuíam anticorpos para o VHC em exames de sangue de rotina durante a gravidez e que não tinham história de uso de drogas ou transfusões sanguíneas apresentam uma baixa probabilidade de infectarem seus bebês. O histórico de uso de drogas intravenosas, independente da infecção pelo HIV, pode ser um importante fator de predisposição para transmissão vertical do VHC. Modificações imunológicas têm sido descritas em usuários de drogas, levando a um aumento do risco da transmissão vertical do VHC <sup>(36)</sup>.

A heterogeneidade viral do VHC também representa um fator de risco adicional para a transmissão vertical. Poucos estudos têm focado no tipo de genótipo do VHC como um fator de risco, porém, em um estudo realizado, foi encontrado que os genótipos 1b e 3a foram mais comumente transmitidos, enquanto que em outro estudo, bebês infectados com genótipo 1 foram significativamente mais prováveis de terem evidências de infecção intrauterina do que aqueles com outros genótipos <sup>(16)</sup>.

Diagnósticos do VHC de derivados do sangue introduzidos durante o início do ano de 1990 têm minimizado a transmissão vertical de mães infectadas como modo predominante de infecções pelo VHC em crianças <sup>(17)</sup>.

## **1.6 Co-infecção com HIV**

Em todo o mundo pandemias do VHC e HIV representam graves ameaças para a saúde global, infectando atualmente 130 milhões e 40 milhões de pessoas respectivamente. Das pessoas HIV infectadas, estima-se que 4 a 12 milhões estão também infectadas com o VHC, a co-infecção entre HIV e VHC é comum devido a fatores de risco compartilhados para a transmissão <sup>(46)</sup>.

A morbi-mortalidade dos pacientes com infecção pelo HIV está em declínio contínuo, resultado da terapia antiretroviral efetiva e profilaxia das doenças oportunistas. Assim, a sobrevivência dos pacientes sem a progressão para a Aids é cada vez mais prolongada. No entanto, a morbi-mortalidade pela co-infecção com o VHC está aumentando nessa população. A importância da

co-infecção se torna relevante quando sua prevalência e seu impacto na morbimortalidade são considerados <sup>(47)</sup>.

Nos Estados Unidos e Europa, aproximadamente 30% dos indivíduos com HIV estão co-infectados com o VHC <sup>(22)</sup>. Na Índia, em um recente estudo realizado por Jain et al (2009) <sup>(48)</sup> para avaliar a co-infecção com VHC entre pacientes infectados com HIV, foi encontrado uma prevalência de co-infecção com VHC de 6,3%.

No Brasil, a prevalência depende da área geográfica considerada, variando de 8,9% a 54%. Portanto a interação destes vírus é objeto de preocupação, sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública a ser enfrentado por profissionais e autoridades de saúde de todo o mundo <sup>(22)</sup>.

O VHC e HIV possuem vias de transmissão comuns, especialmente a via parenteral, e como resultado, as taxas de co-infecção em usuários de drogas e hemofílicos são particularmente elevadas (60 a 90%). Outras vias de transmissão são também importantes e evidências de que a transmissão sexual e de mãe para filho do VHC é facilitada pela infecção pelo HIV tem se elevado <sup>(1)</sup>.

No Brasil, em um trabalho realizado por Silva & Baroni (2006) <sup>(47)</sup>, ao avaliarem os fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes infectados com VHC, onde pacientes co-infectados e não co-infectados foram submetidos a questionários sobre características sócio-demográficas e profissionais, e sobre os principais fatores de risco para infecção pelos vírus, os autores puderam observar que a co-infecção está associada ao sexo feminino, ao estado civil separado e viúvo, ao uso pregresso ou atual de drogas ilícitas e ao hábito de compartilhar canudos ou seringas.

A co-infecção é maior em pacientes que adquiriram o HIV por uso de drogas injetáveis ou transfusão sanguínea do que em pacientes que foram contaminados por relação sexual <sup>(22)</sup>. Nos Estados Unidos, por exemplo, um terço dos adultos infectados com HIV está também infectado com VHC, sendo adquirido principalmente pelo uso de drogas injetáveis <sup>(49)</sup>.

O HIV é significativamente adquirido mais facilmente que o VHC por transmissão sexual e de mãe para filho. No entanto, o VHC é aproximadamente dez vezes mais facilmente transmitido por exposição percutânea que o HIV, como visto em pessoas que receberam transfusão

sanguínea e pelo uso de drogas injetáveis. Ao mesmo tempo, a dupla infecção VHC/HIV aumenta o risco de infecção de ambas viroses. A incidência da transmissão vertical do VHC, como já comentada, é também significativamente aumentada em mães co-infectadas pelo HIV, atingindo 10 – 12%, possivelmente devido ao aumento da carga viral do VHC no plasma. No entanto, em mães co-infectadas pelo VHC/HIV recebendo terapia para HIV, o risco de transmissão vertical do VHC é inferior a 1% <sup>(46)</sup>.

Estudos realizados em indivíduos co-infectados com HIV e VHC e em indivíduos infectados somente com VHC, encontraram que o risco de progressão para cirrose e falência hepática em indivíduos co-infectados é duas vezes e seis vezes mais elevado, respectivamente, que naqueles infectados somente com VHC <sup>(12)</sup>.

Desde a introdução da terapia retroviral rápida e ativa e o progresso na expectativa de vida das pessoas infectadas com HIV, o impacto do VHC na mortalidade e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular tem sido mais evidente. Estudos mais recentes em indivíduos infectados com HIV e co-infectados com VHC têm demonstrado que o VHC é a principal causa de morte nesses indivíduos <sup>(1)</sup>.

O desenvolvimento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) resultou em um significativo declínio da morbidade e mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV. Alguns estudos indicam que a HAART possui um efeito protetor na progressão da fibrose em pacientes co-infectados com VHC e HIV <sup>(12)</sup>.

Em relação as gestantes, a co-infecção materna com HIV tem sido associada com uma elevação 4 vezes maior na transmissão vertical do VHC, e mulheres virêmicas são mais suscetíveis à transmissão do que as não virêmicas <sup>(35)</sup>. Portanto, sabe-se que a infecção concomitante com HIV e a elevada carga viral do RNA do VHC (acima de 1 milhão de cópias/mL) podem aumentar significativamente o risco de transmissão vertical do VHC <sup>(5)</sup>.

Um estudo realizado para investigar a prevalência da infecção pelo VHC de crianças infectadas perinatalmente com HIV nos Estados Unidos, demonstrou que crianças com infecção perinatal pelo HIV têm menos chances de serem co-infectadas pelo VHC do que adultos, com uma taxa de apenas

1,5%. Diferenças nas vias de exposição do VHC para transmissão entre essas duas populações podem explicar essa diferença <sup>(49)</sup>.

A maioria dos estudos tem relatado altas cargas virais do VHC com uma magnitude de 0,3 – 1,08 log de cópias/mL de RNA em pacientes co-infectados, comparados com pacientes infectados somente com VHC, e esta é a principal característica da elevada transmissão do VHC juntamente com a infecção pelo HIV. O impacto do HIV na progressão do VHC é principalmente por ser o mediador do aumento da carga viral <sup>(1)</sup>. A elevada carga viral em mães co-infectadas se deve à imunossupressão secundária provocada pelo HIV <sup>(2)</sup>. A co-infecção com HIV promove um aumento na replicação do VHC, facilitando sua infectividade <sup>(42)</sup>.

## 1.7 Métodos Diagnósticos

Não há dúvida que o diagnóstico precoce da infecção pelo VHC traz benefícios para os pacientes, permitindo escolher o momento mais adequado para iniciar um eventual tratamento da forma crônica da doença. No entanto, sabe-se que a identificação de portadores assintomáticos de doenças infecciosas crônicas é muito difícil e onerosa. A incorporação de técnicas novas para auxiliar na propedêutica e terapêutica das hepatites virais elevou muito o custo da assistência médica <sup>(8)</sup>.

A disponibilidade de testes diagnósticos data de 1989, quando foi decodificado o genoma do VHC por Choo et al. A produção de antígenos e peptídeos sintéticos possibilitou o desenvolvimento de testes que permitem a detecção de anticorpos contra o VHC (anti-HCV), como os testes ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*) <sup>(50)</sup>.

Os testes diagnósticos da infecção compreendem duas categorias, os exames sorológicos que detectam a presença de anticorpos contra o VHC e os testes moleculares de detecção de partículas virais <sup>(14)</sup>.

O diagnóstico laboratorial da infecção baseia-se primeiramente na detecção de anticorpos específicos contra o VHC por imunoensaio-enzimáticos ou testes de aglutinação de partículas. A sensibilidade de um teste diagnóstico é definida como sua habilidade de detectar a infecção em

indivíduos que atualmente encontram-se infectados. Indivíduos com ou sem infecção devem ser definidos utilizando testes mais sensíveis e específicos, previamente validados como padrão de referência, sendo que, o recomendado para a Hepatite C, é a detecção do RNA do VHC pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) <sup>(51)</sup>.

Os testes de ELISA comercializados para detecção do anti-HCV, apresentam vantagens como rapidez no processamento, facilidade de automação, alta confiabilidade e custo relativamente baixo <sup>(50)</sup>. O ELISA de terceira geração é o mais específico e sensível, apresentando uma sensibilidade de 99% em indivíduos imunocompetentes e especificidade de 99% <sup>(14)</sup>.

Anticorpos contra o vírus da Hepatite C são pesquisados em todos os candidatos a doação de sangue através do ELISA, teste este que por apresentar alta sensibilidade detecta praticamente todos os portadores do vírus, além de indivíduos que foram infectados e não desenvolveram a infecção espontaneamente, tendo apenas anticorpos. No entanto, em populações de baixo risco, como doadores de sangue e na população geral, o teste apresenta baixo valor preditivo positivo, gerando exames falso-positivos em pessoas que nunca foram expostas ao vírus da Hepatite C. Indivíduos com anti-HCV positivo e aminotransferases normais tem maior possibilidade de apresentarem testes de ELISA falso-positivos, e neste caso, são recomendados testes suplementares para aumentar a especificidade do ELISA <sup>(52)</sup>.

O VHC é o único vírus infectante presente em humanos onde a detecção de vestígios do RNA viral é o método mais sensível e confiável para a confirmação da infecção, evitando assim resultados falso-positivos <sup>(53)</sup>. O teste de detecção do RNA do VHC utilizado isoladamente para diagnóstico da transmissão vertical não é recomendado e custa em média 6 vezes mais que o teste de anti-HCV <sup>(20)</sup>.

Anticorpos contra o VHC são marcadores altamente sensíveis para detectar a infecção, portanto testes moleculares para o VHC são utilizados somente para confirmar um resultado positivo do teste de anti-HCV e para obter informações prognósticas para o tratamento. A quantificação do RNA do VHC não está correlacionada com a severidade da doença ou risco de progressão. A quantificação do VHC por PCR propicia informações sobre o

sucesso do tratamento e sua duração, mas não sobre a história natural da doença <sup>(54)</sup>.

A detecção do RNA do VHC pela técnica de PCR consiste na ampliação de parte do genoma viral e apresenta limite inferior de detecção na sua forma qualitativa abaixo de 100 cópias virais/mL <sup>(14)</sup>.

Crianças infectadas pelo VHC são dificilmente identificadas devido a diversas razões, sendo pouco prováveis de atrair atenção médica por não terem nenhum sintoma ou sinais de doença hepática, enquanto uma pequena porção apresenta uma leve hepatomegalia. Métodos apropriados para diagnóstico de recém-nascidos e crianças expostas ao VHC não são amplamente compreendidos, e guias nacionais para diagnóstico e acompanhamento da progênie de mães infectadas com VHC não são detalhados ou amplamente esclarecidos para providências quanto ao cuidado da saúde da criança. Na criança, com idade inferior a 18 meses, a persistência de anticorpos maternos complica a interpretação de testes anti-HCV, e em uma idade ainda menor, de aproximadamente 2 meses, a detecção qualitativa do RNA do VHC pelo teste de PCR é insensível <sup>(20)</sup>.

Alguns estudos realizados podem ter superestimado a taxa de transmissão vertical por causa dos persistentes anticorpos maternos encontrados em crianças durante o primeiro ano de vida; baseado neste fato, não é recomendado o diagnóstico em crianças nascidas de mulheres infectadas pelo VHC antes dos 12 meses de idade <sup>(54)</sup>. A presença de possíveis anticorpos maternos adquiridos, os quais podem persistir na infância por até 15 – 18 meses de idade, faz com que a detecção de anti-HCV tenha valores limitados para diagnóstico da infecção <sup>(17)</sup>.

Como citado acima, o diagnóstico em bebês é complicado pela persistência de anticorpos maternos e da viremia transitória do VHC, contudo, bebês não infectados geralmente eliminam anticorpos maternos do VHC entre os 6 e 12 meses de idade, porém os anticorpos podem permanecer por mais tempo em bebês nascidos de mães co-infectadas com VHC e HIV <sup>(55)</sup>.

A viremia persistente tem sido observada em grande parte das crianças infectadas com VHC adquirido verticalmente e isto pode refletir em variações da carga viral, sendo algumas vezes indetectável ou pouco sensível para alguns testes de PCR, resultando em um teste negativo com baixos níveis do

vírus <sup>(35)</sup>. Portanto, o diagnóstico da infecção adquirida verticalmente baseia-se na detecção da viremia (RNA do VHC por PCR) e/ou na presença de anticorpos específicos não maternos <sup>(35)</sup>.

Crianças que apresentam teste de PCR negativo nos primeiros 3 dias de vida, podem também ter adquirido a doença no útero, mas com níveis de viremia que são indetectáveis por PCR. Se a transmissão ocorreu tardiamente durante a gestação, a replicação viral pode ter sido insuficiente nos primeiros poucos dias de vida para um resultado positivo no teste de PCR, ou a produção de RNA do VHC pode ter sido retardada <sup>(35)</sup>. Nos pacientes com anti-HCV positivo e RNA negativo, com fatores de risco para a infecção, é recomendada a detecção do RNA do VHC no intervalo de 6 meses para validar a ausência de viremia <sup>(14)</sup>.

Dados da viremia materna do VHC devem ser interpretados com cuidado, uma vez que flutuações podem ocorrer durante a gravidez. O resultado de 1 ou 2 testes de PCR durante a gravidez ou ao nascimento não refletem necessariamente o estado de viremia na relevante hora da transmissão <sup>(41)</sup>.

Testes Pré-Natais para detecção do VHC é uma oportunidade para identificação de mulheres assintomáticas com doença crônica que são conseqüentemente beneficiadas através de terapias modernas, com cura de aproximadamente 40% dos pacientes com infecção crônica pelo VHC. A detecção Pré-Natal deve identificar a infecção em um período em que a gestante está mais receptiva para intervenção medicamentosa <sup>(18)</sup>.

## 1.8 Tratamento

O tratamento da Hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes. Os medicamentos disponíveis até o momento, entretanto, nos mais diversos esquemas em termos de doses, duração ou associações, conseguem atingir os objetivos propostos em menos da metade dos pacientes tratados <sup>(7)</sup>.

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da Hepatite C crônica era o interferon alfa. Contudo, após 48 semanas de tratamento, a resposta virológica, ou seja, negatificação do RNA do VHC pela técnica de PCR era observada em apenas 5% a 20% dos pacientes. Este insucesso, apesar das diversas dosagens, preparações e esquemas terapêuticos utilizados na monoterapia com interferon, estimulou a realização de estudos com terapia combinada, sendo que a mais avaliada foi a associação do interferon alfa com ribavirina, um análogo nucleosídeo sintético (15).

Em 1998, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou a combinação do interferon alfa e o nucleosídeo análogo ribavirina, combinação conhecida como Rebetron (*Shering Corp., Kenilworth, New Jersey*) para a terapia da infecção pelo VHC. (54). Porém, esta combinação não é totalmente efetiva, a taxa de sustentação da resposta virológica ao tratamento dos pacientes está na faixa de 30-70%, dependendo da severidade clínica e dos fatores virológicos (56).

Essa combinação da terapia com interferon e ribavirina é considerada o “padrão ouro” para o tratamento da infecção pelo VHC. A recente introdução do interferon peguilado juntamente com a ribavirina, surgiu para melhorar futuramente a taxa de resposta viral sustentada. Estudos preliminares demonstraram que o regime é bem tolerado, com uma taxa de liberação viral sustentada de 65% alcançada durante 6 meses (1).

O tratamento tem como objetivos erradicar o vírus, interromper o processo inflamatório e fibrótico e prevenir o desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma. Diferentemente do que ocorre com o tratamento da Hepatite B, o da Hepatite C pode realmente curar, em porcentagens consideráveis de casos (14).

O tratamento da Hepatite C tem, na última década, aumentado a porcentagem de pacientes que alcançaram liberação viral sustentada (1). Um tratamento com sucesso erradica o VHC em 40 a 80% dos adultos infectados, dependendo do genótipo do vírus. Ensaios clínicos tem demonstrado taxas de resposta para terapia da Hepatite C na faixa de 40% para os genótipos 1 e 4, e 80% para os genótipos 2 e 3 (46).

Quanto mais precoce for o desaparecimento do RNA do VHC da circulação, maiores são as probabilidades de resposta sustentada. Assim, quando a negatificação do RNA do VHC, pela PCR, ocorre entre 15 e 30 dias após o início do tratamento, as porcentagens de resposta sustentada ultrapassam 80%. Se a negatificação ocorrer até o 3º mês, as perspectivas continuam boas, embora um pouco menores <sup>(7)</sup>.

Dados sobre sua eficácia em crianças são limitados, porém estes tratamentos têm sido utilizados satisfatoriamente e eficazmente em crianças <sup>(20)</sup>. Os bebês infectados com VHC adquirido verticalmente devem ser observados durante vários anos e diante de uma viremia persistente ou alterações das transaminases, deve-se valorizar a possibilidade de biópsia hepática e instauração de tratamento com interferon <sup>(21)</sup>. Porém, o tratamento com interferon é contra-indicado em crianças com menos de 2 anos de idade e tratamentos combinados com ribavirina não são recomendados em crianças com menos de 3 anos <sup>(17)</sup>.

Muitos especialistas preferem incluir o exame histológico do fígado no controle de pacientes com infecção crônica pelo VHC para auxiliar na decisão do prognóstico e tratamento. O padrão farmacológico frequentemente utilizado na infecção crônica atualmente baseia-se no uso semanal do peginterferon (peg-IFN) subcutâneo, em combinação com ribavirina administrada diariamente por via oral <sup>(42)</sup>. A duração do tratamento é de 48, 24 ou 12 semanas, dependendo do genótipo do vírus e de outros fatores prognósticos <sup>(9)</sup>.

Estudos do uso de peg-IFN com ribavirina em pacientes co-infectados com HIV também estão sendo realizados. Esta terapia é recomendada para pacientes com Hepatite C co-infectados com HIV com uma taxa de resposta virológica sustentada de 14%-36% para o genótipo 1 do VHC e 43%-73% para o genótipo 2. No entanto, a combinação de interferon e ribavirina demonstrou baixas taxas de resposta em indivíduos VHC/HIV infectados comparados com pessoas infectadas somente com VHC. Os fatores de risco que contribuem para essa baixa resposta da terapia nos pacientes co-infectados incluem disfunção imunológica associada ao HIV, estágio de fibrose hepática avançado, títulos elevados de RNA do VHC no soro, genótipo 1 do VHC, má aderência da droga, efeitos secundários frequentes, alcoolismo e uso de anti-retroviral <sup>(46)</sup>.

A terapia anti-retroviral altamente ativa, empregada nos últimos anos, tem proporcionado a melhora da sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV. Por outro lado, há um alto risco de hepatotoxicidade em indivíduos co-infectados com o VHC pelo uso das drogas anti-retrovirais <sup>(22)</sup>.

Alguns efeitos da terapia com interferon incluem mialgias, febre, náusea, irritabilidade e depressão. O custo-efetivo da terapia é similar àquele de muitos medicamentos intravenosos comumente utilizados <sup>(54)</sup>.

Tratamentos maternos para reduzir o risco de transmissão vertical, por meio da redução da carga viral, não tem sido possível, devido interferon alfa e ribavirina serem contra-indicados durante a gravidez <sup>(35)</sup>. Dada a frequência de efeitos colaterais, no caso de mulheres grávidas cronicamente infectadas com VHC, tem-se preferido não iniciar terapia combinada com interferon e ribavirina antes do nascimento <sup>(16)</sup>. Não existe qualquer intervenção medicamentosa para reduzir a probabilidade da transmissão da mãe para o filho, uma vez que a ribavirina, um dos componentes chave na terapia combinada da infecção pelo VHC, é contra-indicado para uso durante a gravidez por apresentar potencial teratogênico <sup>(57)</sup>.

O uso de ribavirina apresenta alto risco de causar defeitos no nascimento em bebês que estão para nascer e mulheres são advertidas para não engravidar por um período de 6 meses após pararem com a medicação, não devendo também amamentarem ao usarem a medicação devido a potencial reação adversa em seu bebê <sup>(16)</sup>.

Médicos obstetras vêem a gestação como uma oportunidade para identificar mulheres assintomáticas antes do desenvolvimento, a longo prazo, de complicações da infecção pelo VHC. Efetivas opções de tratamento, as quais são mais prováveis de serem bem sucedidas antes do desenvolvimento da cirrose, são recomendadas, sendo hoje em dia avaliadas e podem ser utilizadas por muitas mulheres infectadas pelo VHC depois da gestação e durante a amamentação <sup>(58)</sup>.

A heterogeneidade genética do VHC pode explicar sua resistência durante a terapia e para o desenvolvimento de vacinas <sup>(54)</sup>. O genótipo, juntamente com a carga viral e a histologia do fígado são parâmetros importantes utilizados para se selecionar a terapia antiviral com maior chance de sucesso. Sabe-se que os isolados de genótipo 1 do VHC, em particular o

1b, respondem mal ao tratamento com interferon, enquanto outros genótipos, como o 3, respondem de forma mais favorável e devido a esses fatores são solicitados exames para genotipagem do VHC, auxiliando na estratégia de tratamento a ser definida pelo médico <sup>(59)</sup>.

A vitória da terapia contra o VHC tem sido a erradicação, á longo prazo, da detecção do vírus no soro, sendo que a resposta virológica sustentada juntamente com o uso padronizado de terapias bem sucedidas como as já citadas, é definida como a ausência do RNA do VHC no soro durante o tratamento e após 6 meses finalizado <sup>(54)</sup>.

### **1.9 Prevenção**

O Ministério da Saúde criou, em 5 de fevereiro de 2002, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), que deverá contribuir para aprimorar o conjunto de ações de saúde relacionadas às hepatites. Três importantes projetos de avaliação epidemiológica das hepatites virais foram propostos: o Projeto Sentinela de Gestantes, onde serão realizados testes para sífilis, HIV, Hepatite B e Hepatite C em maternidades de todo o país; o Projeto Sentinela das Forças Armadas, que irá avaliar jovens entre 17 e 22 anos para sífilis, HIV, VHB e VHC; e o Inquérito Domiciliar Nacional para 65.000 pessoas entre 5 e 39 anos que serão avaliadas para as hepatites A, B e C em todas as capitais brasileiras <sup>(8)</sup>. Esse inquérito já teve início no segundo semestre de 2004, e é dividido em 2 partes: coleta de sangue para exame laboratorial e entrevista para identificar os fatores de risco <sup>(60)</sup>.

A partir dos dados colhidos nesses projetos, a realidade das hepatites virais no Brasil poderá ser melhor avaliada e as ações de prevenção e assistência às pessoas doentes poderão ser melhor planejadas <sup>(8)</sup>.

As últimas décadas foram de notáveis conquistas quanto à prevenção e ao controle das hepatites virais, as quais estão entre as doenças endêmico-epidêmicas que representam importantes problemas de saúde pública no Brasil, cujo comportamento epidemiológico, em nosso país e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos. A melhoria das condições de higiene e de saneamento das populações, a vacinação contra a Hepatite B e as

novas técnicas moleculares de diagnóstico do vírus da Hepatite C estão entre esses avanços importantes <sup>(8)</sup>.

Não dispomos, todavia, de uma vacina para Hepatite C e tão pouco de gamaglobulinas que contenham anticorpos neutralizantes que possam ser administrados em circunstâncias de pós-exposição. A prevenção da Hepatite C só pode se efetuar evitando-se os fatores que favorecem a transmissão do vírus responsável <sup>(61)</sup>.

Crianças identificadas como positivas para o VHC, devem receber vacinação para Hepatite A (após 2 anos de idade) e Hepatite B. A superinfecção de indivíduos infectados com VHC juntamente com o vírus da Hepatite A, eleva o risco de hepatite fulminante e morte, enquanto que a co-infecção com vírus da Hepatite B está associada com o elevado risco de cirrose e carcinoma hepatocelular <sup>(20)</sup>. Portanto, mães e crianças com Hepatite C crônica devem ser imunizadas contra Hepatite A e B, uma vez que a superinfecção pode causar um curso mais grave da doença <sup>(17)</sup>.

Atualmente não existe uniformidade na prevenção da transmissão vertical do VHC, as recomendações variam significativamente, com respeito à seleção do teste durante a gravidez, eleição de parto por cesárea e riscos associados com amamentação <sup>(17)</sup>.

Alguns especialistas sugerem a invalidação do parto vaginal e da amamentação para minimizar os riscos <sup>(17)</sup>. Uma dúvida permanece, no entanto, em relação a uma eventual transmissão do vírus pelo leite materno, uma vez que os estudos existentes na literatura apresentam resultados variáveis. A pequena possibilidade de transmissão do vírus C a partir do leite materno pode ser explicada pela baixa quantidade de RNA do VHC presente no leite, pela provável neutralização do mesmo pelo suco gástrico e, finalmente, pela integridade das mucosas oral e gástrica, o que evitaria a rota oral de infecção <sup>(27)</sup>.

Schackman & Oneda (2007) <sup>(62)</sup>, relatam em seu estudo que a recomendação para eleição do nascimento por cesárea entre mães co-infectadas com VHC e HIV nos Estados Unidos, com níveis suprimidos de RNA do VHC, podem evitar mais de 90 transmissões perinatais por ano, enfatizando que o diagnóstico precoce em gestantes torna-se necessário.

Devido aos níveis do RNA do VHC variarem durante a gravidez e as práticas de diagnóstico para sua detecção também variarem, recomenda-se diagnosticar todas as crianças nascidas de mulheres positivas para o VHC, principalmente àquelas co-infectadas com HIV, utilizando testes de detecção de anticorpos contra o VHC e testes de função hepática com 18 meses de idade ou mais. Se os resultados forem negativos, a criança deve estar sem risco, não apresentando infecção pelo VHC. Porém, se os resultados dos anticorpos forem positivos ou a função hepática anormal, a criança deverá ser encaminhada para um médico especialista para que o tratamento adequado seja iniciado <sup>(20)</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Verificar a prevalência da infecção pelo VHC nas gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante (PPG) do Estado do Mato Grosso do Sul no período de novembro de 2002 a dezembro de 2007;

### **2.2 Específicos**

- Avaliar a taxa de co-infecção com HIV entre as gestantes com casos de Hepatite C confirmados;
- Conhecer a prevalência de acordo com a faixa etária e as Microrregiões do Estado do Mato Grosso do Sul;

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de Estudo**

Foi realizado um estudo retrospectivo, de característica descritiva, do tipo quantitativo, tendo o objetivo de verificar a prevalência da Hepatite C nas gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul e a taxa de co-infecção com HIV.

### **3.2 Características do Local de Estudo**

O Estado de Mato Grosso do Sul está localizado ao sul da região Centro-Oeste, faz limites com os Estados de Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Paraná e com países como Paraguai e Bolívia <sup>(63)</sup>. Possui uma área territorial de 357.124.962 Km<sup>2</sup>, com 78 municípios e uma população estimada no ano de 2007 em 2.265.274 habitantes <sup>(64)</sup>.

O estudo foi realizado no Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED/APAE) de Campo Grande, MS, capital do Estado. O IPED/APAE é um serviço de referência em triagem Pré-natal e Neonatal no Mato Grosso do Sul, é uma unidade da APAE de Campo Grande conveniada com a Secretaria de Saúde do Estado.

O Instituto assumiu no ano de 2002 o Programa de Proteção a Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG-MS), utilizando técnica de coleta de material biológico em papel-filtro e realizando exames em cada gestante do Estado, oferecendo também apoio clínico. Este programa é pioneiro na triagem em massa de gestantes e funciona com começo, meio e fim, ou seja, realiza triagem em massa, confirmação diagnóstica, orientação, encaminhamento e tratamento; essa iniciativa pioneira tem como objetivo diagnosticar vários tipos de doenças ainda na gravidez, reduzindo assim os riscos de morte e sequelas, tanto para o bebê quanto para a mãe, sendo muito importante para a redução da morbi-mortalidade materno-infantil e também para prevenção de patologias, redução das deficiências e melhoria da qualidade de vida.

O IPED/APAE realiza atividades laboratoriais e ambulatoriais, após o exame Pré-Natal, se diagnosticado qualquer tipo de doença, a gestante recebe orientação e acompanhamento intensivo, para possíveis tratamentos, garantindo a sua saúde e a do bebê.

Utilizando técnicas modernas e de elevada praticidade, com apenas seis gotas de sangue, colhidas em papel-filtro especial (Anexo 2), as gestantes são triadas para doenças infecto contagiosas através da realização de 19 exames primários, divididos em exames da 1ª Fase, os quais devem ser realizados por volta da 8ª semana de gestação (2 meses) e exames da 2ª Fase, que são realizados a partir da 30ª semana de gestação (8º mês).

Os exames da 1ª Fase compreendem Citomegalovírus IgM, Toxoplasmose IgG e IgM, Rubéola IgG e IgM, Sífilis Recombinante, HIV 1 e 2 e Anti-Tripanossoma Cruzi; os da 2ª Fase compreendem Toxoplasmose IgM, Sífilis Recombinante, HIV 1 e 2, Anti-HBc, HBsAg, Anti-HCV, PKU Materno, HTLV 1 e 2, TSH e Anti-Chlamidia IgA.

Este programa de triagem apresenta cobertura de 100% dos municípios do Estado, atingindo cerca de 98% das gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O PPG atende todas as gestantes, com a mesma qualidade, independente da sua localidade, sendo atendidos todos os 78 municípios e também as aldeias indígenas do Estado.

### **3.3 Características das Amostras**

Foram incluídas no estudo todas as gestantes que participaram do PPG-MS no período determinado e que realizaram exames de Pré-Natal para o VHC, sendo consideradas positivas todas as gestantes com resultados positivos para o VHC confirmados em soro pela técnica de PCR.

Gestantes do Estado do Mato Grosso do Sul que realizaram exames de Pré-Natal em clínicas e laboratórios particulares não vinculados ao IPED-APAE não fizeram parte do estudo.

Foram excluídas do estudo as gestantes que não realizaram devidamente a triagem em papel-filtro, as que não retornaram para confirmação em soro e as que não realizaram os exames para o VHC.

### 3.4 Procedimentos das análises

No IPED/APAE, todos os resultados de triagens realizadas nas gestantes que fazem parte do PPG-MS encontram-se armazenados em um banco de dados do laboratório, onde informações como idade, data da coleta, provável data do parto, data da realização dos exames, quantidade de partos, declaração de abortos, endereço, entre outras, podem ser obtidas.

Para determinar a prevalência da Hepatite C nas gestantes, foi realizado levantamento dos dados de todas as gestantes atendidas pelo PPG do Estado no período de novembro de 2002 a dezembro de 2007, as quais foram submetidas a testes de detecção para o VHC em papel-filtro e possuem seus resultados armazenados no banco de dados do IPED/APAE. As informações sobre a idade e município de origem das gestantes também foram retiradas do banco de dados do laboratório.

O teste de detecção anti-HCV é realizado pelo IPED/APAE no 1º trimestre da gestação, em papel-filtro, utilizando a metodologia de ELISA. Se o resultado apresentar-se reagente é realizado uma reconvocação da gestante para coleta de um novo material biológico, desta vez soro, para realização dos testes confirmatórios. A confirmação se dá por meio da realização de dois testes de ELISA com sensibilidades diferentes, e persistindo o resultado da positividade, é realizada uma terceira confirmação utilizando a técnica de PCR, considerada o padrão de referência para a detecção do VHC. Uma vez confirmada a presença do vírus na gestante, esta recebe acompanhamento médico durante toda a gravidez, onde as providências adequadas são proporcionadas para que a transmissão vertical seja evitada.

Após o levantamento dos dados das gestantes com casos de Hepatite C positivos, foi realizado levantamento do número de gestantes VHC positivas que possuíam co-infecção com HIV. Estes dados também foram obtidos no banco de dados do IPED/APAE, determinando assim, a prevalência da co-infecção com HIV nas gestantes infectadas com VHC.

O teste de detecção de anticorpos contra o HIV (anti-HIV 1 e 2), faz parte dos exames da 1ª e 2ª Fase do programa, sendo realizado por volta da 8ª semana e 30ª semana da gestação, respectivamente. Para este exame também é utilizada a metodologia de ELISA, e no caso de um resultado

positivo no papel-filtro, é realizado o mesmo procedimento da detecção do VHC, a diferença é que os resultados de HIV positivos pela metodologia de ELISA são confirmados utilizando a técnica de *Western-Blot*, considerada o padrão de referência para confirmação do HIV.

Após o levantamento dos dados, os resultados obtidos foram analisados, sendo determinada a prevalência da Hepatite C no Estado e a taxa de co-infecção com HIV, caracterizando a prevalência de acordo com a idade e as Microrregiões do Estado.

### **3.4 Análise Estatística**

Os dados de prevalência na amostra foram transformados em porcentagem com o intuito de fazer comparações entre os dados de cada ano e entre as prevalências de cada faixa etária mediante o uso do teste z para proporções.

Foi testada a associação das variáveis “Ano, Faixa Etária e Microrregião do Estado” utilizando o teste *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ). As análises foram desenvolvidas utilizando os pacotes estatísticos SPSS® 13 para Windows® e SigmaStat® 3.1 para Windows®. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p \leq 0,05$  (bi-caudal) para todos os testes.

### **3.6 Aspectos Éticos**

O presente estudo foi autorizado pela direção do IPED e APAE de Campo Grande – MS, e submetido a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), de acordo com as exigências da Resolução No. 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado em reunião ordinária no dia 20 de dezembro de 2007, sob o protocolo No. 1049, por estar de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde (Anexo 3).

## 4 RESULTADOS

Foram analisados 192.871 resultados de testes de triagens para o VHC realizados nas gestantes participantes do PPG-MS entre os anos de 2002 a 2007, e desse total, 279 apresentaram-se positivos em papel-filtro, por meio do teste de anti-HCV por ELISA.

Das 279 gestantes com exames alterados em papel-filtro, 250 retornaram para confirmação do resultado no soro. A positividade do VHC foi confirmada no soro de 246 gestantes, levando a uma prevalência de 1,28 casos a cada 1.000 gestantes (0,13%), demonstrado na Tabela 1.

Entre as gestantes que apresentaram exames alterados em papel-filtro pela técnica de ELISA, 10,39% não retornaram para confirmação no soro, e das que retornaram, em apenas 4 não foi confirmada a presença do VHC pela técnica de PCR.

A comparação da prevalência entre cada ano do período estudado, demonstrada no Gráfico 1, apresentou diferenças estatisticamente significativas para o ano de 2004 quando comparado aos anos de 2003, 2005, 2006 e 2007 ( $p < 0,015$  para todos os casos) e para o ano de 2006 quando comparado ao ano de 2003 ( $p = 0,035$ ).

**Tabela 1 – Dados das triagens para VHC realizadas nas gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Mato Grosso do Sul entre 2002 e 2007.**

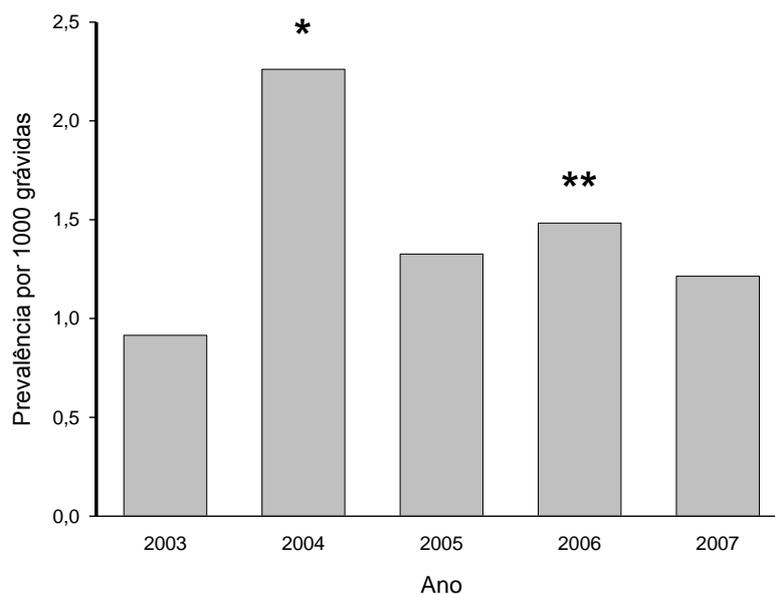
Ano	Esperado*	Triagens	Cobertura (%)	Exames alter. (PF)	Exames Soro	VHC I (SR)	Total Conf.	Prevalência**
2002***	6654	4025	60,49	2	2	0	2	0,497
2003	39024	34989	89,66	32	30	0	30	0,857
2004	41316	38471	93,11	87	84	4	80	2,079
2005	41064	39204	95,47	51	49	0	49	1,250
2006	39624	39118	98,72	61	55	0	55	1,406
2007	38292	37064	96,79	46	30	0	30	0,809
<b>Total</b>	<b>205974</b>	<b>192871</b>	<b>93,64</b>	<b>279</b>	<b>250</b>	<b>4</b>	<b>246</b>	<b>1,275</b>

\*: Calculado a partir de dados de nascidos vivos da Secretaria de Saúde do MS.

\*\* : em cada 1000 triagens

\*\*\*: o período de estudo foi de novembro a dezembro.

PF: Papel filtro. I: Indeterminado



**Gráfico 1 - Prevalência de infecção pelo VHC no Estado do MS para cada ano do estudo. \*: 2004 > 2003, 2005, 2006 e 2007 ( $p < 0,015$  em todos os casos) \*\*: 2006 > 2003 ( $p = 0,035$ ).**

Entre as gestantes positivas para o VHC, foi detectada a co-infecção com HIV no soro de 6 gestantes, obtendo uma prevalência de co-infecção com HIV de 24,39 casos a cada 1.000 gestantes (2,44%), demonstrada na Tabela 2.

**Tabela 2 - Prevalência de gestantes positivas para o VHC e co-infectadas com HIV.**

Resultado da Triagem	Quantidade	Prevalência/1.000 gestantes
VHC positivas	246	1,27
Co-infectadas (VHC e HIV)	6	24,39
<b>Total</b>	<b>192.871</b>	

Para caracterizar a prevalência da infecção pelo VHC de acordo com a idade das gestantes, estas foram agrupadas por faixa etária, sendo assim distribuídas: <18 anos, 18 – 22 anos, 23 – 27 anos, 28 – 32 anos e > 35 anos.

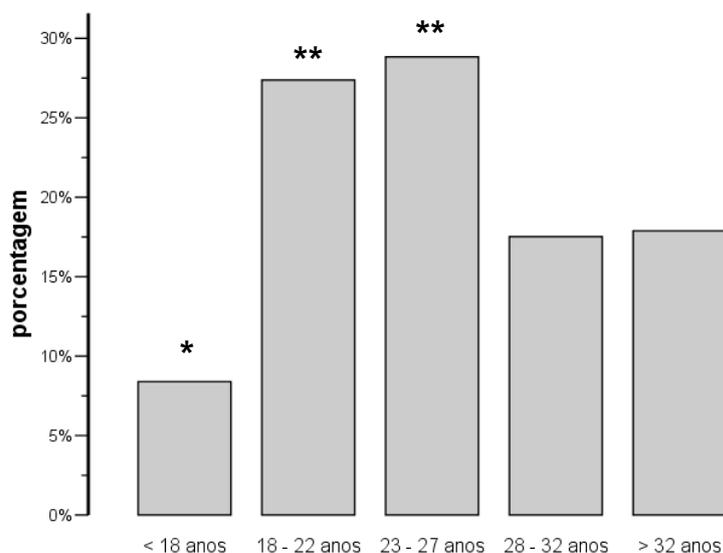
A Tabela 3 apresenta os dados de prevalência encontrada na amostra para cada faixa etária, no período total e em cada ano.

O teste z demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os dados de prevalência para cada faixa etária (Gráfico 2). Do total de gestantes infectadas pelo VHC, uma porcentagem significativamente menor, em comparação às outras faixas etárias, foi correspondente ao grupo <18 anos.

Houve também uma diferença estatisticamente significativa entre as porcentagens correspondentes aos grupos 18 – 22 anos e 23 – 27 anos, quando comparadas às porcentagens dos grupos 28 – 32 anos e > 32 anos. O teste de *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) demonstrou que não existe associação entre as variáveis “Ano” e “Faixa Etária” ( $\chi^2=14,894$ ,  $gl=16$ ,  $p=0,532$ ), ou seja, a prevalência dentro de cada faixa etária não mudou significativamente ao longo do período avaliado.

**Tabela 3 – Porcentagem de prevalência (n) para cada faixa etária no período total e em cada ano**

Faixa etária	Total	2003	2004	2005	2006	2007
< 18 anos	<b>8,39 (23)</b>	3,23 (1)	8,05 (7)	7,84 (4)	8,62 (5)	11,36 (5)
18 - 22 anos	<b>27,37 (75)</b>	32,26 (10)	31,03 (27)	21,57 (11)	25,86 (15)	25 (11)
23 - 27 anos	<b>28,83 (79)</b>	35,48 (11)	33,33 (29)	23,53 (12)	22,41 (13)	29,55 (13)
28 - 32 anos	<b>17,52 (48)</b>	6,45 (2)	17,24 (15)	19,61 (10)	24,14 (14)	15,91 (7)
> 33 anos	<b>17,88 (49)</b>	22,58 (7)	10,34 (9)	27,45 (14)	18,97 (11)	18,18 (8)



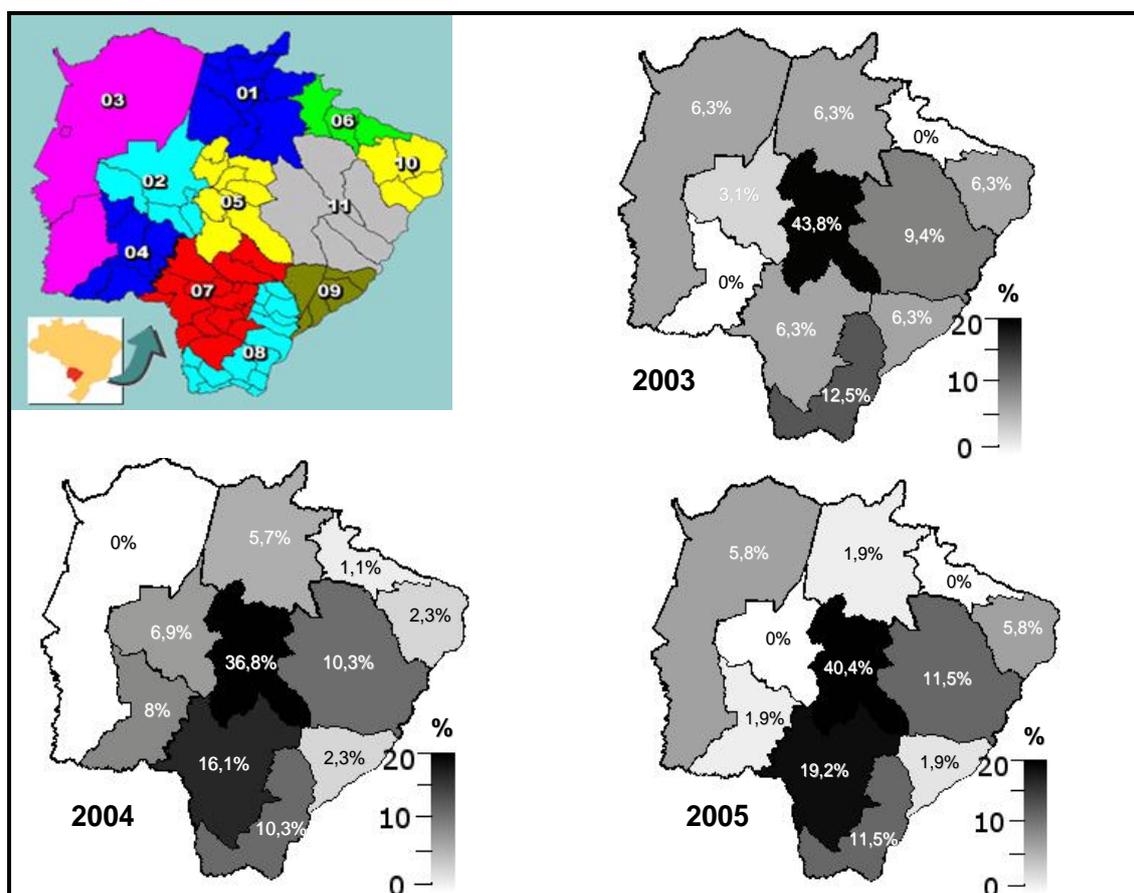
**Gráfico 2 - Porcentagens de prevalência por faixa etária. São apresentados os dados consolidados do total do período estudado. \*: Grupo <18 anos é menor que todos. \*\*: Maior que 28 – 32 anos e >32 anos.**

Para determinar a prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado, os 244 casos encontrados foram separados por Microrregiões e estão ilustrados na Tabela 4. Os municípios pertencentes a cada Microrregião estão relacionados no Anexo 4.

Assim como com a variável “Faixa Etária”, também não foi encontrada associação entre as variáveis “Microrregião” e “Ano” ( $\chi^2=37,978$ ,  $gl=40$ ,  $p=0,562$ ). As Figuras 2 e 3 ilustram as taxas de prevalência de cada ano estudado de acordo com as Microrregiões do Estado.

**Tabela 4 – Dados de prevalência para cada Microrregião do Estado para cada ano.**

Microrregião	2003	2004	2005	2006	2007
1. Alto Taquari	6,25 (2)	5,75 (5)	1,92 (1)	3,45 (2)	4,44 (2)
2. Aquidauana	3,13 (1)	6,9 (6)	0 (0)	6,9 (4)	0 (0)
3. Baixo Pantanal	6,25 (2)	0 (0)	5,77 (3)	6,9 (4)	0 (0)
4. Bodoquena	0 (0)	8,05 (7)	1,92 (1)	5,17 (3)	2,22 (1)
5. Campo Grande	<b>43,75 (14)</b>	<b>36,78 (32)</b>	<b>40,38 (21)</b>	<b>44,83 (26)</b>	<b>31,11 (14)</b>
6. Cassilândia	0 (0)	1,15 (1)	0 (0)	1,72 (1)	4,44 (2)
7. Dourados	6,25 (2)	16,09 (14)	19,23 (10)	8,62 (5)	20 (9)
8. Iguatemi	12,5 (4)	10,34 (9)	11,54 (6)	8,62 (5)	13,33 (6)
9. Nova Andradina	6,25 (2)	2,3 (2)	1,92 (1)	3,45 (2)	4,44 (2)
10. Paranaíba	6,25 (2)	2,3 (2)	5,77 (3)	3,45 (2)	6,67 (3)
11. Três Lagoas	9,38 (3)	10,34 (9)	11,54 (6)	6,9 (4)	13,33 (6)



**Figura 2 – Prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado nos anos de 2003, 2004 e 2005.**

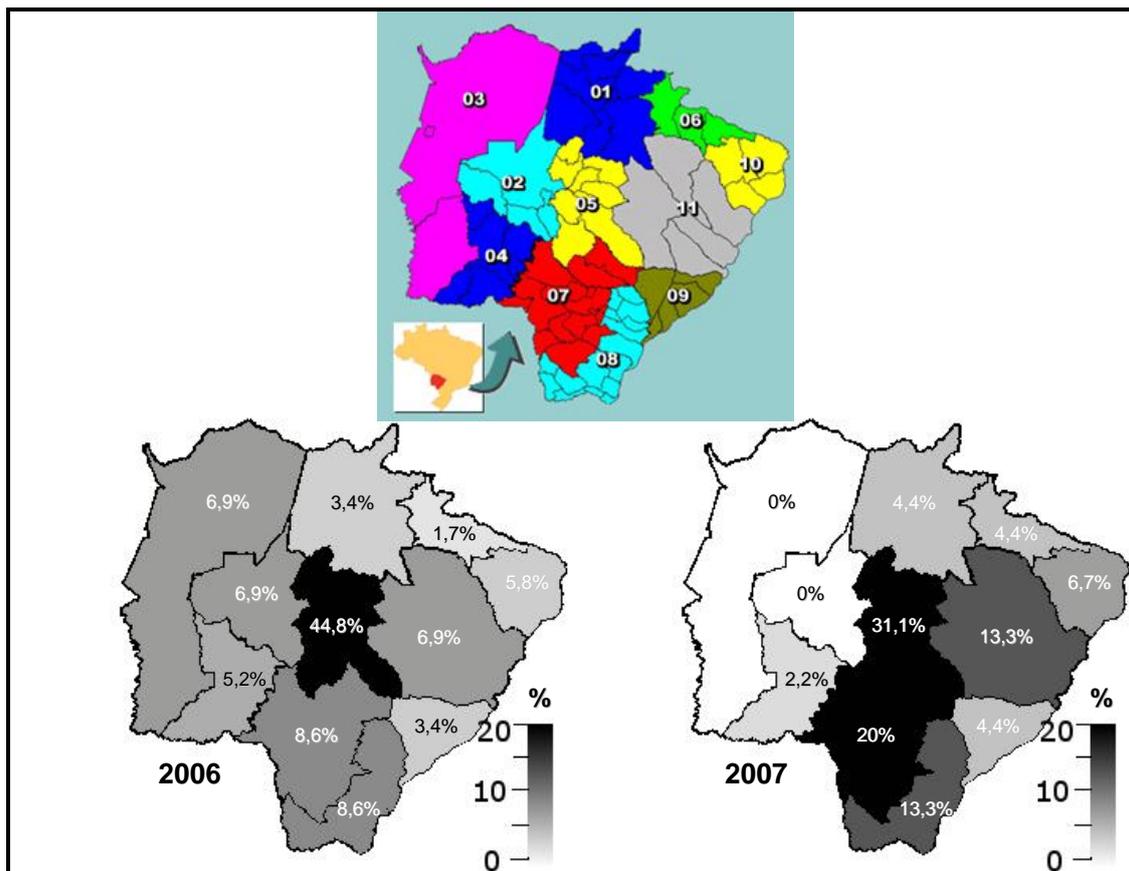


Figura 3 - Prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado nos anos de 2006 e 2007.

## 5 DISCUSSÃO

A prevalência da infecção pelo VHC tende a ser elevada muitas vezes pela característica assintomática da doença, porém ainda existem poucos trabalhos de triagem populacional em mulheres grávidas. Neste estudo foram analisadas 192.871 gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul que realizaram triagem Pré-Natal entre os anos de 2002 e 2007.

A prevalência da infecção pelo VHC observada foi de 1,28 casos por 1.000 gestantes (0,13%). Quando avaliada a prevalência da co-infecção com o HIV entre as gestantes infectadas com o VHC, foi encontrada uma prevalência de 24,39 casos por 1.000 gestantes (2,44%).

A prevalência do VHC em gestantes encontrada no presente estudo encontra-se dentro da faixa de variações relatadas em outros estudos, variando de 0% a 13% <sup>(26)</sup>. O estudo de Peixoto et al (2004) <sup>(26)</sup>, realizado na região Sul do Brasil entre os anos de 1998 a 1999 com 1.090 gestantes analisadas pela metodologia de ELISA, também concorda com essa faixa de variação, uma vez que os autores encontraram uma prevalência de 2,66% de gestantes infectadas com o VHC. Porém, comparado ao presente estudo, o número de gestantes analisadas foi bem menor e o teste de detecção do RNA do VHC por PCR foi positivo em apenas 82,61% das gestantes analisadas, ou seja, em apenas 19 das 29 gestantes consideradas positivas pela metodologia de ELISA, o que pode explicar a maior prevalência encontrada.

No estudo realizado por Mast et al (2005) <sup>(44)</sup>, para avaliar os fatores de risco para a transmissão vertical do VHC, foi analisado um número maior de gestantes em relação ao estudo de Peixoto et al (2004). Neste estudo 75.909 gestantes foram testadas para anti-HCV, confirmados por RIBA e PCR, onde 0,75% das gestantes foram positivas para o VHC.

Ward et al (2000) <sup>(18)</sup>, encontraram uma taxa bem próxima à encontrada no estudo acima citado, ao verificarem a prevalência da Hepatite C entre gestantes atendidas em um departamento de obstetrícia do interior de Londres, testando um total de 4.729 amostras de gestantes para anti-HCV confirmados por PCR, encontrando uma prevalência de 0,8%, também bem próxima da

encontrada no estudo de Prasad et al (2007) <sup>(65)</sup>, o qual determinou a prevalência da infecção pelo VHC em gestantes pela metodologia de ELISA e RIBA, no período de 1990 a 1991 na Suíça, analisando um total de 9.057 gestantes, resultando em uma prevalência de 0,71%.

No Brasil, o estudo realizado por Reiche et al (2000) <sup>(30)</sup>, com o objetivo de determinar a soroprevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e HIV em gestantes atendidas no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, os resultados de 1.006 amostras de soro para anti-HCV foram analisados somente pela técnica de ELISA, sendo encontrada uma taxa de positividade para o VHC de 0,8%, igual ao encontrado no estudo de Ward *et al.* (2000) citado anteriormente e acima do resultado encontrado no presente estudo, porém neste estudo os resultados positivos por ELISA não foram confirmados pela técnica de PCR.

Outro estudo que também encontrou essa mesma taxa de positividade foi o de Rouet et al (2004) <sup>(66)</sup>, realizado no Oeste da África com o objetivo de estimar a prevalência de VHC e VHB em amostras de 1.002 gestantes africanas testadas para anti-HCV, confirmadas por RIBA e PCR, encontrando uma prevalência de 0,8% nas gestantes infectadas somente com o VHC.

Portanto, comparada a outros estudos publicados, a prevalência do VHC em gestantes do Mato Grosso do Sul determinada neste estudo apresentou-se baixa. Este achado é compatível com os dados preliminares do inquérito nacional de base populacional promovido pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV), criado pelo Ministério da Saúde, o qual já teve início no ano de 2004 e aponta uma baixa prevalência para Hepatite C em nossa região, onde de acordo com algumas conclusões já apontadas para a Hepatite C nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, a variação da prevalência é de 0,94% a 1,89% na faixa etária de 10 a 69 anos. Porém a prevalência encontrada nas gestantes do MS ainda encontra-se abaixo dessa variação relatada, o que pode ser devido ao fato do inquérito não ter sido realizado somente com gestantes <sup>(60)</sup>.

Quanto a co-infecção com HIV, Peixoto et al (2003) <sup>(27)</sup>, em seu estudo para avaliar a prevalência do VHC em gestantes do Rio Grande do Sul, Brasil, encontraram que 26,09% das gestantes VHC positivas apresentavam co-

infecção com HIV, número este bem maior que a taxa de 2,44% encontrada no presente estudo.

Em outro estudo, também realizado no Brasil por Dal Fabbro et al (2005)<sup>(67)</sup>, da prevenção da transmissão vertical do HIV, em Campo Grande, MS, no período de 1996 a 2001, foi relatado uma taxa de co-infecção com VHC de 14,5% entre as gestantes investigadas, ou seja, em 11 das 76 gestantes positivas para o HIV testadas pela metodologia de ELISA, estando também bem acima da encontrada neste estudo, porém tratava-se da taxa de co-infecção do VHC entre as gestantes HIV positivas.

Lima et al (1998)<sup>(68)</sup>, também encontraram uma taxa relativamente alta em estudo com 61 mulheres VHC positivas para investigação da transmissão vertical na cidade de Campinas, SP, Brasil, onde observaram que 6 dessas mulheres apresentavam co-infecção com HIV, encontrando uma prevalência de 9,84%, utilizando a metodologia de ELISA e *Western-Blot* para detecção.

Diferente dos demais estudos citados, Kumar et al (2007)<sup>(69)</sup> ao testarem 8.130 gestantes para o VHC na Índia, encontraram uma prevalência de VHC de 1,03%, e ao testarem a positividade para o HIV por ELISA entre essas gestantes observaram que nenhuma delas apresentavam co-infecção com HIV.

Na Tailândia, Jamieson et al (2008)<sup>(70)</sup> em estudo com o objetivo de descrever a epidemiologia da co-infecção com VHC e HIV entre gestantes, encontraram que entre as gestantes HIV infectadas, a soroprevalência do VHC foi de 3,8% e entre as gestantes não infectadas com HIV, apenas 0,3% estavam infectadas pelo VHC e o uso de drogas intravenosas foi o fator de risco mais associado com a soropositividade do VHC, o que indica que diferentes fatores de risco influenciam nas taxas de prevalência em diferentes regiões.

Alguns fatores podem explicar as maiores taxas de prevalência tanto do VHC quanto da co-infecção com HIV encontradas por outros autores, e entre estes fatores podemos citar o pequeno número de gestantes analisadas nos estudos, uma vez que poucos utilizaram um período de análise superior a 4 anos, como no presente estudo; diferenças nos fatores de risco para aquisição do VHC e/ou HIV nas diferentes localidades do mundo, o que pode explicar a grande variação nos resultados, os quais variam de acordo com a região estudada; e a falta de uniformidade nos testes de detecção, uma vez que nem

todos os estudos utilizaram a técnica de PCR para confirmar um resultado positivo de anti-HCV, e a técnica de *Western-Blot* para confirmar os resultados de anti-HIV positivos, o que pode ter superestimado alguns resultados.

Uma prova disso é o estudo realizado por Carvalho et al (2009) <sup>(22)</sup>, com o objetivo de estimar a prevalência do VHC e fatores de risco associados com a co-infecção em pessoas soropositivas para o HIV em Recife, PE, Brasil, onde observaram que a prevalência encontrada para o VHC foi de 4,1% (14/343) nos pacientes infectados com HIV quando utilizada a metodologia de ELISA, e de 3,2% (11/343) quando utilizada a técnica de PCR para detecção do RNA do VHC, comprovando que a falta de uniformidade entre os testes de detecção podem gerar resultados falso-positivos em alguns estudos.

Quando classificada a prevalência do VHC de acordo com as Microrregiões do Estado, observou-se que a Microrregião de Campo Grande se destacou por apresentar uma elevada prevalência em todos os anos do período estudado. Esse resultado provavelmente é devido Campo Grande ser a maior Microrregião do Estado, da qual faz parte a capital do MS, possuindo um maior número de habitantes em relação às outras Microrregiões, assim, a maior parte das gestantes testadas no presente estudo foram provenientes desta Microrregião.

Pode-se dizer que o desenvolvimento seja uma das principais causas da maior prevalência encontrada na Microrregião de Campo Grande, uma vez que, sendo uma região mais desenvolvida a população residente nessa Microrregião tem mais acesso às drogas e a promiscuidade. As outras Microrregiões, de onde fazem parte as cidades do interior do Estado, são menos desenvolvidas e possuem uma grande população pertencente a área rural e aldeias indígenas, as quais têm menos acesso a esses fatores de risco.

Quanto a faixa etária das gestantes pesquisadas, verificou-se que a positividade do VHC foi maior nas idades entre 28 – 27 anos, com uma prevalência de 28,83% e entre a faixa etária de 18 – 22 anos, com uma prevalência de 27,37%. As análises realizadas também demonstraram que não houve associação entre a faixa etária e os anos do estudo, indicando que a prevalência dentro de cada faixa etária não mudou significativamente ao longo do período avaliado.

No estudo realizado por Peixoto et al (2003) <sup>(27)</sup> no Rio Grande do Sul, Brasil, os autores também fizeram essa classificação por idade, e observaram que a idade da maioria das gestantes estudadas estava na faixa de 17 – 42 anos, com uma média de 26,6 anos.

Silva et al (2006) <sup>(47)</sup>, em estudo com pacientes co-infectados com VHC e HIV e com pacientes infectados somente com VHC no Brasil, observaram após a distribuição dos casos de acordo com a faixa etária, que 8,5% apresentavam-se na faixa etária até 29 anos, 50,9% entre a faixa de 30-39 anos, 32,2% entre a faixa de 40-49 anos e 8,5% possuíam mais de 49 anos. No estudo de Carvalho et al (2009) <sup>(22)</sup>, com pessoas infectadas com HIV no Recife, PE, Brasil, os autores também encontraram uma maior prevalência de casos de VHC positivos entre a faixa etária de 30-39 anos, uma vez que a maioria dos 343 participantes do estudo (43,3%) apresentaram essa faixa de idade. Porém ambos estudos foram realizados com a população geral e não especificamente com gestantes.

Ndong-Atome et al (2008) <sup>(71)</sup> ao estudarem a prevalência do VHC em gestantes de uma região central da África, avaliando 947 gestantes, com uma prevalência de 2,1% de positividade para o VHC, demonstraram que a prevalência aumentava significativamente de acordo com a idade, partindo de 1,3% na faixa etária de 14-20 anos, 1,1% de 21-25 anos, 1,9% de 26-30 anos, 4,1% de 31-35 anos e chegando a 6,0% na faixa etária acima dos 35 anos, diferentemente do resultado encontrado no presente estudo, o qual não relaciona o aumento da idade com a maior prevalência do VHC.

Ao contrário dos estudos citados e em concordância com o presente estudo, no estudo realizado por Reiche et al (2000) <sup>(30)</sup>, em gestantes do Paraná, Brasil, os autores não observaram variação significativa da frequência de positividade da infecção pelo VHC com o aumento da idade das gestantes, onde de acordo com a prevalência de 0,8% encontrada no estudo, 0,4% apresentou-se na faixa etária entre 10-20 anos, 0,4% na faixa etária entre 21-30 anos e 0,2% na faixa etária acima de 31 anos. Considerando que o público estudado é de gestantes, é de se esperar que ocorra uma maior prevalência na faixa etária onde a fertilidade feminina está no seu ápice, período este em que mais mulheres tendem a ficarem grávidas.

## 6 CONCLUSÕES

A prevalência da infecção pelo VHC nas gestantes do Mato Grosso do Sul no período estudado apresentou-se dentro das variações de frequência encontradas na literatura mundial, sendo considerada baixa quando comparada a alguns trabalhos disponíveis e inferior ao padrão de endemicidade relatado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde. A taxa de co-infecção com HIV também apresentou-se dentro dos padrões já publicados, porém bem abaixo em relação a alguns estudos.

Quando avaliada a prevalência de acordo com a faixa etária observou-se que a positividade do VHC não estava relacionada com o aumento da idade das gestantes, como relatado em alguns estudos, encontrando uma maior prevalência na faixa etária em que mais mulheres tendem a ficarem grávidas. E quando classificada a prevalência de acordo com as Microrregiões do Estado, foi observado que grande parte das gestantes infectadas eram provenientes da Microrregião de Campo Grande, considerada a maior do Estado.

## 7 SUGESTÕES

Devido á escassez de estudos sobre a prevalência da Hepatite C em gestantes no Brasil, sugere-se que mais estudos como este sejam realizados, para que a realidade local da doença nessa população possa ser conhecida. E, uma vez que a doença apresenta-se de forma assintomática, todas as gestantes, com ou sem fatores de risco para Hepatite C, devem ser triadas para que o diagnóstico precoce possibilite evitar a transmissão vertical.

Pelo fato de estudos sobre a transmissão vertical do VHC também serem bastante escassos em nosso país, pesquisas devem ser realizadas para que a prevalência nessa população seja conhecida, verificando também se medidas implantadas para evitar a transmissão vertical do VHC estão sendo eficazes.

Sugiro também, às autoridades sanitárias do Estado do Mato Grosso do Sul, a elaboração de material informativo sobre a Hepatite C, com a finalidade de esclarecer a população sobre as formas de transmissão e os riscos da infecção pelo VHC pelo fato de ser uma doença que se apresenta de forma assintomática, enfatizando também a importância do diagnóstico precoce, principalmente em pessoas com fatores de risco conhecidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohsen AH, Easterbrook P, Taylor CB, Norris S. Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *GUT*. 2002;51:601–8.
2. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2003;32:727–34.
3. Carmo RA, Oliveira GC, Guimarães MDC, Oliveira MS, Lima AA, Buzek SC, et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:589–98.
4. Ray SC, Mão Q, Lanford RE, Basset S, Laeyendecker O, Wang Y, et al. Hypervariable region 1 sequence stability during hepatitis C virus replication in chimpanzees. *J Virol*. 2000;74:3058–66.
5. Njouom R, Pasquier C, Ayouba A, Tejiokem MC, Vessiere A, Mfoupouendoun J, et al. Low risk of mother-to-child transmission of hepatitis C Virus in Yaoundé, Cameroon: the arns 1262 study. *Am J Trop Med*. 2005;73:460–6.
6. Manzin A, Solfrosi L, Debiaggi M, Zara F, Tanzi E, Romano L, et al. Dominant role of host selective pressure in driving hepatitis C virus evolution in perinatal infection. *Journal of Virology*. 2000;74:4327–34.
7. Strauss E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001;34(1):69-82.
8. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):473-87.
9. Gonik B. The Role of Obstetrician/Gynecologists in the Management of Hepatitis C Virus Infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2008; Article ID 374517:1-7.
10. Teixeira R, Martins Filho AO, Oliveira CG. Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2006;22(8):1761-5.
11. Englert Y, Moens SBE, Vannin TMSA, Liesnard C, Emiliani SBS, Delbaere A, et al. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization

- in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. *Fertility and Sterility*. 2007;88(3):607-11.
12. Deng L, Gui X, Zhang Y, Gao S, Yang R. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(8): 996-1003.
  13. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:41–9.
  14. Mincis M, Mincis R. Tratamento da Hepatite C: atualização 2007. *Prática Hospitalar*. 2007;Ano IX(53):73-8.
  15. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- $\alpha$  e ribavirina: a experiência da secretaria de saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(4):227-32.
  16. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Annals of Hepatology*. 2006;5(3):231-6.
  17. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2001;84:201–4.
  18. Ward C, Willians GT, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner london obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *GUT*. 2000;47:277–80.
  19. Zuccotti VG, Salvini F, Farina F, Agostoni C, Riva E, Giovannini M. Longitudinal long-term follow-up study of children with vertically acquired hepatitis C virus infection. *The Journal of International Medical Research*. 2006;34:1-8.
  20. Hardikar W, Elliot EJ, Jones CA. the silent infection: should we be testing for perinatal hepatitis C and, if so, how? *MJA*. 2006;184:54–5.
  21. Quevedo CR, Carballo MAH, Suarez AG, Lara IM, Ripio LM. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C. *An Esp Pediatr*. 2001;54:27–31.
  22. Carvalho FHP, Coêlho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Melo HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(1):133-39.

23. Zusinaite E, Metsküla K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol.* 2005;11:488–91.
24. Carneiro MAS, Teles SA, Dias MA, Ferreira RC, Naghettine AV, Silva SA, et al. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in central Brazil: a ten years of surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:345–9.
25. Ministério da Saúde (BR). Hepatite C. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=27220](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27220)> Acesso em 20/04/2009.
26. Peixoto MF, Mattos AA, Remião JOR, Alexandre COP, Lemos SK, Azevedo AMP. Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(2):84-7.
27. Peixoto MF, Mattos AA, Remião JOR, Azevedo AP, Alexandre COP. Vírus da hepatite C em gestantes: prevalência e avaliação do risco do aleitamento materno. *Rev AMRIGS.* 2003;47:50–3.
28. Parker SP, Khan HI, Cubitt WD. Detection of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spot samples from mothers and their offspring in Lahore, Pakistan. *Journal Of Clinical Microbiology.* 1999;37(6):2061-3.
29. About-Setta AM. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it? *Human Reproduction.* 2004;19:2711–4.
30. Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, et al. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Brasil). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:519–27.
31. Devaux A, Soula V, Sifer C, Branger M, Naouri M, Porcher R, et al. Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV + women, and viral risk during IVF procedues. *Human Reproduction.* 2003;18:2342–9.
32. Uehara S, Abe Y, Saito T, Yoshida Y, Wagatsuma S, Okamura K, et al. The incidence of vertical transmission of hepatitis C virus. *Tohoku J Exp Med.* 1993;171:195-202.

33. Azzari C, Resti M, Moriondo M, Ferrari R, Lionetti P, Vierucci A. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood*. 2000;96:2045–8.
34. Caudai C, Battiata M, Riccardi MP, Toti M, Bonazza P, Padula MG, et al. Vertical transmission of the hepatitis C virus to infants of anti-human immunodeficiency virus-negative mothers: molecular evolution of hypervariable region 1 in prenatal and perinatal or postnatal infections. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3955–9.
35. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML; The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005;90:156–60.
36. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, Martino M, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ*. 1998;317:437–41.
37. Gonçalves JFL, Stucchi SB, Pavan MHP, Angerami RN, Gonçalves NSL. Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev Inst Med Trop*. 2000;42:163–5.
38. Boxall E, Baumann K, Price N, Sira J, Brown M, Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *Journal of Clinical Virology*. 2007;38:91–5.
39. Gonçalves Júnior FL, Stucchi RSB, Pavan MHP, Angerami RN, Gonçalves NSL. Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2000;42(3):163–5.
40. Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ. The cost-effectiveness of elective cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. *AIDS*. 2004;18(13):1827–34.
41. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;192:1872–9.
42. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*. 1998;102:355–9.

43. Suárez P, Pena MJ, Santana OE, Lafarga B. Transmisión vertical de la infección por HCV de madres VIH-negativas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:555–6.
44. Mast EE, Hwang LY, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *JID.* 2005;192:1880-9.
45. Domenico C, Giacomo C, Marinicci G, Paolo A. Vertical transmission of HCV infection: prospective study in infants born to HIV-1 seronegative women. *Ig Sanita Pubbl.* 2006;62:129-42.
46. Ying L, Robinson M, Fu-jie Z. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: epidemiology, natural history and the situation in China. *Chinese Medical Journal.* 2009;122(1):93-97.
47. Silva ACM, Barone AA. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(3):482-8.
48. Jain M, Chakravarti A, Verma V, Bhalla P. Seroprevalence of hepatitis viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2009;52(1):17-19.
49. Schuval S, Dyke RBV, Lindsey JC, Palumbo P, Mofenson LM, Oleske JM, et al. Hepatitis C prevalence in children with perinatal human immunodeficiency virus infection enrolled in a long-term follow-up protocol. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:1007-13.
50. Brandão ABM, Fuchs SC, Silva MAA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2001;9(3):161-8.
51. Ré V, Gallego S, Trevino E, Barbás G, Domínguez C, Elbarcha O, et al. Evaluation of five screening tests licensed in Argentina for detection of hepatitis C Virus antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:303–7.
52. Souto FJD, Ribeiro LC, Perazolo GF, Fortes HM, Saldanha AA. Immunoblot como teste suplementar para detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C em doadores de sangue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2002;35(1):69-71.

53. Silva LK, Paraná R, Souza SP, Berby F, Kay A, Trepo C, et al. Hepatitis C virus genotypes in a northeastern area of Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:257–60.
54. Steven HK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2002;136:747–57.
55. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *CID.* 2007;44:1-9.
56. Nolte FS, Greem AM, Fiebelkorn KR, Caliendo AM, Sturchio C, Grunwald A, et al. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1558–64.
57. Hutchinson SJ, Goldberg DJ, King M, Cameron SO, Shaw LE, Brown A, et al. Hepatitis C virus among childbearing women in Scotland: prevalence, deprivation and diagnosis. *GUT.* 2004;53:593–98.
58. Giles ML, Sasadeusz JJ, Garland SM, Grover SR, Hellard ME. An audit of obstetricians' management of women potentially infected with blood-borne viruses. *MJA.* 2004;180:328–32.
59. White PA, Zhai X, Carter I, Zhao Y, Rawlinson WD. Simplified hepatitis C virus genotyping by heteroduplex mobility analysis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:477–82.
60. Ministério da Saúde (BR). Hepatites Virais. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=28074](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28074)> Acesso em 20/04/2009.
61. Bruguera M. Prevencion de las hepatitis virales. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:649–56.
62. Schackman BR, Oneda K. Preventing vertical hepatitis C virus transmission. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;45:802.
63. CITY BRAZIL. Percorrendo o Brasil de a á z. Coordenação: MSAC; Produzido por: Phocus. Disponível em: <<http://www.citybrazil.com.br/ms/geral.htm>> Acesso em 10/03/2009.
64. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estados@. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ms>> Acesso em 10/03/2009.

65. Prasad LR, Spicher VM, Kammerlander R, Zwahlen M. Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland: seroprevalence and sociodemographic factors. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:27–32.
66. Rouet F, Chaix ML, Inwoley A, Msellati P, Viho I, Combe P, et al. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire: The ANRS 1236 study. *Journal of Medical Virology*. 2004;74:34–40.
67. Dal Fabbro MMFJ, Mello A, Cunha RV, Paniago M, Lindenberg ASC, Freitas GMB, et al. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. *BJID*. 2001;9:20–7.
68. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MDC. Brief report: mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) in Brazil. *J Trop Pediatr*. 2004 Aug;50(4):236-8.
69. Kumar A, Sharma KA, Gupta RK, Kar P, Chakravarti A. Prevalence & risk factors for hepatitis C virus among pregnant women. *Indian J Med Res*. 2007; 126:211-215.
70. Jamieson DJ, Skunodom N, Chaowanachan T, Roongpisuthipong A, Bower WA, Chotpitayasunondh, et al. Infection with Hepatitis C Virus among HIV-Infected Pregnant Women in Thailand. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2008;Article ID 840948:1-7.
71. Ndong-Atome G, Makuwa M, Njouom R, Branger M, Brun-Vézinet F, Mahé A, et al. Hepatitis C virus prevalence and genetic diversity among pregnant women in Gabon, central Africa. *BMC Infectious Diseases*. 2008;82(8):1-7.

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1: Artigo Científico**

### **PREVALÊNCIA DA CO-INFECÇÃO COM HIV ENTRE GESTANTES COM HEPATITE C NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL NO PERÍODO DE NOVEMBRO DE 2002 A DEZEMBRO DE 2007 .**

Michelly Zanchin<sup>1</sup>, Carlos Alberto Bezerra Tomaz<sup>2</sup>

1 Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-Faculdade de Ciências da Saúde UnB – Universidade de Brasília/ Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande – MS – IPED-APAE

2 Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-Faculdade de Ciências da Saúde UnB – Universidade de Brasília

Endereço para Correspondência: IPED-APAE. Rua Estevão Capriata, 285, Vila Progresso. CEP: 79050-440 - CampoGrande, MS – Brasil. Telefone: (67) 3348-7800 E-mail: [michelly@ipedapae.org.br](mailto:michelly@ipedapae.org.br)

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar a prevalência de Hepatite C nas gestantes do Estado do Mato Grosso do Sul e avaliar a taxa de co-infecção com HIV entre as gestantes com casos de Hepatite C confirmados, caracterizando também a prevalência de acordo com a faixa etária e as Microrregiões do Estado.

**Método:** Foi realizado um levantamento dos dados de todas as gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Estado do Mato Grosso do Sul no período de novembro de 2002 a dezembro de 2007. Um total de 192.871 resultados de testes para o VHC em gestantes foram analisados, verificando a existência de co-infecção com HIV entre as gestantes positivas para o VHC.

**Resultados:** Das 192.871 gestantes triadas nesse período, 244 (0,13%) apresentaram-se positivas para o VHC e 6 (2,46%) dessas gestantes positivas apresentaram co-infecção com o HIV. A prevalência foi mais relacionada com a faixa etária de 23 - 27 anos (28,83%) e com a Microrregião de Campo Grande.

**Conclusões:** A prevalência da infecção pelo VHC nas gestantes apresentou-se dentro das variações de frequência encontradas na literatura mundial, sendo considerada baixa quando comparada a alguns trabalhos disponíveis e inferior ao padrão de endemicidade relatado pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde. A taxa de co-infecção com HIV também apresentou-se dentro dos padrões já publicados, porém bem abaixo em relação a alguns estudos.

**PALAVRAS-CHAVES:** Hepatite C, Gestantes, Co-infecção, Prevalência.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the prevalence of hepatitis C in pregnant women of the State of Mato Grosso do Sul and to evaluate the co-infection with HIV among pregnant women with confirmed cases of Hepatitis C, also featuring the prevalence according to age and the microregion of the State.

**Method:** A survey of data from all pregnant women at the Pregnancy Protection Program of the State of Mato Grosso do Sul in the period November 2002 to December 2007. A total of 192.871 tests for the results of HCV in pregnant women were analyzed, verifying the existence of co-infection with HIV among pregnant women positive for HCV.

**Results:** Of the 192.871 women screened during this period, 244 (0,13%) were positive for HCV and 6 (2,46%) of these women had positive co-infection with HIV. The prevalence was more related to the age group 23-27 years (28,83%) and the Microregion of Campo Grande.

**Conclusions:** The prevalence of HCV infection in pregnant women showed up in the frequency of variations found in the literature and is considered low when compared to some jobs available and lower the standard of endemicity reported by the National Program for Prevention and Control of Viral Hepatitis of the Ministry Health. A co-infection with HIV also presented within the standards already published, but well below in relation to other studies.

**KEY WORDS:** Hepatitis C, Pregnant, Co-infection, Prevalence.

## Introdução

O Vírus da Hepatite C (VHC) tem emergido como a causa da segunda maior epidemia de infecções virais depois do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). O resultado de mortalidade atribuído a Hepatite C é esperado para mais que o triplo nas próximas duas décadas e espera-se que ultrapasse o número de mortes relatadas pelo HIV <sup>(1)</sup>. Somente nos Estados Unidos, uma estimativa de 10.000 mortes por ano são atribuídas à doenças hepáticas associadas ao VHC <sup>(2)</sup>.

Devido a maioria dos casos de Hepatite C serem assintomáticos, seu diagnóstico só ocorre em um estágio clínico avançado, quando os pacientes se submetem à exames de rotina ou doações de sangue <sup>(3)</sup>. A doença pode permanecer assintomática por mais de 20 anos, antecedendo o desenvolvimento de doença hepática <sup>(2)</sup>.

Nos pacientes co-infectados com VHC e HIV, a progressão da doença pelo VHC é usualmente mais agressiva e apresenta alto nível de viremia, e também, há um maior risco de associação com a cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma. <sup>(4)</sup>. A co-infecção materna com HIV tem sido associada com uma elevação 4 vezes maior na transmissão vertical do VHC, e mulheres virêmicas são mais suscetíveis à transmissão do que as não virêmicas <sup>(5)</sup>.

São necessários dados que relatem a prevalência da Hepatite C tanto nas gestantes como na população pediátrica, a identificação das crianças infectadas pelo VHC permite uma iniciativa precoce para terapia e monitoramento das consequências <sup>(6)</sup>.

O estudo foi realizado no Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED/APAE) de Campo Grande, MS, capital do Estado. O IPED/APAE assumiu no ano de 2002 o Programa de Proteção a Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG-MS), utilizando técnica de coleta de material biológico em papel-filtro e realizando exames em cada gestante do Estado, oferecendo também apoio clínico. Este programa atende todas as gestantes, com a mesma qualidade, independente da sua localidade, sendo atendidos todos os 78 municípios e também as aldeias indígenas do Estado.

O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência de Hepatite C nas gestantes do Estado do Mato Grosso do Sul e avaliar a taxa de co-infecção com HIV entre as gestantes com casos de Hepatite C confirmados, caracterizando também a prevalência de acordo com a faixa etária e as Microrregiões do Estado.

## **Materiais e Métodos**

Realizou-se um estudo descritivo, do tipo quantitativo, com coleta retrospectiva de dados, onde foi feito o levantamento dos dados de todas as gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Estado (PPG-MS) no período de novembro de 2002 a dezembro de 2007, as quais realizaram exames de detecção para o VHC em papel-filtro e possuem seus resultados armazenados no banco de dados do IPED/APAE. Foram incluídas no estudo todas as gestantes que participaram do PPG-MS no período determinado realizando exames de Pré-Natal, sendo consideradas positivas todas as gestantes com resultados positivos para o VHC confirmados em soro pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). As gestantes do Estado que realizaram exames de Pré-Natal em clínicas e laboratórios particulares não vinculados ao IPED-APAE não fizeram parte do estudo.

Após o levantamento dos dados das gestantes com casos de Hepatite C positivos, foi realizado levantamento do número de gestantes VHC positivas que possuíam co-infecção com HIV.

Os dados de prevalência foram transformados em porcentagem com o intuito de fazer comparações entre os dados de cada ano e entre as prevalências de cada faixa etária mediante o uso do teste z para proporções.

Foi testada a associação das variáveis “Ano, Faixa Etária e Microrregião do Estado” utilizando o teste *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ). As análises foram desenvolvidas utilizando os pacotes estatísticos SPSS® 13 para Windows® e SigmaStat® 3.1 para Windows®. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p \leq 0,05$  (bi-caudal) para todos os testes.

## Resultados

Foram analisados 192.871 resultados obtidos de testes de triagens para o VHC. Das 279 gestantes com exames alterados em papel-filtro, 250 retornaram para confirmação do resultado no soro. A positividade do VHC foi confirmada no soro de 246 gestantes, levando a uma prevalência de 1,28 casos a cada 1.000 gestantes (0,13%), demonstrado na Tabela 1.

A comparação da prevalência entre cada ano do período estudado, demonstrada no Gráfico 1, apresentou diferenças estatisticamente significativas para o ano de 2004 quando comparado aos anos de 2003, 2005, 2006 e 2007 ( $p < 0,015$  para todos os casos) e para o ano de 2006 quando comparado ao ano de 2003 ( $p = 0,035$ ).

**Tabela 1 – Dados das triagens para VHC realizadas nas gestantes atendidas pelo Programa de Proteção a Gestante do Mato Grosso do Sul entre 2002 e 2007.**

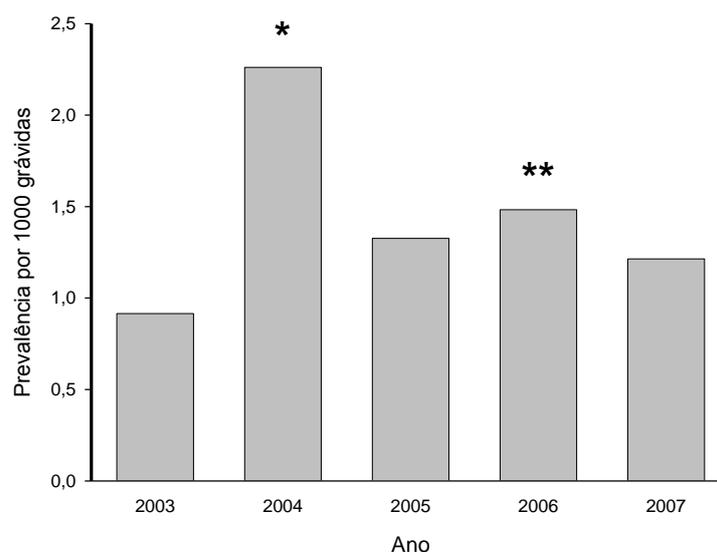
Ano	Esperado*	Triagens	Cobertura (%)	Exames alter. (PF)	Exames Soro	VHC I (SR)	Total Conf.	Prevalência**
2002***	6654	4025	60,49	2	2	0	2	0,497
2003	39024	34989	89,66	32	30	0	30	0,857
2004	41316	38471	93,11	87	84	4	80	2,079
2005	41064	39204	95,47	51	49	0	49	1,250
2006	39624	39118	98,72	61	55	0	55	1,406
2007	38292	37064	96,79	46	30	0	30	0,809
<b>Total</b>	<b>205974</b>	<b>192871</b>	<b>93,64</b>	<b>279</b>	<b>250</b>	<b>4</b>	<b>246</b>	<b>1,275</b>

\*: Calculado a partir de dados de nascidos vivos da Secretaria de Saúde do MS.

\*\* : em cada 1000 triagens

\*\*\*: o período de estudo foi de novembro a dezembro.

PF: Papel filtro. I: Indeterminado



**Gráfico 1 – Prevalência de infecção pelo VHC no Estado do MS para cada ano do estudo. \*: 2004 > 2003, 2005, 2006 e 2007 ( $p < 0,015$  em todos os casos) \*\*: 2006 > 2003 ( $p = 0,035$ ).**

Entre as gestantes positivas para o VHC, foi detectada a co-infecção com HIV no soro de 6 gestantes, obtendo uma prevalência de co-infecção com HIV de 24,39 casos a cada 1.000 gestantes (2,44%), demonstrada na Tabela 2.

**Tabela 2 - Prevalência de gestantes positivas para o VHC e co-infectadas com HIV.**

Resultado da Triagem	Quantidade	Prevalência/1.000 gestantes
VHC positivas	246	1,27
Co-infectadas (VHC e HIV)	6	24,39
<b>Total</b>	<b>192.871</b>	

Para caracterizar a prevalência da infecção pelo VHC de acordo com a idade das gestantes, estas foram agrupadas por faixa etária, sendo assim distribuídas: <18 anos, 18 - 22 anos, 23 – 27 anos, 28 – 32 anos e > 35 anos.

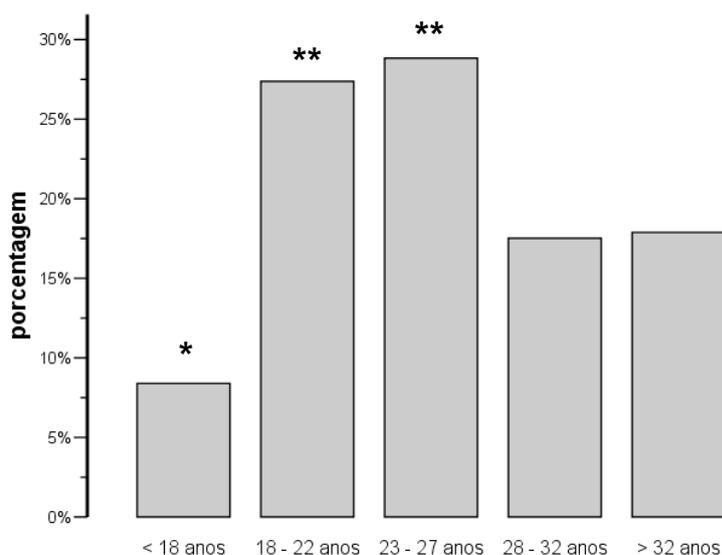
A Tabela 3 apresenta os dados de prevalência encontrada na amostra para cada faixa etária, no período total estudado e em cada ano.

O teste z demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os dados de prevalência para cada faixa etária (Gráfico 2). Do total de gestantes infectadas pelo VHC, uma porcentagem significativamente menor, em comparação às outras faixas etárias, foi correspondente ao grupo <18 anos. Houve também uma diferença estatisticamente significativa entre as

porcentagens correspondentes aos grupos 18 – 22 anos e 23 – 27 anos, quando comparadas às porcentagens dos grupos 28 – 32 anos e > 32 anos. O teste de *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) demonstrou que não existe associação entre as variáveis “Ano” e “Faixa Etária” ( $\chi^2=14,894$ ,  $gl=16$ ,  $p=0,532$ ), ou seja, a prevalência dentro de cada faixa etária não mudou significativamente ao longo do período avaliado.

**Tabela 3 – Porcentagem de prevalência (n) para cada faixa etária no período total e em cada ano.**

Faixa etária	Total	2003	2004	2005	2006	2007
< 18 anos	<b>8,39 (23)</b>	3,23 (1)	8,05 (7)	7,84 (4)	8,62 (5)	11,36 (5)
18 - 22 anos	<b>27,37 (75)</b>	32,26 (10)	31,03 (27)	21,57 (11)	25,86 (15)	25 (11)
23 - 27 anos	<b>28,83 (79)</b>	35,48 (11)	33,33 (29)	23,53 (12)	22,41 (13)	29,55 (13)
28 - 32 anos	<b>17,52 (48)</b>	6,45 (2)	17,24 (15)	19,61 (10)	24,14 (14)	15,91 (7)
> 33 anos	<b>17,88 (49)</b>	22,58 (7)	10,34 (9)	27,45 (14)	18,97 (11)	18,18 (8)



**Gráfico 2 – Porcentagens de prevalência por faixa etária. São apresentados os dados consolidados do total do período estudado. \*: Grupo <18 anos é menor que todos. \*\*: Maior que 28 – 32 anos e >32 anos.**

Para determinar a prevalência da infecção pelo VHC de acordo com as Microrregiões do Estado, os 244 casos encontrados foram separados por Microrregiões e estão ilustrados na Tabela 4.

Assim como com a variável “Faixa Etária”, também não foi encontrada associação entre as variáveis “Microrregião” e “Ano” ( $\chi^2=37,978$ ,  $gl=40$ ,  $p=0,562$ ).

**Tabela 4 – Dados de prevalência para cada Microrregião do Estado para cada ano.**

<b>Microrregião</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>
<i>Alto Taquari</i>	6,25 (2)	5,75 (5)	1,92 (1)	3,45 (2)	4,44 (2)
<i>Aquidauana</i>	3,13 (1)	6,9 (6)	0 (0)	6,9 (4)	0 (0)
<i>Baixo Pantanal</i>	6,25 (2)	0 (0)	5,77 (3)	6,9 (4)	0 (0)
<i>Bodoquena</i>	0 (0)	8,05 (7)	1,92 (1)	5,17 (3)	2,22 (1)
<i>Campo Grande</i>	<b>43,75 (14)</b>	<b>36,78 (32)</b>	<b>40,38 (21)</b>	<b>44,83 (26)</b>	<b>31,11 (14)</b>
<i>Cassilândia</i>	0 (0)	1,15 (1)	0 (0)	1,72 (1)	4,44 (2)
<i>Dourados</i>	6,25 (2)	16,09 (14)	19,23 (10)	8,62 (5)	20 (9)
<i>Iguatemi</i>	12,5 (4)	10,34 (9)	11,54 (6)	8,62 (5)	13,33 (6)
<i>Nova Andradina</i>	6,25 (2)	2,3 (2)	1,92 (1)	3,45 (2)	4,44 (2)
<i>Paranaíba</i>	6,25 (2)	2,3 (2)	5,77 (3)	3,45 (2)	6,67 (3)
<i>Três Lagoas</i>	9,38 (3)	10,34 (9)	11,54 (6)	6,9 (4)	13,33 (6)

## Discussão

Neste estudo foram analisadas 192.871 gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul que realizaram triagem Pré-Natal entre os anos de 2002 e 2007. A prevalência da infecção pelo VHC observada foi de 1,28 casos por 1.000 gestantes (0,13%). Quando avaliada a prevalência da co-infecção com o HIV entre as gestantes infectadas com o VHC, foi encontrada uma prevalência de 24,39 casos por 1.000 gestantes (2,44%).

A prevalência do VHC em gestantes encontrada no presente estudo encontra-se dentro da faixa de variações relatadas em outros estudos, variando de 0% a 13% <sup>(26)</sup>. O estudo de Peixoto et al (2004) <sup>(26)</sup>, realizado na região Sul do Brasil entre os anos de 1998 a 1999 com 1.090 gestantes analisadas pela metodologia de ELISA, também concorda com essa faixa de variação, uma vez que os autores encontraram uma prevalência de 2,66% de gestantes infectadas com o VHC. Porém, comparado ao presente estudo, o número de gestantes analisadas foi bem menor e o teste de detecção do RNA do VHC por PCR foi positivo em apenas 82,61% das gestantes analisadas, ou seja, em apenas 19 das 29 gestantes consideradas positivas pela metodologia de ELISA, o que pode explicar a maior prevalência encontrada.

Ward et al (2000) <sup>(18)</sup>, ao verificarem a prevalência da Hepatite C entre gestantes atendidas em um departamento de obstetrícia do interior de Londres, testando um total de 4.729 amostras para anti-HCV confirmados por PCR, encontraram uma prevalência de 0,8%, bem próxima da encontrada no estudo de Prasad et al (2007) <sup>(65)</sup>, o qual determinou a prevalência da infecção pelo VHC em gestantes pela metodologia de ELISA e RIBA, no período de 1990 a 1991 na Suíça, analisando um total de 9.057 gestantes, resultando em uma prevalência de 0,71%.

No Brasil, o estudo realizado por Reiche et al (2000) <sup>(30)</sup>, com o objetivo de determinar a soroprevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e HIV em gestantes atendidas no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, os resultados de 1.006 amostras de soro para anti-HCV foram analisados somente pela técnica de ELISA, sendo encontrada uma taxa de positividade para o VHC de 0,8%, igual ao encontrado no estudo de Ward et al (2000) citado anteriormente e acima do resultado encontrado no presente estudo, porém neste estudo os resultados positivos por ELISA não foram confirmados pela técnica de PCR.

Portanto, comparada a outros estudos publicados, a prevalência do VHC em gestantes do Mato Grosso do Sul determinada neste estudo apresentou-se baixa. Este achado é compatível com os dados preliminares do inquérito nacional de base populacional promovido pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV), criado pelo Ministério da Saúde, o qual já teve início no ano de 2004 e aponta uma baixa prevalência da Hepatite C em nossa região, onde de acordo com algumas conclusões já apontadas para a Hepatite C nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, a variação da prevalência é de 0,94% a 1,89% na faixa etária de 10 a 69 anos. Porém a prevalência encontrada nas gestantes do MS ainda encontra-se abaixo dessa variação relatada, o que pode ser devido ao fato do inquérito não ter sido realizado somente com gestantes <sup>(60)</sup>.

Quanto a co-infecção com HIV, Peixoto et al (2003) <sup>(27)</sup>, em seu estudo para avaliar a prevalência do VHC em gestantes do Rio Grande do Sul, Brasil, encontraram que 26,09% das gestantes VHC positivas apresentavam co-infecção com HIV, número este bem maior que a taxa de 2,44% encontrada no presente estudo.

Lima et al (1998) <sup>(68)</sup>, também encontraram uma taxa relativamente alta em estudo com 61 mulheres VHC positivas para investigação da transmissão vertical na cidade de Campinas, SP, Brasil, onde observaram que 6 dessas mulheres apresentavam co-infecção com HIV, encontrando uma prevalência de 9,84%, utilizando a metodologia de ELISA e *Western-Blot* para detecção.

Diferente dos demais estudos citados, Kumar et al (2007) <sup>(69)</sup> ao testarem 8.130 gestantes para VHC na Índia, encontraram uma prevalência de VHC de 1,03%, e ao testarem a positividade para o HIV por ELISA entre essas gestantes observaram que nenhuma delas apresentavam co-infecção com HIV.

Na Tailândia, Jamieson et al (2008) <sup>(70)</sup> em estudo com o objetivo de descrever a epidemiologia da co-infecção com VHC e HIV entre gestantes, encontraram que entre as gestantes HIV infectadas, a soroprevalência do VHC foi de 3,8% e entre as gestantes não infectadas com HIV, apenas 0,3% estavam infectadas pelo VHC e o uso de drogas intravenosas foi o fator de risco mais associado com a soropositividade do VHC, o que indica que diferentes fatores de risco influenciam nas taxas de prevalência em diferentes regiões.

Alguns fatores podem explicar as maiores taxas de prevalência tanto do VHC quanto da co-infecção com HIV encontradas por outros autores, e entre estes fatores podemos citar o pequeno número de gestantes analisadas nos estudos, uma vez que poucos utilizaram um período de análise superior a 4 anos, como no presente estudo; diferenças nos fatores de risco para aquisição do VHC e/ou HIV nas diferentes localidades do mundo, o que pode explicar a grande variação nos resultados, os quais variam de acordo com a região estudada; e a falta de uniformidade nos testes de detecção, uma vez que nem todos os estudos utilizaram a técnica de PCR para confirmar um resultado positivo de anti-HCV, e a técnica de *Western-Blot* para confirmar os resultados de anti-HIV positivos, o que pode ter superestimado alguns resultados.

Quando classificada a prevalência de acordo com as Microrregiões do Estado, observou-se que a Microrregião de Campo Grande se destacou por apresentar uma elevada prevalência de gestantes infectadas pelo VHC. Esse resultado provavelmente é devido Campo Grande ser a maior Microrregião do Estado, da qual faz parte a capital do MS, possuindo um maior número de

habitantes em relação às outras Microrregiões, assim, a maior parte das gestantes testadas no presente estudo foram provenientes desta Microrregião.

Pode-se dizer que o desenvolvimento seja uma das principais causas da maior prevalência encontrada nessa Microrregião, uma vez que, sendo uma região mais desenvolvida a população tem mais acesso às drogas e a promiscuidade. As outras Microrregiões de onde fazem parte as cidades do interior do Estado, são menos desenvolvidas e possuem uma grande população pertencente a área rural e aldeias indígenas, as quais têm menos acesso a esses fatores de risco.

Quanto a faixa etária das gestantes pesquisadas, verificou-se que a positividade do VHC foi maior nas idades entre 28 – 27 anos, com uma prevalência de 28,83% e entre a faixa etária de 18 – 22 anos, com uma prevalência de 27,37%. As análises realizadas também demonstraram que não houve associação entre a faixa etária e os anos do estudo, indicando que a prevalência dentro de cada faixa etária não mudou significativamente ao longo do período avaliado.

No estudo realizado por Peixoto et al (2003) <sup>(27)</sup> no Rio Grande do Sul, Brasil, os autores também fizeram essa classificação por idade, e observaram que a idade da maioria das gestantes estudadas estava na faixa de 17–42 anos, com uma média de 26,6 anos.

Ndong-Atome et al (2008) <sup>(15)</sup> ao estudarem a prevalência do VHC em gestantes de uma região central da África, encontraram uma prevalência de 2,1% de positividade para o VHC, e demonstraram que a prevalência aumentava significativamente de acordo com a idade, partindo de 1,3% na faixa etária de 14-20 anos, 1,1% de 21-25 anos, 1,9% de 26-30 anos, 4,1% de 31-35 anos e chegando a 6,0% na faixa etária acima dos 35 anos, diferentemente do resultado encontrado no presente estudo, o qual não relaciona o aumento da idade com a maior prevalência do VHC.

Ao contrário do estudo acima citado e em concordância com o presente estudo realizado nas gestantes do MS, no estudo realizado por Reiche et al (2000) <sup>(30)</sup>, em gestantes do Paraná, Brasil, os autores não observaram variação significativa da frequência de positividade da infecção pelo VHC com o aumento da idade das gestantes, onde de acordo com a prevalência de 0,8% encontrada no estudo, 0,4% apresentou-se na faixa etária entre 10-20 anos,

0,4% na faixa etária entre 21-30 anos e 0,2% na faixa etária acima de 31 anos. Considerando que o público estudado é de gestantes, é de se esperar que ocorra uma maior prevalência na faixa etária onde a fertilidade feminina está no seu ápice, período este em que mais mulheres tendem a ficarem grávidas.

### Referências Bibliográficas

1. Mohsen AH, Easterbrook P, Taylor CB, Norris S. Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *GUT* 51:601–8, 2002.
2. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 32:727–34, 2003.
3. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 38:41–9, 2005.
4. Carvalho FHP, Coêlho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Melo HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Rev Saúde Pública* 43(1):133-39, 2009.
5. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML; The european paediatric hepatitis C virus network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 90:156–60, 2005.
6. Hardikar W, Elliot EJ, Jones CA. the silent infection: should we be testing for perinatal hepatitis C and, if so, how? *MJA* 184:54–5, 2006.
7. Peixoto MF, Mattos AA, Remião JOR, Alexandre COP, Lemos SK, Azevedo AMP. Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 41(2):84-7, 2004.
8. Ward C, Willians GT, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner london obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *GUT* 47:277–80, 2000.
9. Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, et al. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Brasil). *Rev Soc Bras Med Trop* 33:519–27, 2000.

10. Ministério da Saúde (BR). Hepatites Virais. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=28074](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28074)> Acesso em 20/04/2009.
11. Peixoto MF, Mattos AA, Remião JOR, Azevedo AP, Alexandre COP. Vírus da hepatite C em gestantes: prevalência e avaliação do risco do aleitamento materno. Rev AMRIGS 47:50–3, 2003.
12. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MDC. Brief report: mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) in Brazil. J Trop Pediatr 50(4):236-8, 2004.
13. Kumar A, Sharma KA, Gupta RK, Kar P, Chakravarti A. Prevalence & risk factors for hepatitis C virus among pregnant women. Indian J Med Res 126:211-215, 2007.
14. Jamieson DJ, Skunodom N, Chaowanachan T, Roongpisuthipong A, Bower WA, Chotpitayasunondh, et al. Infection with Hepatitis C Virus among HIV-Infected Pregnant Women in Thailand. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Article ID 840948:1-7, 2008.
15. Ndong-Atome G, Makuwa M, Njouom R, Branger M, Brun-Vézinet F, Mahé A, et al. Hepatitis C virus prevalence and genetic diversity among pregnant women in Gabon, central Africa. BMC Infectious Diseases 82(8):1-7, 2008.

**ANEXO 2 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**



**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS**



*Carta de Aprovação*

*A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1049 da Pesquisadora Michelly Zanchin intitulado “Prevalência de hepatite C nas gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul e avaliação da Co-infecção com HIV”, foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 20 de dezembro de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

*~~Prof. Odair Pimentel Martins~~*

*Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS*

*Campo Grande, 20 de dezembro de 2007.*

## ANEXO 3: Procedimentos para coleta de amostra de sangue em papel-filtro

### Exame Pré-Natal

#### Procedimentos para a coleta de amostra de sangue e manuseio



**1)** Equipamento: Lanceta estéril com ponta de aproximadamente 2,0 mm, álcool preparado estéril, gaze estéril, pano macio, formulário para coleta de sangue, luvas.



**2)** Preencha TODAS as informações. Para evitar a contaminação dos círculos do papel-filtro, não permita que eles entrem em contato com fluidos e não os toque antes ou depois da coleta de sangue. Guarde a "CONTROLE DO PACIENTE", solicite a assinatura da paciente na autorização no verso, é IMPRESCINDÍVEL..



**3)** Áreas indicadas para punção



**4)** Limpe o local com álcool SECANDO completamente.



**5)** Faça uma punção no dedo anelar da mão esquerda.



**6)** Encoste levemente o papel-filtro na gota GRANDE de sangue. Espere até que o sangue seja absorvido e preencha completamente o círculo com uma aplicação de uma ÚNICA gota GRANDE de sangue. (Para aumentar o fluxo de sangue, mantenha uma pressão SUAVE e intermitente na área próxima ao local da punção). Aplique o sangue somente em um lado do papel-filtro.



**7)** Preencha os filtros restantes da mesma forma como explicado na etapa 7, com gotas de sangue sucessivas. Se o fluxo de sangue diminuir, repita as etapas 5, 6 e 7. O cuidado com o local da punção deve ser consistente com os procedimentos da sua instituição.



**8)** Pode ser usado sangue coletado em via venosa por seringa e colocado posteriormente no papel-filtro para secagem.

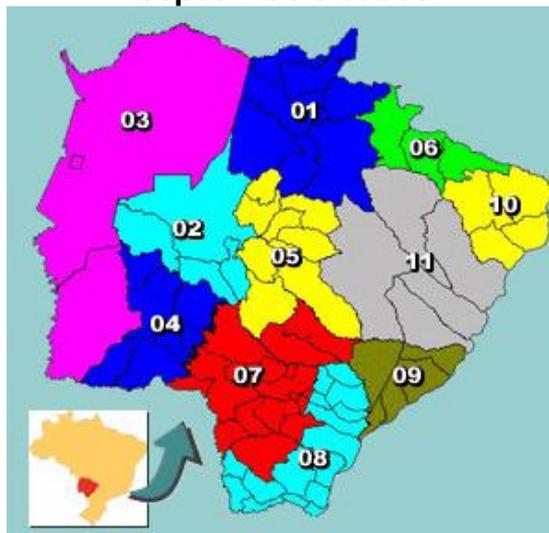


**9)** Depois de seco por no mínimo 4 horas, enviar o formulário completo para o laboratório em até 24 horas após a coleta.



Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE  
Av. Mato Grosso, 861, Bairro Gal. Wolfgrand  
Cep 79002-231 - Campo Grande - MS  
Fone: 67 317-4888 Fax: 67 317-4883  
E-mail: ipd@ipdapae.org.br - Site: www.ipdapae.org.br

**ANEXO 4: Microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul e suas respectivas cidades.**



**01 – AltoTaquari:** Alcinoópolis, Camapuã, Coxim, Pedro Gomes, Rio Verde de Mato Grosso, São Gabriel do Oeste, Sonora.

**02 – Aquidauana:** Aquidauana, Anastácio, Dois Irmãos do Buriti, Miranda.

**03 – Baixo Pantanal:** Corumbá, Ladário, Porto Murtinho.

**04 – Bodoquena:** Bodoquena, Bela vista, Bonito, Caracol, Guia Lopes da Laguna, Jardim, Nioaque.

**05 – Campo Grande:** Campo Grande, Bandeirantes, Corguinho, Jaraguari, Rio Negro, Rochedo, Sidrolândia, Terenos.

**06 – Cassilândia:** Cassilândia, Chapadão do Sul, Costa Rica.

**07 – Dourados:** Dourados, Amambaí, Antônio João, Aral Moreira, Caarapó, Douradina, Fátima do Sul, Itaporã, Juti, Laguna Carapã, Maracaju, Nova Alvorada do Sul, Ponta Porã, Rio Brillhante, Vicentina.

**08 – Iguatemi:** Iguatemi, Angélica, Coronel Sapucaia, Deodópolis, Eldorado, Glória de Dourados, Itaquiraí, Ivinhema, Japorã, Jateí, Mundo Novo, Naviraí, Novo Horizonte do Sul, Paranhos, Sete Quedas, Tacuru.

**09 – Nova Andradina:** Nova Andradina, Anaurilândia, Bataguassu, Batayporã, Taquarussu.

**10 – Paranaíba:** Paranaíba, Aparecida do Taboado, Inocência, Selvíria.

**11 – Três Lagoas:** Três Lagoas, Água Clara, Brasilândia, Ribas do Rio Pardo, Santa Rita do Pardo.

Fonte: Disponível em: < <http://www.citybrazil.com.br/ms> >. Acesso em 12 mai. 2009