

MARIA PATELLI JULIANI SOUZA LIMA

---

***INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C ENTRE  
PARTURIENTES: SOROPREVALÊNCIA, ANÁLISE DOS  
FATORES DE RISCO, INFECTIVIDADE E  
TRANSMISSÃO VERTICAL***

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Medicina, área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro

Campinas

1999

11/11/2019

UNIDADE	Be		
N.º CHAMADA:	UNICAMP		
	L628i		
V.	Ex.		
TOMBO BC/	40697		
PROC.	278100		
C	<input type="checkbox"/>	D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	\$11,00		
DATA	25/03/00		
N.º CPD			

CM-00135113-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

L628i Lima, Maria Patelli Juliani Souza  
Infecção pelo vírus da hepatic C entre parturientes : Soroprevalência,  
análise dos fatores de risco, infectividade e transmissão vertical /  
Maria Patelli Juliani Souza Lima. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Rogério de Jesus Pedro  
Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Gravidez. 2. Infecção. 3. Hepatite por vírus. 4. Epidemiologia.  
I. Rogério de Jesus Pedro. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

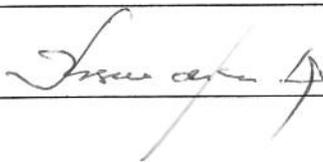
## Banca Examinadora de Tese de Doutorado

**Aluna: Maria Patelli Juliani Souza Lima**

---

**Orientador: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro**

---



### Membros-Titulares

---

1. Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro

---



2. Prof. Dr. José Fernando C. Figueiredo

---



3. Prof. Dr. Antonio Alci Barone

---



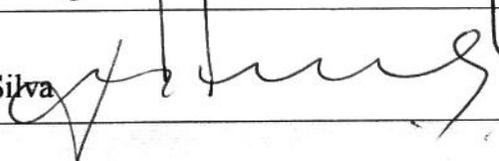
4. Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçales Junior

---



5. Prof. Dr. João Luiz de Carvalho Pinto e Silva

---



### Membros-Suplentes

---

1. Prof. Dr. Raquel Silveira Bello S. Boccato

---

2. Prof. Dr. Roberto Focaccia

---

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 20/12/99**

---

*Aos meus pais e irmãos, pelo apoio e  
pela confiança na minha trajetória.*

*Ao José Augusto, Mariana, Marília e Renata,  
por compreenderem as minhas ausências,  
nem sempre as aceitando.*

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro, meu orientador, pela disponibilidade, atenção e, em particular, pela confiança e apoio à idéia e a todo o processo necessário para finalizar este estudo.

Ao Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge, coordenador do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FCM-PUC-Campinas, por concordar com a realização do estudo e pelo apoio concedido.

À Prof<sup>a</sup> Dalcélia Bueno de Figueiredo, coordenadora do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da PUC-Campinas, pela sua determinação em tornar viável o estudo e por acreditar na sua importância.

À Sr<sup>a</sup>. Maria da Graça Aranha que, na coordenação do Serviço Social, tanto estimulou e acreditou na execução e no retorno desta pesquisa.

À Dr<sup>a</sup> Neiva Sellan Lopes Gonçalves, pelo estímulo e pelo desprendimento em assumir a responsabilidade técnica dos testes moleculares, fato este que muito agilizou o término deste estudo.

À Dr<sup>a</sup>. Marlirani Dalla Costa Rocha, pelo apoio e amizade e por assumir a sobrecarga de responsabilidade pelas minhas ausências em momentos críticos do estudo.

Aos que compunham a equipe do ambulatório de Doenças de Transmissão Vertical, particularmente a Dr<sup>a</sup>. Sílvia Mara S. Rigoletto F. Penteado e aos médicos residentes, Dr<sup>a</sup>. Irene Haber Gomes, Dr<sup>a</sup>. Thaísa Grotta Ragazzo, Dr. José Amaral Elias e Dr<sup>a</sup>. Cláudia Barros Bernardi, que contribuíram com dedicação para este trabalho de pesquisa e assistência.

À farmacêutica Josiane Silveira Felix Pereira, responsável pela realização das sorologias, e à sua equipe, pelo eficiente trabalho e pela constante disposição, a despeito da sobrecarga de trabalho decorrente desta pesquisa.

À bióloga Viviane Cristina Faes, pela competência e presteza na execução dos testes moleculares.

Às dedicadas profissionais do Serviço Social, Cláudia Maria Bertuqui, Viviane Vanacci, Lucimar Pascoal P. Tronquini e Elisabete Marinho, que, com competência, trabalharam com as mulheres deste estudo, entrevistando-as e convocando-as para o atendimento.

À Sr<sup>a</sup>. Maria Marleide de Oliveira, pela perseverança demonstrada nas visitas domiciliares às mulheres que não atenderam à convocação inicial.

Aos monitores do Curso de Medicina, José Amaral Elias, Vera Lúcia Faria Xavier, Denise Peluso, Juliana Grulli, Marcelo Nardi Pedro, Fernanda Rodrigues de M. Rossetti, Adriana Flávia C. Feltrin, Patrícia Baxter e Eduardo Fakiani Macatti, pelo grande empenho e dedicação, ajudando a tornar viável este estudo.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da PUC-Campinas, pela boa vontade sempre demonstrada ao longo dos quatro anos e meio deste estudo.

À equipe do Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital da PUC-Campinas, por compreender e aceitar a minha “distância” e pela disponibilidade em ajudar, particularmente durante os anos desta pesquisa.

À equipe do Centro Obstétrico que, entendendo a minha proposta, participou ativamente da coleta de sangue na sala de parto.

Aos estatísticos do Serviço de Apoio Didático da FCM-Unicamp, Lusane Leão Baía e, em especial, à Cleide Moreira Silva, pela atenção e qualidade da assessoria na análise estatística.

À Sra. Iracema E. K. Nishikawa e à Prof. Ruth Joffily pelo eficiente trabalho na correção do português.

Aos digitadores, Idê Cristina Barros Luz, Antonio Carlos de Oliveira e Adriana Rosa Santos, profissionais atentos na elaboração dos bancos de dados.

Ao Dr. Arnaldo Stelini Junior, pela sua amizade e contribuição em um momento decisivo do estudo.

À amiga Helena Cerdeira de Santana, pela disposição para ouvir os vários problemas surgidos durante a pesquisa e pelas suas opiniões, que muito a enriqueceram.

Às mulheres que aceitaram participar deste estudo, esperando tê-las tratado como indivíduos e não como vetores da transmissão de agentes infecciosos.

*“Sempre que te perguntarem  
se podes fazer um trabalho,  
responde que sim e põe-te  
em seguida a aprender  
como se faz. ”*

Franklin Roosevelt

# SUMÁRIO

---

SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1.Caracterização do vírus.....	2
1.2.Diagnóstico laboratorial do VHC.....	5
1.2.1. Detecção de anticorpos anti-VHC.....	6
1.2.2. A pesquisa do RNA viral.....	9
1.3. Epidemiologia da Infecção pelo VHC.....	11
1.4. Transmissão vertical do VHC e os fatores envolvidos.....	17
2. OBJETIVOS.....	28
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
3.1. Sede do estudo.....	29
3.2. População em estudo.....	30
3.2.1. Seleção das parturientes.....	30
3.2.2. Variáveis estudadas relativas às mães.....	31
3.2.3. Os recém-nascidos e as variáveis estudadas .....	36
3.2.4. Coleta das amostras de sangue na sala de parto.....	37
3.2.5. Seleção dos pares mãe-filho com anti-VHC-EIA positivo .....	37
3.2.6. Coleta de sangue dos pares mãe-filho com anti-VHC-EIA positivo.....	39
3.3.Análises laboratoriais.....	39
3.3.1. Pesquisa de marcadores de infecção pelo VHC.....	40
3.3.2. Pesquisa de marcadores de infecção pelo HIV: análise sorológica.....	42
3.3.3. Pesquisa de alguns marcadores de infecção pelo VHB: análise sorológica.....	43

3.3.4. Pesquisa de marcadores de infecção pelo <i>T. pallidum</i> : análise sorológica.....	44
3.4. Metodologia da análise estatística.....	44
4. RESULTADOS.....	46
4.1. Caracterização da amostra global de parturientes.....	46
4.1.1. Dados demográficos e socioeconômicos.....	47
4.1.2. Antecedentes gineco-obstétricos.....	47
4.1.3. Comportamento sexual.....	48
4.1.4. Hábitos.....	49
4.1.5. Outros antecedentes.....	49
4.2. Resultados dos marcadores sorológicos pesquisados nas parturientes.....	50
4.2.1. Pesquisa dos anticorpos anti-VHC.....	50
4.2.2. Pesquisa dos anticorpos anti-HIV.....	50
4.2.3. Pesquisa dos marcadores sorológicos do VHB.....	51
4.2.4. Pesquisa dos anticorpos treponêmicos e não-treponêmicos.....	51
4.2.5. Distribuição dos marcadores dos vírus HIV e VHB e do <i>T.</i> <i>pallidum</i> entre as mulheres com anti-VHC positivo.....	51
4.3. Caracterização da amostra global dos recém-nascidos.....	52
4.3.1. Pesquisa dos anticorpos anti-VHC nos recém-nascidos.....	53
4.4. Caracterização dos resultados do teste imunoblot recombinante- RIBA e a tendência da infecção pelo VHC.....	53
4.5. O teste imunoblot recombinante-RIBA e a reação em cadeia da polimerase-PCR.....	56
4.6. Análises univariadas dos fatores de risco relacionados com positividade anti-VHC segundo o RIBA.....	63
4.7. Recém-nascidos das mulheres com RIBA positivo e das participantes do grupo-controle.....	71
4.8. Análises multivariadas dos fatores de risco associados à positividade do RIBA .....	72
4.9. Análise multivariada das variáveis associadas à positividade da PCR.....	73

4.10. Caracterização dos pares mãe-filho participantes do estudo sobre transmissão vertical do VHC.....	76
4.11. Contaminação do lactente pelo VHC.....	80
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	84
6. CONCLUSÃO.....	114
7. SUMMARY.....	117
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	120
APÊNDICE.....	142

## SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AIDS	Síndrome de imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
anti-HBc-IgG	Anticorpos da classe IgG contra o antígeno do “core” do vírus da hepatite B
anti-HIV	Anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana
anti-VHC	Anticorpos contra o vírus da hepatite C
b-DNA	Branched-chain DNA assay
C	Região estrutural do genoma do vírus C (“core”)
c100-3	Proteína derivada da região genômica NS4
c22-3	Proteína derivada da região genômica “core”
c33c	Proteína derivada da região genômica NS3
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cDNA	Cópia de DNA transcrita de um RNA ( DNA complementar)
CMV	Citomegalovirus
DO	Densidade óptica
DST	Doença sexualmente transmissível
E1, E2.	Regiões estruturais do genoma do vírus C (envelope)
E2/NS1	Corresponde á região hipervariável (HVR1)
EIA	Teste imunoenzimático
EIA-1	Teste imunoenzimático de 1ª geração
EIA-2	Teste imunoenzimático de 2ª geração
EIA-3	Teste imunoenzimático de 3ª geração
FDA	Food and Drug Administration
FTA-ABS	Fluorescent treponemal antibody absorption
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNANB	Hepatites não-A, não-B
HVB	Hepatite pelo vírus B
HVC	Hepatite pelo vírus C
HVR-1	“First hypervariable region”

IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
N	Tamanho da amostra
n	Tamanho do grupo estudado
NC	Região não-codificadora ou região não-transcrita
NS2, NS3, NS4 e NS5	Proteínas não-estruturais do genoma do vírus C
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	“Open reading frame”
p	Valor de significância estatística
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PUC	Pontifícia Universidade Católica
RIBA	Teste imunoblot recombinante
RIBA-1	Teste imunoblot recombinante de 1ª geração
RIBA-2	Teste imunoblot recombinante de 2ª geração
RIBA-3	Teste imunoblot recombinante de 3ª geração
RNA-VHC	RNA do vírus da hepatite C
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase após a transcrição reversa
SUS	Sistema Único de Saúde
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemagglutination assay
UDI	Usuário de drogas injetáveis
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VDRL	Venereal Diseases Research Laboratory
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHNANB	Vírus da hepatite não-A, não-B

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

---

<b>Figura 1</b>	Organização do genoma do VHC, suas prováveis regiões funcionais e as origens dos antígenos recombinantes	3
<b>Figura 2</b>	Proporção de resultados positivos pelo teste imunoblot recombinante-RIBA ao longo dos anos	56
<b>Figura 3</b>	Resultados dos testes RIBA-3 realizados no soro da criança contaminada, em três idades diferentes, comparando-os com o resultado materno	81
<b>Figura 4</b>	Níveis de alanina aminotransferase (ALT) na criança infectada pelo VHC, o RNA-VHC e os anticorpos anti-VHC-RIBA	82
<b>Tabela 1</b>	Estudos prospectivos sobre transmissão vertical do vírus da hepatite C (VHC) em mães sem o vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR)	19
<b>Tabela 2</b>	Estudos prospectivos sobre transmissão vertical do vírus da hepatite C (VHC) em mães com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR)	20
<b>Tabela 3</b>	Distribuição de marcadores dos vírus HIV e VHB e do <i>T. pallidum</i> entre as mulheres com anti-VHC positivo (EIA-3 e RIBA-3)	52
<b>Tabela 4</b>	Distribuição das bandas de antígenos segundo os resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3)	53
<b>Tabela 5</b>	Comparação entre as bandas segundo a proporção de reações com intensidade 4+ em cada uma delas	54
<b>Tabela 6</b>	Associação do número de bandas presentes nos diferentes resultados positivos do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a co-infecção pelo HIV	55
<b>Tabela 7</b>	Associação de cada banda de antígeno presente nos resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a co-infecção pelo HIV	55

<b>Tabela 8</b>	Distribuição dos resultados da reação em cadeia da polimerase segundo os modelos resultantes do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3)	58
<b>Tabela 9</b>	Associação entre o número de bandas presentes nos resultados do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a positividade do RNA-VHC	59
<b>Tabela 10</b>	Associação de cada banda de antígeno, presente nos resultados positivo e indeterminado do RIBA, com a presença do RNA-VHC	59
<b>Tabela 11</b>	Associação entre a existência de co-infecção VHC-HIV e os resultados da reação em cadeia da polimerase	60
<b>Tabela 12a</b>	Associação entre o teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) positivo, classificado segundo os níveis da alanina aminotransferase (ALT) e os resultados da RT-PCR	61
<b>Tabela 12b</b>	Associação entre o teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) indeterminado, classificado segundo os níveis da alanina aminotransferase (ALT) e os resultados da RT-PCR	61
<b>Tabela 13</b>	Diferentes modelos de resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a presença de co-infecção pelo HIV, de RNA-VHC e de níveis alterados de alanina aminotransferase (ALT)	62
<b>Tabela 14</b>	Análise univariada das características sociodemográficas associadas à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas	64
<b>Tabela 15</b>	Análise univariada dos fatores de risco (exceto parceria sexual) associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas	66
<b>Tabela 16</b>	Análise univariada da parceria sexual associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre as mulheres estudadas	67

<b>Tabela 17</b>	Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas, após exclusão das variáveis relativas à exposição parenteral clássica	69
<b>Tabela 18</b>	Análise univariada da parceria sexual das mulheres estudadas associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), após a exclusão das variáveis relativas à exposição parenteral clássica	70
<b>Tabela 19</b>	Estudo das variáveis pesquisadas nos recém-nascidos de mães com RIBA positivo e de mães do grupo controle	71
<b>Tabela 20</b>	Fatores de risco associados à positividade do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3), utilizando-se a análise multivariada (n=110)	72
<b>Tabela 21</b>	Fatores de risco associados à positividade do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) entre mulheres sem exposição parenteral clássica, utilizando-se a análise multivariada (n=91)	73
<b>Tabela 22</b>	Variáveis estudadas na determinação da presença do RNA-VHC, segundo análise multivariada (n=52)	75
<b>Tabela 23</b>	Perfil das 72 crianças participantes do estudo sobre transmissão vertical do VHC	78
<b>Tabela 24</b>	Idade das crianças, categorizada em períodos, quando se realizou a coleta de sangue e os respectivos resultados do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3), segundo o modelo materno deste teste	80

*Resumo*

## RESUMO

---

O estudo realizado no Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica (PUC) de Campinas entre janeiro de 1994 e julho de 1998 constou de duas partes: a primeira, sobre a soroprevalência do VHC entre parturientes, os fatores de risco envolvidos e o potencial de infectividade entre as mulheres com anti-VHC-EIA positivo, e a segunda, sobre a transmissão vertical do VHC. Na investigação da prevalência dessa infecção, participaram 6.995 mulheres que tiveram o sangue coletado na sala de parto e que responderam a uma entrevista padrão, realizada durante a internação, objetivando a pesquisa de antecedentes epidemiológicos relativos a microorganismos veiculados pelas vias sangüínea e (ou) sexual. Utilizaram-se análises de associação e modelos de regressão múltipla na relação da positividade do RIBA e da presença do RNA-VHC com as variáveis epidemiológicas.

A prevalência anti-VHC pelo EIA-3 foi de 1,5% (104/6.995) e de 0,8% após o RIBA-3. Nessa população, obteve-se também a positividade do anti-HIV-EIA de 1,0% e de 0,9% segundo o "Western blot"; a positividade do HBsAg de 0,5% e do anti-HBc de 6,8%; 0,9% de positividade anti-*T.pallidum* (VDRL e FTA-ABS).

Com o teste RT-PCR, pesquisou-se o RNA-VHC em 75 mulheres reativas ao anti-VHC-EIA, e 35 (46,7%) amostras foram positivas. Das 47 amostras com RIBA reagente, 20 (42,6%) apresentaram níveis alterados de ALT, com RNA-VHC em 90% delas, e nas 12 amostras indeterminadas, 2 (16,7%) tinham níveis alterados de ALT, com RNA presente em 50%.

No modelo de regressão logística múltipla, as cinco variáveis preditoras da positividade do RIBA, marcador de infecção prévia pelo VHC, foram: uso de bebida alcoólica, transfusão de sangue, pertencer a raça negra, antecedente de DST e anti-HBc positivo. Não foi possível compor esse modelo com a variável uso de drogas injetáveis e VDRL positivo.

Repetiu-se a análise multivariada, após controlar as variáveis relativas à transmissão parenteral do VHC, para explorar o potencial da via sexual na transmissão do VHC. Antecedente de DST, presença do anti-HBc, ter ou ter tido parceiro sexual com história de hepatite ou parceiro heterossexual promíscuo foram determinantes da positividade do RIBA.

Procurou-se associar os resultados do teste RT-PCR às características do RIBA, aos níveis de ALT, à co-infecção pelo HIV ou VHB e às variáveis epidemiológicas estudadas. Na análise multivariada, as variáveis que estimaram a presença do RNA-VHC foram as interações das bandas c100-3 – c33c e c22-3 – c33c.

Na segunda parte deste estudo, referente à transmissão vertical do VHC, participaram 61 mulheres com anti-VHC-EIA positivo e os respectivos filhos, de 72 partos acompanhados seqüencialmente. Entre o 2º e o 18º mês de vida, coletou-se, no mínimo, uma amostra de sangue.

Dessas 72 crianças, 45 tinham mães com RIBA positivo, 13 indeterminado e 14 negativo, sendo 42 delas filhas de mulheres com viremia (39 com RIBA positivo e 03 indeterminado). Dentre os 42 lactentes, incluindo 09 filhos de mães co-infectadas pelo HIV, um apresentou repetidamente o RNA-VHC aos quatro meses de idade, evoluindo com alterações nos níveis de ALT entre o 7º e 11º mês de vida. A positividade da sorologia anti-VHC (EIA e RIBA) desta criança manteve-se até o 18º mês de vida, atendendo ao

critério diagnóstico proposto para infecção vertical pelo VHC. A taxa de transmissão foi de 2,4% (01 em 42) e de 3% ao se excluirmos as crianças de mulheres co-infectadas pelo HIV (01 em 33).

Este estudo demonstrou que a prevalência anti-VHC-EIA entre as mulheres grávidas é superior à dos doadores de sangue do mesmo hospital; que a exposição sexual pode ser um importante fator na disseminação do VHC; e que a transmissão vertical do VHC ocorre, porém, com frequência baixa.

# *Introdução*

# 1. INTRODUÇÃO

---

Em 1974, um grupo de pesquisadores americanos sugeriu a existência do vírus tipo C, responsável pela hepatite pós-transfusional de longo período de incubação e não relacionada com o vírus da hepatite B (PRINCE *et al.*, 1974). Contemporaneamente, outro grupo concluiu que a hepatite pós-transfusional, diagnosticada em pacientes de cirurgia cardíaca, não era relacionada com a hepatite A nem com a hepatite B (FEINSTONE *et al.*, 1975). Em 1975, o termo hepatite não-A e não-B (HNANB) foi criado para descrever a hepatite que não era A nem B, sendo diagnosticada pela exclusão de ambas (NON-A, non-B ?, 1975). A principal via de transmissão dessa hepatite é parenteral, seja por transfusão de sangue ou por uso de drogas endovenosas (DIENSTAG, 1983; KIYOSAWA *et al.*, 1987). A hepatite NANB adquirida na comunidade tem a sua via de transmissão desconhecida em mais de 50% dos casos (KIYOSAWA *et al.*, 1987).

As investigações epidemiológicas da HNANB foram dificultadas pela ausência de um marcador sorológico específico de infecção, até que CHOO *et al.* (1989), a partir de plasma de chimpanzés infectados pelo vírus da hepatite NANB (VHNANB), isolaram e clonaram o RNA do vírus denominado de vírus da hepatite C (VHC). Esta descoberta permitiu o desenvolvimento de métodos diagnósticos para detectar a infecção pelo VHC (KUO *et al.*, 1989).

Com os testes sorológicos anti-VHC, demonstrou-se que este vírus é o principal agente etiológico das hepatites NANB, respondendo por cerca de 80% do total (KUO *et al.*, 1989; ALTER *et al.*, 1990). Entre os indivíduos com infecção pelo VHC, cerca de 70 a 85% tornam-se cronicamente infectados e 70% evoluem com alterações enzimáticas

permanentes. Assim, a infecção pelo VHC pode ser considerada a maior causa de hepatopatia crônica viral (ALTER *et al.*, 1992).

## 1.1. Caracterização do vírus

O VHC é apresentado como a única espécie do gênero hepacivirus (WENGLER *et al.*, 1995), da família *Flaviviridae*, a qual pertencem também os gêneros pestivirus animal<sup>1</sup> e flavivirus humano<sup>1</sup>, sendo os genomas dos três gêneros semelhantes em estrutura e organização (MILLER & PURCELL, 1990).

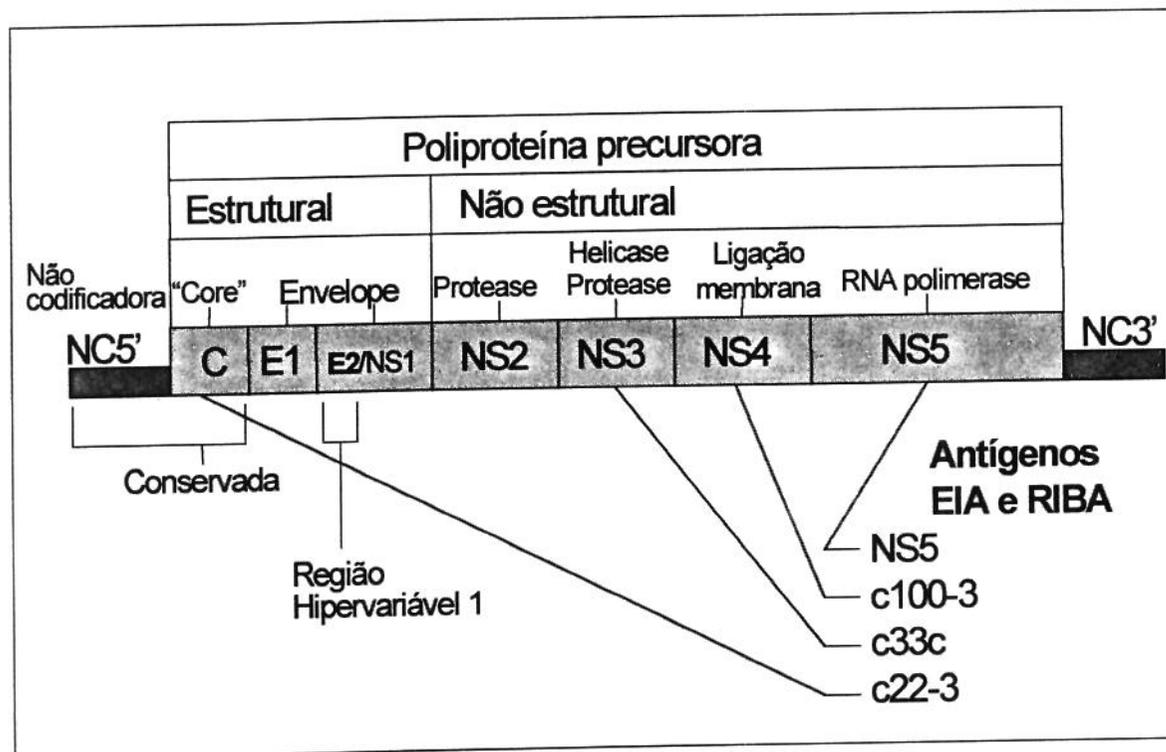
O genoma do VHC, como mostra a Figura 1, é constituído de uma cadeia simples de RNA, que apresenta duas regiões não codificadoras (NC), a 3' e a 5', situadas ao redor da região ORF (“Open reading frame”), de aproximadamente 9.000 nucleotídeos, que codifica uma poliproteína. Os produtos da clivagem desta proteína são as proteínas virais estruturais e não-estruturais, que desencadeiam a produção de anticorpos (CHOO *et al.*, 1991; KATO *et al.*, 1990). Dentre as proteínas estruturais que são codificadas pela região amino-terminal da ORF, junto à região NC5', estão aquelas que constituem o nucleocapsídeo ou “core” (C) e as duas glicoproteínas do envelope: E1 e E2/NS1.

As proteínas não-estruturais (NS) são codificadas pela região carboxi-terminal, junto à região NC3', e têm funções enzimáticas: as regiões NS2 e NS3 codificam as proteases (HIJIKATA *et al.*, 1993a), a região NS3 a helicase (SUZICH *et al.*, 1993), a região NS4 codifica proteínas ligadoras de membrana e a região NS5 a RNA polimerase. A

---

<sup>1</sup>O gênero pestivirus animal compreende os vírus da diarreia viral bovina e da febre suína clássica e o gênero flavivirus humano compreende os vírus da febre amarela e do dengue.

função da região amino-terminal E2/NS1 não está completamente estabelecida, mas ela parece ser a responsável pela codificação de parte do envelope e da proteína NS1.



**Figura 1:** Organização do genoma do VHC, suas prováveis regiões funcionais e as origens dos antígenos recombinantes.

A região NC5' do genoma viral, seguida pela região do "core", é a mais conservada, sendo empregada para fazer a genotipagem viral (CHA *et al.*, 1992). Em contrapartida, na região E2/NS1 existe a região hipervariável1 ("first hypervariable region" – HVR1) correspondente à zona com maior potencial de variabilidade (OGATA *et al.*, 1991).

As mutações ocorridas ao longo do tempo desencadearam o aparecimento de 6 a 9 diferentes genótipos principais ou tipos principais e de inúmeros subgrupos ou subtipos (CHOO *et al.*, 1991). Segundo a nomenclatura mais utilizada, proposta por SIMMONDS *et al.* (1993), os genótipos são caracterizados por numerais ordinais e os subtipos por letras.

Existem dúvidas se os genótipos 7, 8 e 9 (TOKITA *et al.*, 1991) devem ser classificados como tais ou como subtipos do genótipo 6 (MELLOR, HOLMES, JARVIS, 1995).

O VHC, sendo um vírus RNA, não apresenta homogeneidade ainda que no mesmo indivíduo. O vírus circula como uma população heterogênea apresentando, porém seqüências estreitamente relacionadas entre si (distribuição quasispecies) (MARTELL *et al.*, 1992; BUKH, MILLER, PURCELL, 1995). A população de quasispecies, resultante de mutações, tem, em especial, variações nas seqüências da região hipervariável. Esta maior variabilidade está diretamente relacionada com a não-resposta ao interferon (OKADA *et al.*, 1992; KANAZAWA *et al.*, 1994).

O aparecimento de rápidas mutações nas regiões do envelope faz com que o vírus escape à neutralização de anticorpos e aos linfócitos T citotóxicos, desencadeando infecções crônicas além de dificultar a obtenção de vacinas.

Alguns genótipos, tais como o 1a, 1b, 2a e 2b, têm distribuição mundial (SIMMONDS, 1995; MCOMISH *et al.*, 1994), enquanto outros são mais restritos, como os genótipos 4 e 5, no continente africano (SIMMONDS, 1995), e o genótipo 6, em alguns países do Sudeste asiático (GREENE *et al.*, 1995).

No Brasil, GINABREDA, YOSHIDA, NIEL (1997) detectaram a presença dos genótipos 1a e 1b em pacientes com hepatite crônica e BASSIT *et al.* (1999) isolaram, em ordem decrescente, os genótipos 1b, 3, 1a e 2, nesse mesmo tipo de população. Entre os doadores de sangue, o predomínio foi do genótipo 1, seguido pelos genótipos 3 e 2 (MARTINS, VANDERBORGHT, YOSHIDA, 1998; BASSIT *et al.*, 1999).

Quanto à influência dos diferentes genótipos do VHC sobre a variedade de achados clínicos e de resultados da infecção observa-se que: não há evidências de diferenças na patogenicidade da infecção, com exceção do genótipo 1b, que levaria a uma agressão mais

intensa no fígado transplantado (FERAY *et al.*, 1995); a resposta ao interferon mantém-se mais entre os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 do que pelo tipo 1 (CHEMELLO *et al.*, 1995; SIMMONDS, 1995).

## **1.2. Diagnóstico laboratorial do VHC**

Os métodos disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo VHC podem ser classificados em sorológicos e moleculares. O diagnóstico sorológico baseia-se na detecção de anticorpos anti-VHC no soro, pelo teste imunoenzimático (“Enzyme Immunoassay”- EIA) e, quando as amostras são repetidamente positivas, aplica-se o teste imunoenzimático com proteínas recombinantes distribuídas em fita, chamado de Imunoblot Recombinante (“Recombinant Immunoblot Assay” - RIBA).

A utilização deste teste complementar é particularmente importante para afastar resultados falso-positivos pelo EIA nas populações com baixa prevalência de infecção pelo VHC, tais como doadores de sangue, mulheres grávidas, profissionais de saúde.

Os diagnósticos moleculares, ou a detecção e a caracterização do RNA-VHC, oferecem muitas vantagens sobre os métodos sorológicos na avaliação da hepatite crônica.

Até o presente momento, não existem testes resolutivos para a realização de diagnóstico diferencial entre infecção aguda e crônica pelo VHC.

### 1.2.1. Detecção de anticorpos anti-VHC

O primeiro teste imunoenzimático (EIA-1), aprovado pelo FDA (“Food and Drug Administration”) em maio de 1990, detectava apenas anticorpos contra a proteína recombinante c100-3, correspondente ao produto do gene NS4 (KUO *et al.*, 1989). Isto proporcionava inúmeros inconvenientes, tais como a falsa positividade, a demora de mais ou menos 15 semanas para se positivar e a falsa negatividade (ALTER *et al.*, 1989a).

A sensibilidade do EIA-1 entre doadores de sangue foi de aproximadamente 60% (WATANABE *et al.*, 1993).

Desenvolveu-se uma segunda geração de teste imunoenzimático (EIA-2) para aprimorar a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico das infecções pelo VHC. Para o EIA-2, aprovado em 1992, foram acrescentadas proteínas recombinantes das regiões do “core” (c22-3) e da NS3 (c33c) ao antígeno do EIA-1 (c100-3), resultando na detecção de um número 10% a 30% maior de indivíduos VHC-positivos. Além disso, os anticorpos passaram a ser detectados mais precocemente (entre 9 e 10 semanas) (ALTER, 1992; CHEMELLO *et al.*, 1993; McHUTCHISON *et al.*, 1992; NAKATSUJI *et al.*, 1992; HOSEIN *et al.*, 1991; AACH *et al.*, 1991).

Atualmente existe o EIA de 3ª geração, que acrescenta a proteína recombinante NS5 às do EIA-2. O EIA-3 é mais sensível e específico que o EIA-2, contudo, o aumento da sensibilidade não se deve à inclusão da proteína NS5 e sim deve-se à otimização dos antígenos já presentes no EIA-2 (ESTEBAN *et al.*, 1997). O intervalo entre a exposição e a soroconversão é de 6 a 8 semanas (UYTTENDAELE *et al.*, 1994; VAN DER POEL, CUYPERS, REESINK, 1994).

A positividade anti-VHC detectada pelo EIA entre doadores de sangue não indica, em absoluto, a presença de viremia (GARSON *et al.*, 1992; SUGITANI *et al.*, 1992).

Na população de baixo risco para infecção pelo VHC, na qual se esperam muitos resultados falso-positivos, é necessário realizar testes para confirmar a especificidade dos anticorpos encontrados no EIA. A primeira versão do RIBA utilizava o polipeptídeo 5-1-1 e o mesmo antígeno, c100-3, do EIA-1. Por este motivo, a sua sensibilidade era baixa, sendo positivo em aproximadamente 35% dos pacientes com EIA-1 positivo (KLEINMAN *et al.*, 1992).

O RIBA-2, aprovado pelo FDA em junho de 1993, permite pesquisar separadamente anticorpos contra quatro antígenos recombinantes, 5-1-1, c100-3, c22-3 e o c33c, com sensibilidade de 98% (VAN DER POEL *et al.*, 1991). A reatividade nas bandas de antígenos virais foi graduada comparando-a com a intensidade da banda do controle interno. O resultado é considerado positivo se for detectada reatividade de no mínimo 1+, contra duas ou mais proteínas virais específicas e indeterminado, se existir positividade ( $\geq$  1+) em uma banda de antígeno viral. Este último resultado pode sugerir falsa positividade, soroconversão recente ou infecção por um genótipo viral diferente, que não produza as proteínas utilizadas no teste. A ausência de positividade nas bandas de antígenos virais é considerada como resultado negativo (MEDINA & SCHIFF, 1995).

Diversas amostras positivas nos testes EIA-2 e EIA-3 têm resultados indeterminados no RIBA-2, com grande percentual de positividade apenas na banda de antígeno c22-3 (TOBLER *et al.*, 1994).

O teste RIBA-3 utiliza dois antígenos recombinantes (c33c e NS5) e dois peptídeos sintéticos (c22-p e c100p), antígenos que representam as quatro regiões da poliproteína

viral (capsídeo, NS3, NS4 e NS5). Este teste veio ajudar a reduzir o número de resultados positivos no teste RIBA-2 que eram acompanhados de pesquisa negativa do RNA-VHC (CRAXI *et al.*, 1994), e a resolver os resultados indeterminados no RIBA-2 (WICKI & JOLLER-JEMELKA, 1993; GARCÍA-SAMANIEGO *et al.*, 1993; UYTTENDAELE *et al.*, 1994). Todavia, muitos dos resultados indeterminados no RIBA-2 ainda se mantêm mesmo com a realização do RIBA-3 (CRAXI *et al.*, 1994).

O RIBA-3 detecta anticorpos contra as proteínas virais, independentemente do genótipo envolvido. É possível que essa ampla reatividade seja decorrente da presença de epítomos comuns aos antígenos da maioria dos isolados virais (UYTTENDAELE *et al.*, 1994).

O RIBA, ao contrário do EIA, pode ser um preditor da viremia quando apresenta positividade pelo menos em dois antígenos virais diferentes. Para CRAXI *et al.* (1994), a presença simultânea no RIBA-3 das bandas c33c e (ou) c22-3 e (ou) NS5 foi bastante sugestiva de viremia. A viremia é menos freqüente quando existe positividade em apenas um antígeno, seja o c22-3 ou o c33c, e principalmente se os níveis de ALT são normais (ROMEIO *et al.*, 1993; MCGUINNESS *et al.*, 1993).

O RNA viral é detectado, em média em 79% dos indivíduos com RIBA-3 positivo (CRAXI *et al.*, 1994; BRESTERS *et al.*, 1993; DOW *et al.*, 1993). Esta taxa pode ser  $\geq$  a 95% diante de níveis alterados de ALT e  $\leq$  a 54% com níveis normais de ALT (ROMEIO *et al.*; 1993; MCGUINNESS *et al.*, 1993).

### 1.2.2. A pesquisa do RNA viral

Os métodos moleculares desenvolvidos até o momento têm papel importante na confirmação da viremia, na determinação da carga viral, no acompanhamento da terapia e na avaliação da complexidade genética do vírus.

A detecção sérica do RNA viral, melhor marcador de infectividade, é um teste que confirma a infecção pelo VHC com uma frequência de 99% quando o indivíduo tem hepatite crônica viral. O RNA-VHC pode ser detectado dentro de uma a duas semanas após a exposição ao vírus e semanas antes do início da elevação dos níveis da ALT ou do aparecimento dos anticorpos anti-VHC (MEDINA & SCHIFF, 1995).

A pesquisa do RNA-VHC é particularmente utilizada para detectar a presença do vírus no soro antes da soroconversão, ou, quando o resultado da RIBA for indeterminado (BRÉCHOT, 1993), ou ainda, para a identificação direta de infecção pelo VHC nos lactentes, como foi demonstrado em alguns dos estudos relacionados na Tabela 1 e na Tabela 2.

O RNA viral pode ser detectado pelo método de amplificação, como o da reação em cadeia da polimerase ("Polimerase Chain Reaction" – PCR) (BRÉCHOT, 1993; GARSON *et al.*, 1990; GRETCH *et al.*, 1993; LOK *et al.*, 1992; WEINER *et al.*, 1990; YOUNG, RESNICK, MYERS, 1993) ou pelo método de hibridização – DNA ramificado ("branched" DNA – b-DNA) (LAU *et al.*, 1993; URDEA, 1993; DAVIS *et al.*, 1994).

A tecnologia da PCR também pode ser usada para detectar o RNA viral em fragmentos de fígado, no qual a concentração de partículas virais é de 10 a 100 vezes mais alta que no soro (MEDINA & SCHIFF, 1995).

Na PCR para o VHC, o RNA viral é isolado, sofrendo em seguida a transcrição reversa (RT-PCR) para gerar o DNA complementar (cDNA), que será então amplificado, uma vez que, por se tratar de um vírus RNA, seu genoma não é detectado de forma direta.

Na detecção do RNA viral, a RT-PCR é mais sensível que o b-DNA, que deixa de diagnosticar em média 20% dos pacientes virêmicos (DAVIS *et al.*, 1994; CHAN, LEE, WANG, 1995).

A quantificação do RNA-VHC é problemática porque este vírus se apresenta em níveis baixos no sangue. O RNA viral pode ser quantificado pelo método de amplificação (GRETCH *et al.*, 1994; SHERMAN *et al.*, 1993; HOLLINGSWORTH *et al.*, 1996) ou por hibridização (b-DNA) (LAU *et al.*, 1993; HAGIRAWA *et al.*, 1993; MEDINA & SCHIFF, 1995). Embora este último seja menos sensível, não detectando níveis baixos de RNA (2 a 3 logs. a menos que o método PCR), ele é um procedimento mais fácil, com menos tendência à contaminação e com alta especificidade. Os níveis do RNA-VHC dependem do genótipo viral, sendo significativamente mais altos nos pacientes com genótipo tipo 1b do que nos portadores dos genótipos 2a e 2b (HAYASHI *et al.*, 1995). A relação entre os níveis do RNA e a gravidade da doença hepática ainda é controversa, pois os níveis do RNA viral podem ser determinados por interações de fatores ligados ao hospedeiro e (ou) ao vírus (SHERMAN *et al.*, 1993).

A quantificação do RNA viral é adequada nas seguintes situações: indicação e monitorização de terapia antiviral (DAVIS *et al.*, 1994; HAGIRAWA *et al.*, 1993), avaliação da infecção pelo VHC após transplante hepático (FÉRAY *et al.*, 1992) e na transmissão vertical (OHTO, TERAZANA, SASAKI, 1994; LIN *et al.*, 1994).

Além das dificuldades técnicas relacionadas com a execução dos testes moleculares do VHC, os resultados destes podem ser comprometidos pela freqüente heterogeneidade

genética do vírus, que desencadeia resultados falso- negativos (HAYASHI *et al.*, 1996; TOYODA *et al.*, 1996).

A genotipagem do VHC consiste no estudo das seqüências de nucleotídeos das regiões do “core”, NS5 ou E1 (SIMMONDS, 1995; OKAMOTO *et al.*, 1992). Ela é utilizada para a identificação dos tipos virais envolvidos na contaminação dos pares, seja pela via sexual (CAPELLI *et al.*, 1997), pela vertical (AIZAKI *et al.*, 1996; KUDO *et al.*, 1997) ou após exposição ocupacional (ESTEBAN *et al.*, 1996; RIDZON *et al.*, 1997); além de fornecer subsídios para uma análise prognóstica da infecção, relativa a evolução e a resposta ao interferon (SIMMONDS, 1995).

A genotipagem pode também demonstrar a reinfecção do fígado transplantado pelo genótipo original (FÉRAY *et al.*, 1992; POTERUCHA *et al.*, 1992) e identificar partículas virais (quasispecies) selecionadas espontaneamente durante o curso da infecção ou durante o tratamento com interferon (SIMMONDS, 1995).

### **1.3. Epidemiologia da infecção pelo VHC**

O VHC é transmitido por exposição direta ao sangue, principalmente nas transfusões de hemoderivados, no compartilhamento de seringas e agulhas entre os usuários de drogas injetáveis, no transplante de órgãos ou tecidos de doadores infectados. Além destes meios de maior eficiência, a transmissão do VHC também pode acontecer quando há exposição dos profissionais de saúde e dos pacientes de hemodiálise ao sangue contaminado (ALTER, 1995).

Os estudos epidemiológicos realizados sobre o VHC indicam que outras formas de transmissão, como a sexual e a perinatal, têm menor eficiência que as citadas, sendo responsáveis por 10% a 15% do total das infecções (ALTER, 1995).

Acredita-se que o VHC foi o responsável por 60 a 90% das hepatites NANB pós-transfusionais até 1986, quando foram introduzidas as pesquisas dos níveis de aminotransferases e dos anticorpos anti-HBc na rotina dos bancos de sangue (KOZIOL *et al.*, 1986). A incidência de infecções VHC pós-transfusionais variava de 5% a 13%, e diminuiu para 1,5% a 9% com as medidas implantadas. A partir de 1990, com a introdução do teste anti-VHC para todos os doadores, a incidência passou a ser menor que 1% (ALTER, 1995).

Atualmente o risco de adquirir o VHC em uma transfusão está estimado em 0,01 a 0,001% por unidade transfundida. Em contrapartida, o usuário de drogas injetáveis passou a ser o responsável por 50% dos novos casos de infecção e pelo menos por metade ou mais de todas as infecções crônicas (ALTER, 1995).

Cerca de 45% dos indivíduos contaminados não informam os fatores de risco envolvidos na transmissão do VHC. Questiona-se a responsabilidade de alguns fatores que, combinados, poderiam explicar este fato, tais como: mecanismos de exposições não-percutâneas incluindo a transmissão sexual e (ou) a omissão de informações sobre uso de drogas injetáveis e (ou) o desconhecimento ou a não percepção do risco de exposições percutâneas domiciliar ou nosocomial (ALTER, 1995).

Dentre os indivíduos com hepatite aguda pelo VHC, 31% negaram exposição reconhecidamente associada à transmissão do vírus nos seis meses que precederam o início da doença. No entanto, a maioria dessas pessoas informavam comportamento sexual de

alto risco ou comportamento relacionado com o uso de drogas ilícitas (uso de cocaína via inalatória), sendo ambos associados a baixo nível socioeconômico (ALTER, 1997).

Os estudos sobre a soroprevalência anti-VHC, entre os contatos intrafamiliar não-sexual de pacientes com hepatite crônica pelo VHC, mostraram uma taxa média de 4%, variando entre 0% e 11%. A maioria desses estudos foi realizada em países onde se destaca a possibilidade de envolvimento de equipamentos contaminados em procedimentos, tradicionais ou não, relacionados com o tratamento de doentes. (ALTER, 1996).

É difícil estimar a prevalência da infecção pelo VHC na população em geral, pois a maior parte dos estudos epidemiológicos foi realizada em grupos selecionados, sejam estes de alto ou de baixo risco para a infecção. Todavia, ALTER *et al.*, 1999 obtiveram a prevalência anti-VHC entre os norte-americanos (1,8%), pesquisando amostras da população em geral, a partir de 6 anos de idade.

Entre os grupos de alto risco para exposição parenteral ao VHC (politransfundidos, usuários de drogas injetáveis, pacientes submetidos à hemodiálise, profissionais de Saúde), os usuários de drogas injetáveis são os que têm a maior prevalência, com taxas de infecção entre 48% a 80% (ESTEBAN *et al.*, 1989; MORTIMER *et al.*, 1989; ROGGENDORF, DEINHARDT, RASSHOFER, 1989; VAN DER POEL *et al.*, 1989).

Os pacientes submetidos à hemodiálise apresentam taxas que oscilam entre 2% a 3%, nos EUA (NIU, COLEMAN, ALTER, 1993), e 47% em Taiwan (SHEU *et al.*, 1992). A soroprevalência de anticorpos anti-VHC entre profissionais de saúde que trabalham em hospitais do Ocidente é de 1% (ALTER, 1995). A taxa média de soroconversão anti-VHC após acidente percutâneo é de 1,8% (entre 0% e 7%), no entanto, quando se utilizou a pesquisa do RNA viral no diagnóstico a incidência atingiu 10% (CDC, 1997b).

Entre os homossexuais masculinos não-usuários de drogas injetáveis, encontrou-se uma taxa de prevalência anti-VHC variando entre 1% e 5%, utilizando-se EIA de 1ª geração. Em alguns estudos, o fator de risco encontrado foi o número maior de parceiros durante toda a vida sexual (OSMOND *et al.*, 1993; WESTH *et al.*, 1993).

Na população não-usuária de drogas injetáveis atendida em clínicas de DST, a soroprevalência oscilou entre 1,3% e 9,7% (VAN DOORNUM *et al.*, 1991; THOMAS *et al.*, 1994; THOMAS *et al.*, 1995). Entre as prostitutas não-usuárias de drogas injetáveis, foram encontradas taxas de transmissão de 4% a 12%, e os fatores de risco associados foram: número de clientes, atividade sexual com trauma, não-uso de preservativos e sorologia positiva para sífilis (ALTER, 1995).

A transmissão do VHC pela via sexual parece depender do genótipo envolvido e da duração do relacionamento com o caso índice (AKAHANE *et al.*, 1994), do tipo de prática sexual (transmissão maior entre homossexuais) (THOMAS *et al.*, 1995) e de parceria sexual múltipla (ALTER *et al.*, 1989b; THOMAS *et al.*, 1994; THOMAS *et al.*, 1995; WEINSTOCK *et al.*, 1993; GIULIANI *et al.*, 1997). THOMAS *et al.* (1995) sugerem que a transmissão sexual do VHC do homem para a mulher é mais eficiente.

Os estudos sobre transmissão sexual do VHC nos quais as variáveis sobre exposição parenteral foram controladas informam que a transmissão entre parceiros heterossexuais é menor que 1%, sugerindo que o parceiro monogâmico de paciente VHC-positivo e HIV-negativo tem um risco de infecção pelo VHC semelhante ao da população geral (NAKASHIMA *et al.*, 1995).

Os indivíduos com co-infecção VHC-HIV têm maior probabilidade de transmitir o VHC para o parceiro susceptível, talvez pelo aumento na carga deste vírus, secundário à infecção pelo HIV (EYSTER *et al.*, 1991; GIULIANI *et al.*, 1997).

O indivíduo HIV positivo e não-usuário de drogas injetáveis tem uma probabilidade cerca de cinco vezes maior de adquirir o VHC pela via sexual do que um não infectado pelo HIV. Essa probabilidade aumenta proporcionalmente à imunossupressão existente (GIULIANI *et al.*, 1997).

Dentre os grupos de baixo risco para a infecção pelo VHC, destacam-se os doadores de sangue dos países desenvolvidos, com uma prevalência de anticorpos anti-VHC que oscila de 0,3%, Canadá e Norte da Europa, e 0,6%, EUA, até 1,2 a 1,5%, Japão e Sul da Europa (ALTER, 1991).

Na investigação da soroprevalência em populações não-selecionadas, como por exemplo as mulheres grávidas, encontrou-se uma taxa de soropositividade de 1% a 2% nos EUA (BOHMAN *et al.*, 1992; MACLEAN, CAMERON, FOLLETT, 1993) e na Europa (MARCELLIN *et al.*, 1993; PURO *et al.*, 1992; ROUDOT-THORAVAL *et al.*, 1993). Nesses estudos foram observadas altas porcentagens de falsa positividade com o uso de EIA de 2ª geração.

Quando possível, os fatores de risco identificados foram o consumo de drogas (FLOREANI, PATERNOSTER, ZAPPALA, 1996; SILVERMAN, JENKIN, WU, 1993; BOHMAN *et al.*, 1992) e a história prévia de doenças sexualmente transmissíveis (BOHMAN *et al.*, 1992). Em 25% a 50% das grávidas com anti-VHC positivo, manteve-se o desconhecimento sobre os prováveis fatores de risco envolvidos (FLOREANI *et al.*, 1996; SILVERMAN *et al.*, 1993; REINUS, LEIKIN, ALTER, 1992).

No Brasil, ainda são poucos os estudos sobre a soroprevalência do VHC. Entre os doadores de sangue, as taxas de positividade anti-VHC, após o teste complementar, apresentam variações entre 1,4%, em Goiás (MARTINS *et al.*, 1994), e 2,7%, no Rio de

Janeiro (VANDERBORGHT *et al.*, 1993). Em Campinas (SP), 2,6% dos doadores apresentaram o teste anti-VHC-EIA positivo (GONÇALES *et al.*, 1993).

Entre os pacientes de unidades de hemodiálise, a positividade anti-VHC foi de 47% a 82% no Rio de Janeiro (VANDERBORGHT *et al.*, 1995) e de 25% em Goiânia (NAGHETTINI *et al.*, 1997), em estudos que recorreram ao teste complementar.

Quanto aos profissionais de saúde, a infecção confirmada pelo VHC foi de 2% em Goiás (MARTINS *et al.*, 1996) e 2,9% no Rio de Janeiro (VANDERBORGHT *et al.*, 1993).

A soroprevalência anti-VHC entre grupos de maior risco para exposição parenteral e (ou) sexual é pouco relatada no Brasil. Um estudo sobre usuários de drogas injetáveis de São Paulo (SP) mostrou uma positividade de 75% (CARVALHO *et al.*, 1996). Em Santos (SP), a prevalência anti-VHC, confirmada pelo RIBA, foi de 10,9% entre as prostitutas e de 11,5% entre seus clientes (MESQUITA, GRANATO, CASTELO, 1997).

Em uma amostra de homossexuais masculinos da cidade de São Paulo, encontrou-se 1,1% de resultados anti-VHC positivos (FONSECA *et al.*, 1998). Na mesma cidade, em adolescentes de 17 a 20 anos de idade sem residência (meninos de rua), a prevalência anti-VHC com teste confirmatório foi de 6,9% (MARTINS *et al.*, 1995b).

No Brasil, os estudos de soroprevalência do VHC entre mulheres grávidas são ainda mais raros. Um estudo com essa população, publicado em 1995, encontrou uma positividade confirmada de 0,9%, associada aos seguintes fatores de risco: transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis e tatuagens (MARTINS *et al.*, 1995b).

#### 1.4. Transmissão vertical do VHC e os fatores envolvidos

A transmissão vertical do vírus da hepatite NANB foi sugerida em 1981 por TONG *et al.*, que acompanharam crianças nascidas de mães com hepatite aguda pelo VHNANB durante a gestação (TONG *et al.*, 1981). Em 1989, outro estudo detectou crianças, filhas de mulheres portadoras de hepatite crônica pelo VHNANB com alterações nos níveis de ALT, interpretadas como secundárias à provável transmissão vertical deste vírus. (WEJSTAL & NORKRANS, 1989).

Após a identificação do VHC e o desenvolvimento dos testes diagnósticos, foram realizadas diversas pesquisas sobre a transmissão do VHC de mães infectadas para seus filhos recém-nascidos.

MAST & ALTER (1997), do “Centers for Disease Control” (CDC), analisando esses estudos, concluíram que é difícil avaliar o risco dessa transmissão uma vez que as casuísticas são pequenas e apresentam variação quanto à duração do acompanhamento das crianças e quanto aos testes sorológicos empregados.

Segundo esses autores, nos estudos avaliados, a infecção no lactente é definida pela perda de anticorpos anti-VHC adquiridos passivamente e a posterior soroconversão, utilizando o teste imunoenzimático e um teste complementar, e (ou) pela detecção do RNA viral em uma amostra de sangue com um mês ou mais de vida.

Diferentes pesquisadores demonstraram a existência da transmissão vertical do VHC detectando o RNA viral no sangue periférico de crianças nascidas de mães contaminadas (Tabela 1 e Tabela 2). Observou-se que a seqüência genômica do VHC de mães e filhos é quase idêntica (OHTO *et al.*, 1994; WEINER, THALER, CRAWFORD,

1993). Mais recentemente, NI *et al.* (1997) encontraram em mães e filhos quasispecies semelhantes o suficiente para sugerir a existência da transmissão vertical.

INOUE *et al.* (1992) demonstraram a transmissão mãe-filho do VHC por três gerações, utilizando genotipagem do VHC no sangue da criança, da mãe e da avó materna.

A partir do estudo de THALER *et al.* (1991), que foram os primeiros a relatar a detecção do RNA-VHC no sangue de lactentes de mães com viremia, as taxas de transmissão vertical do VHC passaram a ser analisadas com mais uniformidade. No entanto, a detecção do RNA-VHC pode sofrer influências em todas as etapas do seu processamento, comprometendo o resultado final do exame (ZAAIJER *et al.*, 1993) e, portanto, afetando a comparação entre os resultados dos diferentes estudos existentes na literatura sobre transmissão vertical do VHC.

Segundo os dados da Tabela 1, na qual estão relacionados estudos sobre a transmissão vertical do VHC baseados na detecção do RNA viral no soro materno e no da criança, a taxa média de contaminação das crianças nascidas de mães com RNA-VHC positivo foi de 5,2% (IC de 95%, 3,6%-6,8%), variando de 0% a 100%.

Nesses estudos não foi encontrada contaminação de lactentes filhos de mães com RNA-VHC negativo.

**Tabela 1** Estudos prospectivos sobre transmissão vertical do vírus da hepatite C (VHC) em mães sem o vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR)

Autor	País	Tipo de mãe estudada	Proporção de mães com RNA-VHC positivo (%)	Proporção de crianças contaminadas pelo VHC (%)
THALER <i>et al.</i> , 1991	EUA	100% - risco para DST/ sangue	5/5 (100)	5/5 (100)
REINUS <i>et al.</i> , 1992	EUA	não-selecionada	16/19 (84)	0/16
WEJSTAL <i>et al.</i> , 1992	Suécia	100% hepatite crônica	14/14 (100)	1/21 (5)*
ROUDOT-THORAVAL <i>et al.</i> , 1993	França	não-selecionada	8/17 (47)	0/8
MARCELLIN <i>et al.</i> , 1993	França	não-selecionada	10/13 (77)	0/10
OHTO <i>et al.</i> , 1994	Japão	não-selecionada	31/54 (57)	3/31 (10)
LIN <i>et al.</i> , 1994	Taiwan	100% hepatite crônica	15/15	1/15 (6,7)
MATSUBARA <i>et al.</i> , 1995	Japão	não-selecionada	19/29 (66)	3/21 (14)*
ZUCCOTTI <i>et al.</i> , 1995	Itália	71% sem fator de risco	8/17 (47)	2/8 (25)
MORIYA <i>et al.</i> , 1995	Japão	não-selecionada	100/163 (61)	2/87 (2)
ZANETTI <i>et al.</i> , 1995	Itália	não-selecionada	46/94 (49)	0/46
MANZINI <i>et al.</i> , 1995	Itália	não-selecionada	19/27 (70,4)	0/19
PIPAN <i>et al.</i> , 1996	Itália	não-selecionada	18/25 (72)	0/18
AIZAKI <i>et al.</i> , 1996	Japão	não-selecionada	11/35 (31,4)	1/11 (9,1)
FISCHLER <i>et al.</i> , 1996	Suécia	95% UDI	40/54 (75%)	0/40
GRANOVSKY, M. <i>et al.</i> , 1998	EUA	79% usuárias de drogas injetáveis	25/49 (51)	2/25 (8)
MAZZA <i>et al.</i> , 1998	Itália	47% UDI	43/52 (83)	2/45 (4,4)*
RESTI <i>et al.</i> , 1998	Itália	21% transfusão não-selecionada	275/403 (68,2)	13/275 (5)
GIACCHINO <i>et al.</i> , 1998	Itália	não-selecionada	45/70 (64,3)	4/45 (9)

UDI=usuária de drogas injetáveis \* Estudo com a investigação de irmãos.

DST/sangue= infecções transmitidas pelas vias sexual e (ou) sangüínea.

Não-selecionada= amostra obtida consecutivamente no período pré-natal ou na sala de parto.

A diversidade dos resultados deve-se, muito provavelmente, à participação de diferentes populações de mães estudadas, tais como: grupos de mães com fatores de risco para infecções transmitidas pelas vias sanguínea e (ou) sexual, com hepatite crônica ou grupos de mulheres não-selecionadas.

Dentre os filhos de mulheres com RNA-VHC positivo e co-infectadas pelo HIV, a taxa média de transmissão foi de 18,9% (IC de 95%, 13,8%-24,0%), variando de 5,5% a 100%, segundo os dados da Tabela 2.

**Tabela 2** Estudos prospectivos sobre transmissão vertical do vírus da hepatite C (VHC) em mães com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR)

Autor	País	Mãe positiva	HIV	Proporção de mães com RNA-VHC positivo (%)	Proporção de crianças contaminadas pelo VHC (%)
THALER <i>et al.</i> , 1991	EUA	38%		3/3 (100)	3/3 (100)
NOVATI <i>et al.</i> , 1992	Itália	100%		5/8 (62,5)	4/5 (80)
LAM <i>et al.</i> , 1993	Escócia	86%		ND	3/48*
ZUCCOTTI <i>et al.</i> , 1995	Itália	67%		13/20 (65)	4/13 (30,8)
PACCAGNINI <i>et al.</i> , 1995	Itália	76%		ND	12/53*
ZANETTI <i>et al.</i> , 1995	Itália	19%		18/22 (82)	8/18 (44)
MANZINI <i>et al.</i> , 1995	Itália	40%		8/16 **	1/18 (5,5)**
MAZZA <i>et al.</i> , 1998	Itália	31%		20/23 (87)	4/22 (18)***
GRANOVSKY <i>et al.</i> , 1998	EUA	60%		47/73 (64)	4/47 (9)

ND=não disponível.

\*O total representa amostras positivas segundo testes sorológicos e não segundo a PCR.

\*\*Amostras de duas mães não foram submetidas à PCR e a única criança contaminada era filha de uma delas. O autor considerou a taxa de transmissão como 5,5% usando o total de mães positivas pelos testes sorológicos e não pela pesquisa do RNA viral.

\*\*\* Estudo com a participação de irmãos.

Alguns estudos enfrentaram problemas para analisar a transmissão vertical por terem utilizado a pesquisa do RNA viral no sangue do cordão, que sabidamente pode sofrer contaminação com o sangue materno (NOVATI, THIERS, MONFORTE, 1992; SILVERMAN *et al.*, 1995).

Na investigação dos recém-nascidos de mães com PCR positiva, a ausência de RNA viral no sangue periférico, logo após o nascimento, e a sua posterior positividade sugerem que a contaminação acontece no final da gestação ou, mais provavelmente, durante o parto (MORIYA *et al.*, 1995; PACCAGNINI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; MATSUBARA, SUMAZAKI, TAKITA, 1995; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; OHTO *et al.*, 1994; CROXSON *et al.*, 1997). Outro dado favorável a localizar o parto como o momento de transmissão é a informação presente em vários trabalhos de que a elevação da ALT nas crianças infectadas aconteceu entre o 3º e o 6º mês de idade (ZUCCOTTI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; OHTO *et al.*, 1994; PACCAGNINI *et al.*, 1995).

Em contrapartida, alguns estudos apresentam dados favoráveis à transmissão intra-uterina do VHC, talvez no último trimestre de gestação. RESTI *et al.* (1998) e GIACCHINO *et al.* (1998) relataram que, respectivamente, 50% e 100% das crianças infectadas pelo VHC tinham apresentado RNA viral no sangue coletado nos primeiros dias de vida.

O estudo de PACCAGNANI *et al.* (1995) demonstrou uma taxa maior de transmissão do VHC entre crianças nascidas de parto normal (32%), do que entre nascidas de parto cesáreo (6%). No entanto, em outra pesquisa a cesárea não foi relacionada com uma taxa menor de transmissão vertical (MAZZA *et al.*, 1998). Até o presente, nenhum

estudo demonstrou a significância do tipo de parto na transmissão vertical do VHC (RESTI *et al.*, 1998; GRANOVSKY *et al.*, 1998).

Quanto à importância do papel do aleitamento materno na transmissão do VHC, destaca-se que o RNA viral foi detectado em amostras de colostro, porém, em níveis mais baixos que o nível sanguíneo, não existindo evidências de transmissão do VHC por essa via até o presente (KURAUCHI *et al.*, 1993; FISCHLER *et al.*, 1996; PIPAN *et al.*, 1996; MORIYA *et al.*, 1995; POLYWKA *et al.*, 1997; ZANETTI *et al.*, 1995; MANZINI *et al.*, 1995; LIN *et al.*, 1995; MAZZA *et al.*, 1998, RESTI *et al.*, 1998; GRANOVSKY *et al.*, 1998; GRAYSON *et al.*, 1995).

Altos níveis do RNA-VHC no sangue (carga viral maior ou igual a um milhão de cópias virais/ml) foram associados à transmissão vertical do VHC (OHTO *et al.*, 1994; MORIYA *et al.*, 1995; MATSUBARA *et al.*, 1995; ZANETTI *et al.*, 1995; LIN *et al.*, 1994; GIACCHINO *et al.*, 1998).

Os níveis de RNA-VHC são significativamente mais altos na vigência da co-infecção HIV-VHC (ZANETTI *et al.*, 1995), o que poderia justificar o aumento na taxa de transmissão vertical do VHC quando associado ao HIV (NOVATI *et al.*, 1992; GIOVANINI, *et al.*, 1990 ; POLYWKA *et al.*, 1997). Contudo como nem toda mãe com viremia alta transmite a infecção para o filho (MORIYA *et al.*, 1995; RESTI *et al.*, 1998), não se pode estimar a infectividade do VHC apenas pela quantificação do seu RNA.

Pelo exposto acima, outros fatores devem estar envolvidos na transmissão do VHC. Fatores ligados ao hospedeiro podem participar dos mecanismos da transmissão do VHC, uma vez que partículas virais de alta densidade, com moléculas de IgG na superfície (HIJIKATA *et al.*, 1993b), atravessariam a placenta com maior dificuldade do que aquelas de menor densidade, ou seja, aquelas sem IgG na superfície (SHIMIZU *et al.*, 1992). No

estudo de KUDO *et al.* (1997), as mães que não transmitiram o VHC para os filhos tinham grande quantidade de partículas de alta densidade, sugerindo, assim, a possível influência dos anticorpos maternos anti-VHC na não-transmissão perinatal.

A importância do genótipo do vírus materno na transmissão vertical é discutível. ZANETTI *et al.* (1995), MAZZA *et al.* (1998) e RESTI *et al.* (1998) não detectaram um risco maior de transmissão vertical relacionado com o genótipo viral. RESTI *et al.* (1998) observaram que, em virtude da pequena taxa de transmissão vertical do VHC, não foi possível separar o efeito do genótipo viral de outros fatores maternos. O estudo de ZUCCOTTI *et al.* (1995), ao contrário, sugere que o genótipo pode influenciar a taxa de transmissão vertical do VHC e do HIV.

Na evolução do perfil sorológico dos recém-nascidos não infectados, verifica-se que os anticorpos anti-VHC, adquiridos passivamente das mães, desaparecem ao redor dos 12 meses de idade (6 a 9 meses em média) ( THALER *et al.*, 1991; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; MANZINI *et al.*, 1995; POLYWKA *et al.*, 1997; GRANOVSKY *et al.*, 1998; LAM *et al.*, 1993; WEJSTAL *et al.*, 1992; PACCAGNINI *et al.*, 1995; MAZZA *et al.*, 1998). A persistência dos anticorpos após essa idade é considerada como indicador de infecção perinatal, apesar de existirem algumas crianças não infectadas que mantêm os anticorpos maternos até os 15 meses (MANZINI *et al.*, 1995; KUMAR, FROSSAD, HUGHES, 1997; NIGRO *et al.*, 1997).

Observou-se que, quando o recém-nascido era filho de mãe com co-infecção VHC-HIV, a perda dos anticorpos maternos se dava mais lentamente, acima dos 12 meses (MANZINI *et al.*, 1995). No estudo multicêntrico de RESTI *et al.* (1998), o desaparecimento dos anticorpos foi mais demorado quando o RNA-VHC da mãe era positivo (15 a 16 meses *versus* 11 a 12 meses).

A grande maioria das crianças infectadas mantém a positividade dos anticorpos ao longo do acompanhamento. No entanto, em algumas crianças foram observados períodos de soronegatividade de 3 a 12 meses de duração entre 3 e 24 meses de idade (OHTO *et al.*, 1994; ZANETTI *et al.*, 1995; PACCAGNINI *et al.*, 1995; GRANOVSKY *et al.*, 1998).

GRANOVSKY *et al.* (1998) observaram que entre crianças co-infectadas pelo VHC e HIV, o aparecimento de anticorpos anti-VHC, após a perda dos anticorpos maternos, aconteceu tardiamente, entre 18 e 36 meses.

Com frequência, as crianças infectadas pelo VHC apresentam concomitantemente o RNA viral e anticorpos anti-VHC (CROXSON *et al.*, 1997; POLYWKA *et al.*, 1997). Este fato afasta com grande probabilidade a hipótese sobre a existência de tolerância imunológica no lactente, a qual resultaria na não-produção de anticorpos (CROXSON *et al.*, 1997).

Poucas crianças com RNA-VHC positivo demonstraram períodos de negatividade de seus anticorpos sem que houvesse evidências de infectividade resolvida (MACCABRUNI *et al.*, 1995; THOMAS *et al.*, 1997).

A mudança no padrão de positividade do RIBA, entre 4 e 24 meses de idade, é indicativa de infecção na criança, sugerindo uma superprodução endógena de anticorpos (THOMAS *et al.*, 1997).

Em grande parte dos estudos, o RNA-VHC foi detectado nas crianças verticalmente infectadas em um período mínimo que varia de 1 a 4 semanas (MATSUBARA *et al.*, 1995) até 2 a 4 meses após o nascimento (MAZZA *et al.*, 1998; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; GRANOVSKY *et al.*, 1998).

RESTI *et al.* (1998) e GIACCHINO *et al.* (1998) detectaram o RNA viral no sangue periférico, coletado logo após o nascimento, em 46% e em 100% das crianças infectadas, respectivamente.

Algumas crianças apresentam transitoriamente o RNA-VHC no sangue do cordão ou no sangue periférico coletado após algumas semanas do nascimento. Isto, provavelmente, seria uma passagem passiva do RNA-VHC, sem replicação e sem resposta imunológica eficaz ao longo do acompanhamento (REINUS *et al.*, 1992; WEJSTAL *et al.*, 1992; LAM *et al.*, 1993; ZANETTI *et al.*, 1995; NOVATI *et al.*, 1992; GIACCHINO *et al.*, 1998; FIOREDDA *et al.*, 1994).

Na maioria dos estudos, o RNA viral nas crianças contaminadas manteve-se constante durante todo o acompanhamento clínico, cuja média de duração foi maior que seis meses, (MORIYA *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; MATSUBARA *et al.*, 1995; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; NI *et al.*, 1997; GRANOVSKY *et al.*, 1998). Todavia, nos estudos de KUDO *et al.* (1997) e de PACCAGNINI *et al.* (1995), aproximadamente 50% das crianças contaminadas apresentaram flutuações nos níveis do RNA-VHC durante o acompanhamento.

O curso clínico da hepatite C adquirida verticalmente ainda não está completamente estudado, mas a evolução para a cronicidade parece ser uma constante, apresentando-se como uma doença hepática leve na infância (OHTO *et al.*, 1994; PACCAGNINI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; NAGATA *et al.*, 1992; BORTOLOTTI *et al.*, 1997; KUMAR *et al.*, 1997). Essa evolução foi semelhante nos grupos com ou sem infecção pelo HIV. (PACCAGNINI *et al.*, 1995).

As crianças contaminadas geralmente são assintomáticas, e, em aproximadamente 80% dos estudos, as elevações transitórias ou persistentes dos níveis de ALT foram

achados comuns (CHANG,1996). Os níveis de ALT podem se apresentar como normais (CHANG, NI, HWANG, 1994), ou com alterações leves a moderadas (PACCAGNINI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; MATSUBARA *et al.*, 1995; ZANETTI *et al.*, 1995; CHANG, 1996; RESTI *et al.*, 1998, OHTO *et al.*, 1994, BORTOLOTTI *et al.*, 1997), ou com alterações intensas (ZUCCOTTI *et al.*, 1995; BORTOLOTTI *et al.*, 1997).

Nos poucos estudos disponíveis sobre a histologia do fígado de crianças infectadas pelo VHC, os achados principais foram alterações mínimas no parênquima ou um padrão de hepatite crônica leve. (PACCAGNINI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; MATSUBARA *et al.*, 1995; CHANG *et al.*, 1994; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; BORTOLOTTI *et al.*, 1997).

Em suma, depreende-se da literatura mundial que as informações sobre a transmissão vertical do VHC ainda estão sujeita a muita controvérsia. Por outro lado, não existem estudos nacionais sobre o assunto, e são escassos os dados sobre a prevalência de anticorpos contra esse vírus em uma população não-selecionada de mulheres brasileiras e sobre os fatores de risco envolvidos na transmissão. Diante disso, o presente estudo pretende trazer uma efetiva contribuição.

Este estudo foi dividido em duas partes: a primeira refere-se às parturientes e à infecção pelo VHC e a segunda aos filhos e às mães com sorologia positiva para esta infecção.

A primeira parte investigou metodologicamente três questões:

1ª. A soropositividade da infecção pelo VHC entre mulheres grávidas. A amostra foi constituída pelas mulheres internadas para parto no Hospital da PUC-Campinas .

2ª. Os fatores de risco envolvidos com a transmissão do VHC entre as mulheres. Para esta análise compararam-se os dados de dois grupos: um com teste anti-VHC

confirmatório positivo (RIBA-3) e o outro (o controle) com teste anti-VHC de triagem negativo (EIA-3).

3ª. O potencial de infectividade do VHC entre as participantes. O grupo pesquisado era composto de mulheres com sorologia de triagem anti-VHC positiva que procuraram o ambulatório.

Para a segunda parte do trabalho, a amostra foi constituída de mães com sorologia anti-VHC positiva e de seus filhos, que retornaram ao menos uma vez ao ambulatório.

# *Objetivos*

## 2. OBJETIVOS

1- Determinar prospectivamente a prevalência da positividade anti-VHC em parturientes, não-selecionadas, atendidas em um hospital universitário.

2- Identificar os fatores de risco envolvidos na transmissão do VHC.

3- Avaliar a tendência da positividade anti-VHC, segundo o RIBA, ao longo dos anos desta pesquisa.

4- Avaliar o potencial de infectividade das mulheres com anti-VHC positivo utilizando a RT-PCR.

5- Verificar a frequência da transmissão vertical do VHC entre mulheres com anti-VHC positivo.

6- Investigar a existência de fatores ligados à mãe, ao tipo de parto e ao tipo de aleitamento que possam estar envolvidos na contaminação do lactente.

*Casuística  
e Métodos*

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

---

#### 3.1. Sede do estudo

A cidade de Campinas (SP), localizada a 90Km da capital, é a segunda maior cidade do Estado de São Paulo e a primeira da sua região metropolitana<sup>2</sup>, e conta com 908.906 habitantes, segundo dados do censo de 1996 (IBGE, 1997). Possui dois hospitais universitários considerados como referência para a região, um deles pertencente à Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e outro ligado à Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

O Hospital da PUC-Campinas, onde se realizou o presente estudo, está situado na Região Sudoeste e atende a uma população constituída basicamente de indivíduos com baixa renda salarial, provenientes em particular de Campinas e de sua região metropolitana.

É um hospital geral com 400 leitos, 80% conveniados ao Sistema Único de Saúde e 20% destinados a internações de outros convênios. Possui um serviço de obstetria que dispõe de 36 leitos para puérperas e gestantes de alto risco, além dos ambulatórios de pré-natal geral e de alto risco. Apresenta uma média de 238 partos/mês (186 a 276).

Para a realização deste estudo, foi criado o “Ambulatório de Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas” para atender as parturientes e acompanhar as crianças nascidas de mães infectadas por algum dos agentes pesquisados.

---

<sup>2</sup> A Região Metropolitana de Campinas, com 2.119.646 habitantes, é formada pelos seguintes municípios: Americana, Arthur Nogueira, Campinas, Cosmópolis, Hortolândia, Indaiatuba, Itapira, Jaguariúna, Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Monte Mór, Nova Odessa, Paulínia, Pedreira, Santa Bárbara D'Oeste, Santo Antônio da Posse, Sumaré e Valinhos.

## **3.2. População em estudo**

Em janeiro de 1994, após a aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas, iniciou-se o estudo prospectivo encerrado em julho de 1998. Para a sua execução foram constituídos três grupos:

- 1º. composto pelas parturientes que concordaram em participar do estudo sobre a soroprevalência do VHC;
- 2º. composto pelos recém-nascidos dessas parturientes;
- 3º. composto pelas parturientes do primeiro grupo que apresentavam a triagem sorológica para o VHC-EIA positiva e pelos filhos das mesmas nascidos durante os quatro anos e meio de duração da pesquisa.

### **3.2.1. Seleção das parturientes**

Em conjunto com representantes do serviço de obstetrícia do hospital, instituiu-se a coleta rotineira de uma amostra de sangue de todas as mulheres admitidas no centro obstétrico para o parto. A coleta era realizada no momento da punção venosa para a instalação de soro e administração dos medicamentos necessários no parto. Coletava-se também sangue do cordão umbilical de todos os recém-nascidos.

O contato com as parturientes, alvos do estudo sobre a prevalência da infecção pelo VHC, foi realizado por um grupo de três assistentes sociais que receberam treinamento do pesquisador principal. Para esse contato existia a disponibilidade de um período de 24h, quando a mulher era submetida a parto normal, e de 48h para parto cesáreo. Este período iniciava-se logo após o desaparecimento dos efeitos dos medicamentos e estendia-se até a alta hospitalar.

Nessa ocasião, as mães eram informadas sobre os objetivos e as etapas do estudo, e eram convidadas a participar, explicitando-se que sua participação era voluntária. Enfatizava-se que se não houvesse interesse em participar, o sangue coletado na sala de parto seria desprezado e que nada seria alterado no atendimento a ela e ao seu filho.

Após o aconselhamento pré-teste, as parturientes que concordavam em participar liam e assinavam um termo de consentimento (Apêndice 1). Para as mulheres analfabetas, o termo foi lido pelas assistentes sociais, obtendo-se as impressões digitais no local da assinatura.

A seguir, as parturientes eram entrevistadas, segundo um formulário padronizado (Apêndice 2) aplicado pelas assistentes sociais. Um roteiro de entrevista foi elaborado, com o objetivo de uniformizar a abordagem e minimizar as dificuldades de comunicação, deixando a entrevistada à vontade e confiante quanto ao sigilo dos dados coletados. O instrumento de coleta de dados foi previamente testado com o objetivo de detectar e corrigir possíveis falhas.

### **3.2.2. Variáveis estudadas relativas às mães**

As questões do formulário foram elaboradas com o objetivo de obter informações sobre os perfis demográfico e socioeconômico das mulheres e sobre os prováveis fatores epidemiológicos de infecções veiculadas pelas vias sangüínea e (ou) sexual. As variáveis escolhidas para o formulário estão relacionadas abaixo.

## **A - Dados demográficos**

- Idade: informação obtida pela data de nascimento. Esta informação foi expressa em média e desvio padrão e dividida em três categorias:  $\leq 19$ , 20 a 25 anos e  $\geq 26$  anos.
- Raça: caucasóide, negróide ou amarela, segundo a entrevistadora.
- Situação marital: solteira, casada, amasiada, viúva, separada/divorciada.
- Procedência: Campinas, região metropolitana de Campinas ou outra cidade do Estado de São Paulo.
- Naturalidade: Campinas, outra cidade do interior do Estado de São Paulo, capital e outros estados, categorizados segundo as cinco regiões brasileiras.

## **B - Condições socioeconômicas**

- Escolaridade: quantificada atribuindo um ano de estudo para cada série completada.
- Ocupação: atividade profissional exercida na época da entrevista incluindo a variável 'do lar', quando a mulher exercia atividades domésticas não remuneradas.
- Compartilhamento da residência com filhos e (ou) 'cônjuge'.
- Número de filhos vivos.
- Renda familiar (em salários mínimos): soma dos recebimentos mensais dos membros da família.
- Vínculo com a Previdência Social: de qualquer um dos 'cônjuges'.

## **C - Antecedentes gineco-obstétricos**

- Antecedentes obstétricos: número de gestações anteriores; número de partos normais, de partos cesáreos e de abortos.

- Antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis: sífilis, condiloma acuminato, herpes genital, AIDS. (Observações: antecedente sobre Hepatite é abordado em ‘Outros antecedentes’; – as vaginites de transmissão sexual foram excluídas pelo não discernimento da maioria das mulheres quanto aos vários tipos de leucorréias existentes)

- Gravidez atual:

-Número de consultas realizadas no pré-natal.

-Serviço onde realizou o pré-natal (o maior número das consultas):

Hospital da PUC-Campinas; Postos da PUC-Campinas ou outros serviços.

## **D - Comportamento sexual**

- Idade do início da atividade sexual: definido como a idade da primeira relação sexual vaginal.

- Parceria sexual, no presente e (ou) no passado, categorizada segundo o tipo de parceiros:

- parceiro politransfundido: definido como ter informações sobre algum parceiro sexual que tenha sofrido transfusão de sangue e derivados;

-parceiro com hepatite: definido como ter informações sobre antecedente de hepatite causada por vírus (independente do tipo) em algum parceiro sexual;

-parceiro com DST: definido como ter informações sobre antecedente de doença transmitida por meio de relações sexuais em algum parceiro sexual;

-parceiro com HIV positivo: definido como ter informações sobre a contaminação de algum parceiro sexual com o vírus da AIDS;

- parceiro com problemas relacionados com o uso de bebidas definido pelas informações fornecidas pela entrevistada sobre o comportamento do parceiro quando este ingere bebida alcoólica;
  - parceiro usuário de drogas não-injetáveis: definido como ter informações sobre o consumo de drogas ilícitas, pelas vias oral ou inalatória, por algum parceiro;
  - parceiro usuário de drogas injetáveis: definido como ter informações sobre o consumo de drogas ilícitas, pela via endovenosa, por algum parceiro;
  - parceiro heterossexual promíscuo: definido pelas informações fornecidas pela entrevistada sobre a existência de múltiplas parceiras sexuais na vida de algum parceiro;
  - parceiro bissexual: definido pelas informações fornecidas pela entrevistada sobre a existência de relacionamento homossexual de algum parceiro;
  - parceiro presidiário ou ex-presidiário: definido como ter informações sobre encarceramento, no presente ou no passado, de algum parceiro.
- Número de parceiros sexuais nos últimos 36 meses: definido como o número de parceiros diferentes no período e definindo-se a parceria sexual múltipla como ter dois ou mais parceiros nesse período.
  - Uso de preservativo com parceiro fixo: definindo-se parceiro fixo como aquele que compartilha a residência ou com quem a entrevistada tem o maior número de relações sexuais.
  - Uso de preservativo com parceiro eventual: definindo-se parceiro eventual como aquele com quem a entrevistada mantém relações sexuais esporádicas.
  - Coito anal: três categorias – nunca, raramente ou frequentemente.

- Prostituição (no presente ou passado): definida como atividade sexual em troca de dinheiro ou de drogas ilícitas.

## **E - Hábitos**

- Uso de drogas lícitas
  - álcool: categorizado em: uso leve (2 a 3 doses por mês), moderado (2 a 3 doses por semana) e intenso (uso diário ou cinco ou mais doses em uma única ocasião). Uma dose equivale a meia garrafa de cerveja, ou uma taça de vinho, ou 40ml de bebida destilada. Cada dose dessas diferentes bebidas contém a mesma quantidade de álcool absoluto, 12 gramas (NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 1992).
  - fumo: categorizado em uso diário de até 05 cigarros, de 06 a 10 cigarros e >10 cigarros.
- Uso de drogas ilícitas: tipo e via de utilização
  - oral: maconha, anfetaminas e codeína
  - inalatória: cocaína e “crack”
  - endovenosa: cocaína, heroína, anfetaminas e codeína.
- Uso de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação.

## **F- Outros antecedentes**

- Transfusão de sangue e derivados: com resposta positiva, perguntava-se a época do evento.
- Hepatite: ter conhecimento do diagnóstico prévio de hepatite viral e com resposta positiva, perguntava-se sobre o tipo de vírus.

- História de prisão: independentemente da duração.

Após a realização da entrevista, as mulheres eram orientadas a retornar, no prazo de duas a três semanas, ao ambulatório de transmissão vertical para conhecer os resultados dos exames.

No ambulatório, as mães, com todos os resultados negativos, eram atendidas em grupo pelas assistentes sociais e recebiam o aconselhamento pós-teste. O atendimento das mães reativas em algum dos testes sorológicos era realizado por dois médicos infectologistas que, prontamente, agendavam a consulta do recém-nascido no mesmo ambulatório.

As mães que apresentassem qualquer resultado positivo e que não atendessem às orientações recebidas na alta hospitalar de retornar ao ambulatório eram sempre convocadas. A convocação era feita por telefone, aerograma ou visita domiciliar.

### **3.2.3. Os recém-nascidos e as variáveis estudadas**

Para os recém-nascidos cujas mães aceitaram participar do estudo, elaborou-se um formulário (Apêndice 3) para o registro uniforme de dados relativos: ao tipo de parto (vaginal, vaginal com fórceps ou cesáreo); sexo; diagnóstico quanto à idade gestacional, utilizando-se o método Capurro (pré-termo < 37 semanas de gestação, de termo – 37 a 40 semanas e pós-termo > 40 semanas); diagnóstico quanto ao peso de nascimento (adequado, acima e abaixo de 2.500g); e presença de más-formações congênitas.

Os prontuários da mãe e da criança foram utilizados como fonte dessas informações. O preenchimento desse formulário teve a participação de dois monitores do

serviço de moléstias infecciosas do hospital, alunos do 5º ano de Medicina, substituídos anualmente.

#### **3.2.4. Coleta das amostras de sangue na sala de parto**

As amostras de sangue das mães e dos recém-nascidos eram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas do hospital para a separação do soro e substituição do nome por um código. Este, também presente no formulário, era composto de 04 dígitos em ordem crescente, idênticos para mãe e filho, e de uma extensão formada pelo número correspondente às possíveis coletas realizadas durante o estudo e pelas letras A, para designar a mãe, e B, para a criança.

O código, além de manter o anonimato durante o processamento das amostras e digitação dos dados, permitia a estocagem das amostras com facilidade, identificação rápida de mães e filhos e reduzia o risco da presença de homônimos.

Do material coletado na sala de parto, uma alíquota de soro das parturientes reativas a qualquer agente pesquisado e uma do sangue do cordão de seus recém-nascidos foram conservadas a -20°C, para repetição de análises, se necessário, ou para a realização de exames ainda não presentes na rotina do laboratório.

#### **3.2.5. Seleção dos pares mãe-filho com anti-VHC- EIA positivo**

As mães com o teste imunoenzimático anti-VHC (anti-VHC-EIA) reagente foram convidadas, juntamente com seus filhos lactentes, a continuar no projeto para que fosse possível analisar a probabilidade da transmissão vertical do VHC. Essas mulheres recebiam

orientações para o acompanhamento dos filhos ao longo do estudo. Os motivos da não-participação no estudo eram categorizados em: mãe não encontrada, recusa materna e outros (morte da mãe ou do lactente).

Quando a mulher com anti-VHC-EIA positivo aceitava o convite, realizava-se uma coleta de sangue com o objetivo de avaliar a sua infectividade e a provável agressão hepática, pesquisando-se o RNA viral e os níveis de ALT, respectivamente.

No primeiro atendimento do lactente recolhiam-se dados clínico-epidemiológicos e uma amostra de sangue. As informações referiam-se a:

- tipo de aleitamento, história de icterícia, aparecimento de sintomas sugestivos de comprometimento hepático;
- transfusão sangüínea e (ou) cirurgia desde o nascimento;
- exame físico enfocando a presença de icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia.

Dos lactentes, coletava-se, no mínimo, uma amostra de sangue entre o 2º e o 18º mês de vida. Optou-se por não coletar sangue dessas crianças no primeiro mês de vida, em virtude de o primeiro retorno materno ocorrer quase um mês após o parto e também por ser um período em que existe maior probabilidade de ocorrer viremia transitória (ZANETTI *et al.*, 1995; REINUS *et al.*, 1992, LAM *et al.*, 1993; SASAKI *et al.*, 1997; GIACCHINO *et al.*, 1998).

A criança era considerada infectada quando se detectava o RNA-VHC no sangue e (ou) quando os anticorpos anti-VHC eram detectados aos 18 meses ou após esta idade.

### **3.2.6. Coleta de sangue dos pares mãe-filho com anti-VHC-EIA positivo**

A coleta de sangue dos pares mãe-filho, sujeitos do estudo sobre transmissão vertical, foi realizado no ambulatório. As amostras foram centrifugadas e separadas em três alíquotas, sendo duas delas congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$ , dentro de um período de 6 horas da coleta, para análise molecular. A terceira alíquota materna foi utilizada para a detecção dos níveis de ALT e a do lactente para as pesquisas de anticorpos anti-VHC (EIA e RIBA) e da atividade da ALT.

### **3.3. Análises laboratoriais**

Para o estudo da soroprevalência do VHC e de seus fatores de risco, foi realizada, a princípio no soro materno, a pesquisa de marcadores sorológicos dos vírus VHC, HIV e VHB e do *Treponema pallidum*. Quanto aos recém-nascidos, exclusivamente os filhos de mães com resultados positivos tiveram o sangue do cordão processado, sendo realizadas as mesmas análises que resultavam positivas no sangue materno.

As amostras de sangue das mães com anti-VHC-EIA positivo foram estudadas quanto ao potencial de infectividade, realizando-se a pesquisa do RNA-VHC. Avaliaram-se indícios de agressão hepática pela determinação dos níveis da ALT.

Nas crianças participantes da investigação sobre a transmissão vertical, foram pesquisados os anticorpos anti-VHC (EIA e RIBA), o RNA viral e a atividade da ALT.

Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da PUC-Campinas, excetuando a pesquisa do RNA-VHC, executada no Laboratório do Grupo de Estudo das Hepatites da disciplina de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp.

### **3.3.1. Pesquisa de marcadores de infecção pelo VHC**

#### **3.3.1.1. Análise sorológica**

##### **A -Teste imunoenzimático**

A pesquisa dos anticorpos anti-VHC foi realizada no soro de todas as mães participantes, utilizando-se o teste imunoenzimático-EIA de dois fabricantes diferentes (“Cobas® Core Anti-HCV EIA” de Roche Diagnostic Systems, NJ, EUA e “Abbott HCV EIA”; Abbott Laboratories, EUA).

O resultado era expresso qualitativamente a partir da densidade óptica (DO) da amostra testada, utilizando o cálculo do “cut-off” (corte) fornecido pelos fabricantes. Foram consideradas positivas as amostras que apresentavam valores 10% acima do corte; negativas as que tinham valores 10% abaixo do mesmo; e indeterminadas aquelas com valores situados nesse intervalo.

As mulheres com os dois testes VHC-EIA negativos eram relacionadas como não-infectadas.

##### **B-Teste imunoblot recombinante**

Os soros reativos em um ou em ambos os “kits” comerciais foram submetidos ao teste imunoblot recombinante de 3ª geração (“\*RIBA\* HCV 3.0 SIA”; Chiron, Emeryville, CA, EUA). O resultado foi considerado positivo na presença de pelo menos duas bandas

reativas de antígeno específico ao VHC; indeterminado, com a positividade em apenas uma banda; e como negativo na ausência de reatividade a qualquer antígeno viral. A intensidade das reações nas bandas foi comparada à da banda controle e graduada, com uma cruz a quatro cruces, atendendo às especificações da empresa fabricante.

Este teste passou a fazer parte da rotina do laboratório a partir do segundo semestre de 1997, quando foram processadas todas as amostras com anti-VHC-EIA positivo armazenadas até então.

Considerou-se o resultado positivo no RIBA como contato prévio ao VHC.

### **3.3.1.2. Análise molecular**

Pesquisou-se o RNA viral nas mulheres com anti-VHC-EIA positivo, que procuraram o ambulatório, e nos seus filhos lactentes, independentemente do resultado do RIBA.

Para a detecção do RNA-VHC, utilizou-se a técnica de reação em cadeia da polimerase após a transcrição reversa – RT-PCR (AMPLICOR HCV Test; Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ, EUA), atendendo a todas as exigências para a realização deste tipo de análise (KWOK & HIGUCHI, 1989).

A interpretação dos resultados baseou-se nos critérios determinados pelo fabricante.

A PCR foi repetido quando havia incoerências com os demais exames, medida utilizada para descartar a possibilidade de erros técnicos durante o procedimento laboratorial.

A fidelidade dos resultados foi assegurada pela utilização de controles internos de reação, que permitiam avaliar tanto os problemas técnicos como os decorrentes de inibidores presentes nas amostras.

O potencial de infectividade dos participantes deste estudo foi determinado pela presença do RNA-VHC no soro.

### **3.3.1.3. Análise bioquímica**

A atividade da alanina aminotransferase (ALT) era avaliada pelo método cinético UV (“UNIMATE3”; Roche Diagnostic Systems, NJ, EUA), utilizando-se o sistema automático “Coba Mira Plus”. Este teste foi realizado em amostras coletadas (não-congeladas) dos pares mãe-filho no momento do retorno ambulatorial.

Os resultados da detecção da ALT foram divididos em duas categorias: normal, quando os níveis eram menores que 36 U/L e alterada, para níveis acima deste valor.

### **3.3.2. Pesquisa de marcadores de infecção pelo HIV: análise sorológica**

#### **A-Teste imunoenzimático**

A pesquisa de anticorpos anti-HIV foi realizada até 1996, utilizando concomitantemente o teste EIA de terceira geração de dois fabricantes diferentes (“Cobas<sup>®</sup> Core Anti HIV-1/HIV-2 EIA DAGS” de Roche Diagnostic Systems, NJ, EUA e “HIVAB HIV-1/HIV-2 EIA”, Abbott Laboratories, EUA. Posteriormente passou a ser utilizado o teste EIA com micropartículas (“Microparticle Enzyme Immunoassay” – MEIA) (“AxSYM<sup>®</sup> HIV-1/HIV-2”; Abbott Laboratories, EUA).

Os resultados foram interpretados como positivo, negativo ou indeterminado a partir do cálculo do “cut off”, de acordo com os critérios fornecidos pelo fabricante.

### B-Teste “Western blot”

As amostras reagentes em um ou em ambos “kits” comerciais do EIA-3 para o HIV foram submetidas ao teste “Western blot”, seguindo as orientações do fabricante (“HIV-1 W.B. SET”; Sorin Biomedica, Diagnostic Division, Itália) e utilizando o critério de positividade do CDC (CDC, 1989), aceito pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL. Ministério da Saúde, 1990). Estabeleceu-se como resultado positivo a reatividade a no mínimo duas das três proteínas estruturais (p24, gp41 e gp120/160); resultado indeterminado, a positividade em pelo menos uma proteína do “core” (p24/p55) e (ou) do grupo pol (p66, p31); e resultado negativo, a positividade nos antígenos p17 ou p51 ou a ausência de reatividade às outras proteínas.

Neste estudo, apenas as mulheres que apresentavam o “Western blot” positivo foram consideradas infectadas pelo HIV-1.

### **3.3.3. Pesquisa de alguns marcadores de infecção pelo VHB: análise sorológica**

#### A-Teste imunoenzimático

Na análise dos marcadores sorológicos do VHB, foram utilizados testes imunoenzimáticos. Inicialmente pesquisou-se apenas o antígeno de superfície do VHB – HBsAg (“Ausyme Monoclonal” Abbott Laboratories, IL, EUA). A partir de janeiro de 1996, foi incorporada, em todas as amostras, a pesquisa do anti-HBc-IgG (“Coryzyme”, Abbott Laboratories, IL, EUA), marcador epidemiológico de infecção pelo VHB.

### **3.3.4. Pesquisa de marcadores de infecção pelo *Treponema pallidum*: análise sorológica**

Foi realizado em todos os soros um teste não treponêmico, empregando-se a reação quantitativa de microfloculação – VDRL (“Venereal Disease Research Laboratory”), segundo as especificações do fabricante (“VDRL test”; Weiner, Argentina). O resultado positivo foi o título da maior diluição do soro capaz de produzir a reação antígeno/anticorpo.

Em todos os soros com VDRL positivo, independentemente dos valores da diluição, aplicou-se o teste de imunofluorescência indireta, com absorção prévia dos soros com antígenos obtidos do *Treponema reiter* não-patogênico – FTA-ABS (“Imunopallidum”; Biolab Merrier). A partir de 1996, este teste foi substituído pela reação de hemoaglutinação passiva (“Syphilis TPHA-Test; Human GmbH, Alemanha).

### **3.4. Metodologia da análise estatística**

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas foi empregado o teste Qui-quadrado e, quando as exigências deste não eram satisfeitas, utilizava-se o teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas como a média  $\pm$  o desvio-padrão e, para a comparação entre os grupos, foi empregado o teste t de Student (HULLEY & CUMMINGS, 1988).

Para a análise de amostras anuais, empregou-se o teste Qui-quadrado para tendência linear entre proporções (FLEISS, 1981).

Aplicou-se o teste Q de Cochran para comparar as proporções de amostras

relacionadas (FLEISS, 1981).

Na análise univariada, foram calculados as “odds ratio” e os respectivos intervalos de confiança de 95% para cada característica estudada. Esse procedimento estatístico avaliou, na primeira parte deste trabalho, a positividade anti-VHC segundo o RIBA-3 (variável dependente) em função das características estudadas (variáveis independentes): sociodemográficas, antecedentes gineco-obstétricos, comportamento sexual, uso de bebidas alcoólicas e de drogas ilícitas e os resultados das sorologias para os vírus HIV e VHB e para sífilis. O grupo controle foi constituído de uma amostra aleatória, selecionando três mulheres com anti-VHC-EIA negativo para cada uma com RIBA positivo.

Na análise multivariada, foram empregados modelos de regressão logística múltipla, com critério de seleção “stepwise”, para detectar as variáveis que influenciaram as respostas de interesse. Foi utilizado a “odds ratio” como estimativa do risco relativo (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

O Programa “Statistical Analysis System”, versão 6.12 (SAS®, Cary, NC), foi utilizado na análise estatística de toda a amostra, excetuando a análise de tendência linear realizada pelo EpiInfo 6.04 (CDC, Atlanta, GA). O nível de significância adotado foi de 5%.

# *Resultados*

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1. Caracterização da amostra global de parturientes

No período de janeiro de 1994 a julho de 1998, 12.878 grávidas foram internadas no hospital da PUC-Campinas para o parto. Deste total, 6.995 (54,3%) foram envolvidas no estudo sobre soroprevalência do VHC.

Entre as 5.883 que não participaram do estudo estão: 2.328 (18,1%), que não tiveram o sangue da mãe e (ou) do recém-nascido coletado no parto; 2.774 (21,5%) que tiveram alta hospitalar antes de serem contatadas pelas assistentes sociais; 307 (2,4%) cujas amostras de sangue sofreram hemólise; 335 (2,6%) que já estavam participando do projeto em virtude de parto anterior; 131 (1,0%) que recusaram o convite para participar; e, finalmente, 8 (0,06%) que tiveram dificuldade para responder as perguntas da entrevistadora, sendo quatro pacientes psiquiátricas, duas surdas-mudas e duas estrangeiras.

Dentre as 131 mulheres que se recusaram a participar (1,8% das parturientes abordadas), 108 (82,4%) alegaram não querer saber os resultados dos exames, 15 (11,5%) não queriam ser entrevistadas, para 6 (4,5%) o motivo foi óbito do recém-nascido e 2 (1,5%) tinham encaminhado os filhos para adoção.

Entre as participantes, 50,3% nasceram no estado de São Paulo, sendo metade na cidade de Campinas; 20,2% na Região Nordeste; 15,5% na Região Sul; 10% em outros estados da Região Sudeste; e 4% nas outras regiões brasileiras. Noventa e quatro por cento das mulheres deste estudo residem no município de Campinas, 4% na região metropolitana de Campinas e 2% em outras cidades do interior do Estado de São Paulo.

#### **4.1.1. Dados demográficos e socioeconômicos**

Cerca de 20% das parturientes tinham até 19 anos de idade e 60% até 25 anos. A frequência de mães com idade abaixo de 15 anos foi de 2%, e acima de 35 anos, 6%. A média de idade da amostra foi de 24,4 anos  $\pm$  6,0 (variando de 13 a 49 anos), com predomínio da raça caucasóide (54,5%) sobre a negróide (45,3%). Perto de 80% estavam amasiadas ou casadas e as demais eram separadas, solteiras ou viúvas.

As mulheres tinham um número médio de 2,2  $\pm$  1,4 filhos vivos (entre 1 e 11 filhos). A escolaridade média foi de 5,5 anos  $\pm$  2,6 (entre 0 e 18 anos). A ocupação declarada predominantemente foi do lar (73,2%) seguida de: empregada doméstica (10%), ajudante geral (8,3%), comerciária (4,4%), autônoma, incluindo comerciante e profissionais do sexo, (1,8%) e outras profissões (nível técnico, nível superior, funcionário público) 2,3%.

Cerca de um quarto das mulheres não sabia informar a renda familiar e a renda média das demais famílias foi de 3,3  $\pm$  3,3 salários mínimos (variando de 0 a 40 salários). Metade dos parceiros tinha vínculo com a Previdência Social.

#### **4.1.2. Antecedentes gineco-obstétricos**

O início da atividade sexual das mulheres desta amostra ocorreu ao redor de 16,9  $\pm$  3,2 anos (variando de 10 a 38 anos).

A média de gestações foi de 2,5  $\pm$  1,7 (entre 1 e 15), a de partos normais foi 1,7  $\pm$  1,6 (entre de 0 e 12), a de partos cesáreos foi 0,6  $\pm$  0,9 (entre 0 e 5) e a de abortos foi de 0,25  $\pm$  0,6 (entre 0 e 8).

Mais de 60% das mulheres tiveram exclusivamente partos normais, assim como 23% apenas cesáreas. 19% informaram aborto e cerca de 4% DST anterior (sífilis, herpes genital, condiloma genital).

Dentre as participantes, 95% fizeram pré-natal, com número médio de  $7,0 \pm 3,0$  (variando de 1 a 20). Próximo de 60% do total fez acompanhamento pré-natal em serviços não ligados ao hospital ou aos postos de saúde da PUC-Campinas. Esta última gestação evoluiu para parto vaginal em 45,9%, para parto vaginal com fórceps em 23,5% e para parto cesáreo em 30,6%. A ocorrência de gemelaridade no grupo foi de 0,7%.

### **4.1.3. Comportamento sexual**

Aproximadamente um terço da amostra informou ter tido mais de um parceiro sexual nos últimos 36 meses, com uma média de  $1,4 \pm 1,0$  parceiro (variando de 1 a 20).

De acordo com as informações fornecidas sobre os antecedentes ou o comportamento dos parceiros, atuais ou do passado, relacionados com exposição a sangue e secreções com potencial de contaminação, 25% das mulheres têm ou tiveram parceiros com problemas relacionados com o uso de bebidas alcoólicas; 16%, usuários de drogas ilícitas não-injetáveis; 10%, heterossexuais promíscuos; 3,3%, politransfundidos; 3,3%, presidiários ou ex-presidiários; 3%, com DST; 1,7%, usuários de drogas injetáveis; 1,7%, com história de hepatite; e 0,5%, com o vírus da AIDS.

O uso de preservativo pelo parceiro fixo foi negado por metade da casuística, embora a grande maioria das mulheres (96%) referisse conhecer. Além disso, 3.327 (60%) daquelas que responderam à pergunta sobre o seu uso em relacionamentos eventuais disseram que os parceiros nunca o utilizavam.

História de prostituição no presente ou no passado foi informada por 2,2% das mulheres; 8% da amostra informou prática de sexo anal, freqüentemente (1%) ou raramente (7%).

#### **4.1.4. Hábitos**

Mais de dois terços das mulheres negaram o uso de cigarro e, dentre as usuárias, 5% informaram interrupção de uso durante a gestação. As demais diminuíram, absoluta e relativamente, o consumo categorizado como moderado e intenso, engrossando assim o contingente de usuárias de até cinco cigarros/dia (consumo leve).

Do total das participantes, 4% relataram consumo de álcool, dentre as quais apenas 6,8% informaram uso intenso, e metade do total de usuárias interrompeu seu uso na gestação.

Dentre as drogas ilícitas não-injetáveis, consumidas por 3,8% das mulheres, a maconha foi citada por 174 (2,5%), seguida da cocaína e (ou) “crack”, 92 (1,3%). Do total de usuárias de maconha, 22 (12,6%) mantiveram o seu uso após o conhecimento da gravidez, do mesmo modo que 30 (33%) usuárias de cocaína e (ou) “crack”.

Quanto às drogas injetáveis, 37(0,5%) das entrevistadas afirmaram o seu uso e 4 (10,8%) continuaram consumindo drogas por esta via durante a gestação.

#### **4.1.5. Outros antecedentes**

Informações sobre transfusão de sangue prévia foram fornecidas por 352 mulheres (6,3%), tendo ocorrido em média há  $9,4 \pm 7,4$  anos (variando de 1 a 33 anos).

Antecedentes sobre hepatite viral, não especificando o tipo, foram lembrados por 93 mulheres (1,3%). Das participantes, 15 (0,2%) responderam positivamente à questão sobre o antecedente de encarceramento.

## **4.2. Resultados dos marcadores sorológicos pesquisados nas parturientes**

### **4.2.1. Pesquisa dos anticorpos anti-VHC**

Foram detectados anticorpos anti-VHC-EIA em 104 mães das 6.995 pesquisadas (1,5%, IC 95%: 1,2% - 1,8%), e, deste total 100 tiveram os soros analisados no RIBA-3. Quatro análises deixaram de ser realizadas pela falta do soro. Este teste detectou 54 (54%) amostras com resultado positivo, 31 (31%), negativo, e 15 (15%), indeterminado. Assim, a taxa de positividade anti-VHC nesta população, utilizando-se o teste complementar, foi de 0,8%, IC 95%: 0,6% - 1,0% (54/ 6.995).

### **4.2.2. Pesquisa dos anticorpos anti-HIV**

A soropositividade anti-HIV-EIA foi observada em 73 amostras (1,0%, IC 95%: 0,8% - 1,2%) das 6.995 pesquisadas e o “Western blot”, realizado em 71 soros (dois testes não foram realizados por falta do soro), confirmou 60 (84,5%) amostras com resultado positivo, 3 (4,2%), indeterminado e, 8 (11,3%), negativo. Do total de mães avaliadas, 60 (0,9%, IC 95%: 0,7% - 1,1%) foram consideradas infectadas pelo HIV.

### **4.2.3. Pesquisa dos marcadores sorológicos do VHB**

O HBsAg foi pesquisado nas 6.995 amostras estando presente em 33 (0,5%, IC 95%: 0,3% - 0,7%). O anticorpo anti-HBc-IgG que foi pesquisado em apenas 4.354 mulheres da amostra foi detectado em 294 (6,8%, IC 95%: 6,2% - 7,4%).

### **4.2.4. Pesquisa dos anticorpos treponêmicos e não- treponêmicos**

O teste VDRL foi positivo em 74 amostras do total de 6.995 estudadas (1,1%, IC 95%: 0,9 % - 1,3%), e a reatividade foi confirmada pelo teste treponêmico (FTA-ABS ou TPHA) em 65 (89%) soros dos 73 analisados (um teste não foi realizado por falta do soro). Os oito resultados negativos ocorreram nos soros com VDRL reativo até a diluição de 1/4. Portanto, a soroprevalência confirmada de anticorpos anti-*T.pallidum* na população em estudo foi de 0,9%, IC 95%: 0,7% - 1,1%.

### **4.2.5. Distribuição dos marcadores dos vírus HIV e VHB e do *T. pallidum* entre as mulheres com anti-VHC positivo**

A Tabela 3 mostra a associação entre a positividade anti-VHC, segundo os testes EIA-3 e RIBA-3, e os marcadores dos vírus HIV e VHB e do *T. pallidum*. Estes marcadores não foram detectados nas amostras com RIBA indeterminado.

**Tabela 3** Distribuição de marcadores dos vírus HIV e VHB e do *T. pallidum* entre as mulheres com anti-VHC positivo (EIA-3 e RIBA-3)

Variável	Resultado positivo					
	anti-VHC-EIA-3 N=104			anti-VHC-RIBA-3 N=54		
	n	(%)	p-valor	n	(%)	p-valor
anti-HIV <sup>§</sup>	19	18,3	<0,001**	18	33,3	<0,001**
HBsAg	4	2,9	0,01**	3	5,6	0,05**
anti-HBc	20	24,4	0,001*	19	38,8	<0,001*
VDRL	3	3,9	0,02**	3	5,6	0,02**

\* Teste Qui-quadrado \*\*Teste exato de Fisher

EIA-3, teste imunoenzimático de 3ª geração; RIBA-3, teste imunoblot de 3ª geração.

<sup>§</sup> Pelos métodos EIA e “Western blot”.

### 4.3. Caracterização da amostra global dos recém-nascidos

As 6.995 gestações resultaram em 7.043 recém-nascidos, com 48 pares de gêmeos.

No total da amostra, computaram-se 10 óbitos, somando-se os natimortos e aqueles que morreram nas primeiras 48 horas de vida. Quanto ao perfil da população dos recém-nascidos, 3.536 (50,2%) eram do sexo feminino e 3.507 (49,8%) do sexo masculino. Segundo a idade gestacional, a frequência de crianças a termo foi de 84,8%, a de pré-termo foi de 8,5% (44,4% entre os gemelares) e a de pós-termo foi de 6,7%. Quanto ao peso das crianças, respeitando-se a idade gestacional, observaram-se 84,2% da amostra com peso adequado, 9,4% com peso abaixo do normal e 6,5% acima. Detectou-se a presença de má-formação congênita em 0,3% da amostra, com predomínio de comprometimento dos aparelhos cardiovascular e pulmonar.

### 4.3.1. Pesquisa dos anticorpos anti-VHC nos recém-nascidos

Dos 104 recém-nascidos de mães com anti-VHC-EIA positivo, 90 (86,5%) apresentaram anticorpos anti-VHC no sangue do cordão. Quanto ao RIBA, os resultados encontrados nos recém-nascidos refletiram os modelos das mães, todavia com bandas de antígenos exibindo às vezes menor intensidade de reação.

### 4.4. Caracterização dos resultados do teste imunoblot recombinante – RIBA e a tendência da infecção pelo VHC

Na Tabela 4, observa-se a distribuição das bandas de antígenos virais detectados nos resultados positivo e indeterminado do RIBA-3. Nas amostras positivas, a reatividade à banda c33c esteve 100% presente, enquanto os anticorpos anti-c22-3 foram encontrados em 53 soros (98%), os anti-c100 em 38 (70,4%) e os anti-NS5 em 18 (33,3%). O anticorpo mais freqüente nos resultados indeterminados foi o anti-c22-3, detectado em 12 amostras (80%).

**Tabela 4** Distribuição das bandas de antígenos segundo os resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3)

Banda de antígeno	RIBA-3	
	Positivo n (%)	Indeterminado n (%)
c100-3	38 (70,4)	1 (6,7)
c22-3	53 (98,2)	12 (80)
c33c	54 (100)	1 (6,7)
NS5	18 (33,3)	1 (6,7)
Total	54 (100)	15 (100)

O resultado do estudo que comparou as bandas entre si, segundo o percentual daquelas que demonstraram maior intensidade de reação (4+), é apresentado na Tabela 5. Utilizou-se o teste Q de Cochran, que apontou a existência de diferenças entre as bandas c100-3 e NS5, enquanto as bandas c22-3 e c33c não diferiram significativamente entre si.

**Tabela 5** Comparação entre as bandas segundo a proporção de reações com intensidade 4+ em cada uma delas

<b>Banda de antígeno</b>	<b>Intensidade das reações</b>		<b>Total n (%)</b>
	<b>4+ n (%)</b>	<b>Outras* n (%)</b>	
c100-3	22 (40,7)	32 (59,3)	54 (100)
c22-3	45 (83,3)	9 (16,7)	54 (100)
c33c	38 (70,4)	16 (29,6)	54 (100)
NS5	12 (22,2)	42 (77,8)	54 (100)

Teste Q de Cochran com  $p < 0,001$ .

\*'Outras', neste título estão incluídas as categorias ausência de reação ou reações positivas com intensidades 1+, 2+ e 3+.

O número de bandas nos resultados positivos do RIBA não foi influenciado pela presença da co-infecção pelo HIV, como mostra a Tabela 6.

**Tabela 6** Associação do número de bandas presentes nos diferentes resultados positivos do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a co-infecção pelo HIV

Número de Bandas	anti-HIV*		Total n (%)
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Quatro	3 (18,8)	13 (81,2)	16 (100)
Três	11 (45,8)	13 (54,2)	24 (100)
Duas	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (100)
Total	18 (33,3)	36 (66,7)	54 (100)

Qui-quadrado  $p=0,19$

\* Pelos métodos EIA e “Western blot”.

Entre as amostras co-infectadas e não-co-infectadas pelo HIV, a distribuição de cada banda de antígeno reagente nos resultados positivo e indeterminado do RIBA-3 diferenciou-se significativamente apenas na banda c33c, mais freqüente nas amostras co-infectadas (Tabela 7).

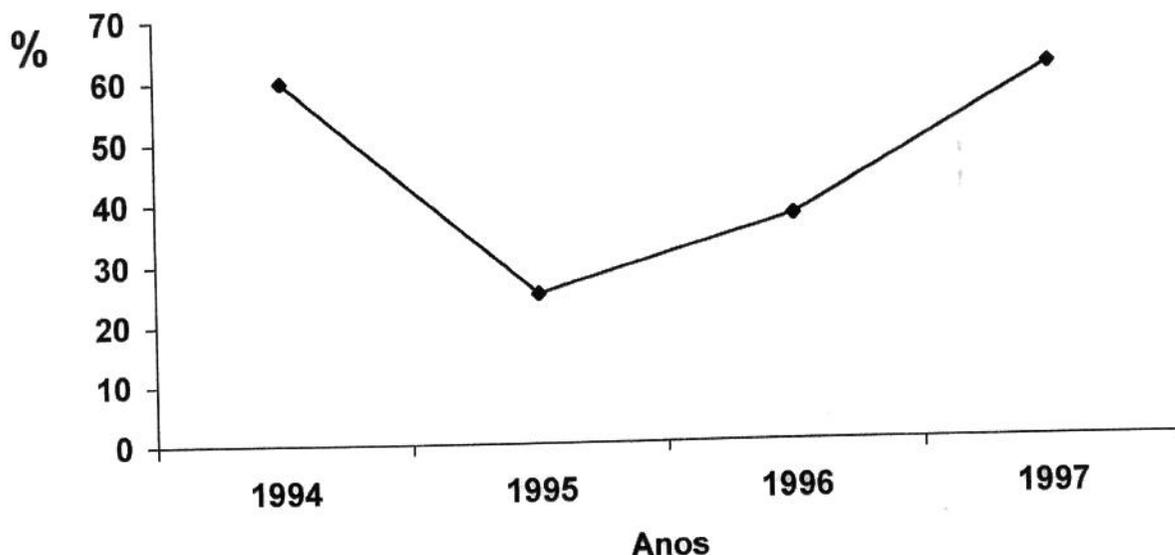
**Tabela 7** Associação de cada banda de antígeno presente nos resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a co-infecção pelo HIV

Banda de antígenos	anti-HIV <sup>†</sup>			p-valor
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total <sup>§</sup> n (%)	
c100-3	26 (51,0)	13 (72,2)	39 (56,5)	0,12*
c22-3	47 (92,2)	18 (100)	65 (94,2)	0,57**
c33c	37 (72,5)	18 (100)	55 (79,7)	0,01**
NS5	15 (29,4)	4 (22,2)	19 (27,5)	0,80**

\* Teste Qui-quadrado \*\*Teste exato de Fisher

<sup>†</sup> detecção de anticorpos anti-HIV pelos métodos EIA e “Western blot”

<sup>§</sup> 69 resultados, sendo 54 positivos e 15 indeterminados.



**Figura 2:** Proporção de resultados positivos pelo teste imunoblot recombinante-RIBA ao longo dos anos

Não houve evidência de tendência entre as proporções.  
 Qui-quadrado (linearidade)= 4,23, p-valor=0,12  
 Qui-quadrado (inclinação)=0,39, p-valor=0,53

O comportamento da infecção pelo VHC foi analisado ao longo do período de 1994 a 1997, comparando a positividade anual do RIBA. Verificou-se que não houve sinais de tendência linear (p-valor da inclinação=0,53), ou seja, a proporção de resultados positivos pelo RIBA em cada ano não aumentou nem diminuiu linearmente. Estes dados são apontados na Figura 2.

#### **4.5. O teste imunoblot recombinante – RIBA e a reação em cadeia da polimerase – PCR**

Das 104 mulheres com anti-VHC-EIA positivo, 75 (72%) procuraram o ambulatório de transmissão vertical, atendendo à convocatória do serviço social. Os

motivos para o não-retorno de 29 mães foram os mais diversos: falta de interesse em fazer o acompanhamento (10); paciente não encontrada, seja porque o endereço não foi localizado em virtude das inúmeras bifurcações encontradas pela visitadora nas 'ruas' das favelas (8), seja por mudança de residência ou de cidade (5); preferência pelo atendimento em outros serviços da cidade (3); morte das pacientes (3), sendo duas causadas pela AIDS.

Todas as mulheres que retornaram não apresentavam sintomas nem sinais de hepatopatia e referiam desconhecer o fato de ser portadoras de anticorpos anti-VHC. Das 12 mães com co-infecção VHC-HIV, 10 já sabiam ser portadoras do HIV antes do início da gestação.

Em duas das 75 mulheres com EIA positivo, o RIBA-3 não havia sido realizado em consequência da escassez do soro coletado durante o parto. Este problema foi solucionado com a utilização do soro da segunda coleta, originalmente destinado à pesquisa da viremia e da agressão hepática.

Esse grupo com EIA positivo era composto de 47 mulheres com RIBA positivo, 12, indeterminado, e 16, negativo. Detectou-se a presença do RNA-VHC em 35 (46,7%) delas e níveis alterados de ALT em 23 (30,7%).

Na Tabela 8, observa-se a distribuição da pesquisa do RNA viral segundo os resultados do RIBA. O RNA-VHC estava presente em 34 (72,3%) amostras com RIBA positivo e em uma (8,3%) com RIBA indeterminado e ausente nos soros de todas as mães com RIBA negativo.

**Tabela 8** Distribuição dos resultados da reação em cadeia da polimerase segundo os modelos resultantes do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3)

RIBA-3	RT-PCR		Total n (%)
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Positivo	34 (72,3%)	13 (27,7%)	47 (100)
Indeterminado	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12 (100)
Negativo	0	16 (100%)	16 (100)
Total	35 (46,7)	40 (53,3)	75* (100)

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.

\* Total de mulheres com EIA positivo.

A Tabela 9 refere-se à associação significativa entre o número de bandas presentes nos resultados do RIBA-3 e a presença do RNA viral ( $p < 0,001$ ). Observa-se que 13 (22,0%) soros mostraram reatividade a quatro antígenos, sendo 11 (84,6%) com RT-PCR positiva e 2 (15,4%) com RT-PCR negativa. Nas 20 (33,9%) amostras RIBA-3 reagentes a três bandas, encontraram-se 15 (75%) com RNA-VHC positivo e 5 (25%) com RT-PCR negativa. A reatividade a duas bandas de antígenos foi obtida em 14 (23,7%) soros, sendo 8 (57,0%) com RT-PCR positiva e 6 (42,9%) com RT-PCR negativa. Nas 12 amostras indeterminadas (20,3%), uma (8,3%) tinha RNA-VHC positivo e 11 (91,7%) negativo

**Tabela 9** Associação entre o número de bandas presentes nos resultados do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a positividade do RNA-VHC

Número de bandas	RT-PCR		Total n (%)
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Quatro	11 (84,6)	2(15,4)	13 (100)
Três	15 (75,0)	5 (25,0)	20 (100)
Duas	8 (57,0)	6 (42,9)	14 (100)
Uma	1 (8,3)	11 (91,7)	12 (100)
<b>Total</b>	<b>35 (59,3)</b>	<b>24 (40,7)</b>	<b>59 (100)</b>

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.  
 Teste Qui-quadrado com  $p < 0,001$

As bandas c100-3, c33c e c22-3 foram mais associadas à existência do RNA-VHC do que a banda NS5 (Tabela 10).

**Tabela 10** Associação de cada banda de antígeno, presente nos resultados positivo e indeterminado do RIBA, com a presença do RNA-VHC

Banda de antígeno	RT-PCR			p-valor
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Total n (%)	
c100-3	27 (84,4)	5 (15,6)	32 (100)	0,001*
c33c	33 (70,2)	14 (29,8)	47 (100)	0,001*
c22-3	34 (63,0)	20 (37,0)	54 (100)	0,001*
NS5	12 (75,0)	4 (25,0)	16 (100)	0,04*

\* Teste Qui-quadrado

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.

Quanto à co-infecção pelo HIV, verifica-se que estava presente exclusivamente em 12 amostras com RIBA positivo, notando-se a presença do RNA viral em sete (58,3%) delas (Tabela 11). Nos soros sem a co-infecção VHC-HIV, detectaram-se 27 (77,1%) resultados positivos para o RNA-VHC, e esta diferença observada entre as amostras, co-infectadas ou não, não foi significativa ( $p=0,10$ ).

**Tabela 11** Associação entre a existência de co-infecção VHC-HIV e os resultados da reação em cadeia da polimerase

Variável	RT-PCR		Total n (%)
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
anti-VHC (+)* anti-HIV (-)	27 (77,1)	8 (22,9)	35 (100)
anti-VHC (+) anti-HIV (+)**	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100)
Total	34 (72,3)	13 (27,7)	47 (100)

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.

Teste Qui-quadrado  $p=0,10$  \* EIA-3 e RIBA-3 \*\* EIA e “Western blot”

A associação entre os resultados positivo e indeterminado do RIBA, classificados segundo os níveis de ALT, e os resultados da RT-PCR pode ser analisada na Tabela 12a e Tabela 12b, respectivamente.

Dentre as 47 amostras com RIBA positivo, 20 (42,6%) apresentam níveis alterados de ALT com RNA-VHC em 90% delas, e naquelas com níveis normais de ALT o RNA viral foi detectado em 59,3% ( $P=0,03$ ), Tabela 12 a. Nas 12 amostras indeterminadas, 2 (16,7%) tinham níveis alterados de ALT, com RNA presente em 50%, e nas amostras com níveis normais de ALT, o VHC-RNA esteve sempre ausente ( $p>0,05$ ), Tabela 12 b.

**Tabela 12a** Associação entre o teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) positivo, classificado segundo os níveis da alanina aminotransferase (ALT), e os resultados da RT-PCR

Variável		RT-PCR		Total n (%)
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	
RIBA positivo	ALT alterada	18 (90,0)	2 (10,0)	20 (100)
	ALT normal	16 (59,3)	11 (40,7)	27 (100)
Total		34 (72,3)	13 (27,7)	47 (100)

Teste Qui-quadrado com  $p = 0,03$

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.

**Tabela 12b** Associação entre o teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) indeterminado, classificado segundo os níveis da alanina aminotransferase (ALT), e os resultados da RT-PCR

Variável		RT-PCR		Total n (%)
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	
RIBA indeterminado	ALT alterada	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)
	ALT normal	0	10 (100)	10 (100)
Total		1 (8,3)	11 (91,7)	12 (100)

Teste de Fisher com  $p > 0,05$

RT-PCR= reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa.

A Tabela 13 mostra cinco modelos de distribuição de bandas de antígenos encontrados entre os resultados positivos do RIBA e quatro modelos entre os resultados indeterminados. Esses modelos estão relacionados segundo a presença de co-infecção pelo HIV, de RNA-VHC e de níveis alterados de ALT.

**Tabela 13** Diferentes modelos de resultados positivo e indeterminado do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) e a presença de co-infecção pelo HIV, de RNA-VHC e de níveis alterados de alanina aminotransferase (ALT)

c100-3	c33c	c22-3	NS5	anti-HIV (+)*	RNA-VHC	Total (ALTalterada)
+	+	+	+	1	+	11 (6)
+	+	+	+	0	-	2(0)
+	+	+	-	5	+	14 (8)
+	+	+	-	2	-	3 (0)
+	+	-	+	0	+	1 (0)
-	+	+	+	1	-	2 (0)
-	+	+	-	1	+	8 (3)
-	+	+	-	2	-	6 (3)
+	-	-	-	0	-	1 (0)
-	+	-	-	0	-	1 (0)
-	-	+	-	0	+	1 (1)
-	-	+	-	0	-	8 (0)
-	-	-	+	0	-	1 (1)
Total				12		59 (22)

\* Pelos métodos EIA e “Western blot”.

#### **4.6. Análises univariadas dos fatores de risco relacionados com a positividade anti-VHC segundo o RIBA**

A partir da positividade do RIBA, considerado neste estudo como marcador de contato prévio com o VHC, foram pesquisados os prováveis fatores de risco associados à presença deste vírus.

A análise univariada das características sociodemográficas dos grupos de mulheres com RIBA positivo e negativo (grupo controle) mostrou que ter idade maior que 20 anos e principalmente  $\geq 26$  anos, pertencer a raça negra, ter três ou mais filhos e não residir com o parceiro foram fatores positivamente associadas à infecção pelo VHC (Tabela 14).

Destaca-se que a média de idade das mulheres com RIBA positivo foi de 27 anos  $\pm$  4,9 (entre 18 e 42) e significativamente mais alta do que a média das 162 mulheres do grupo controle, 23,9  $\pm$  6,1 anos (entre 13 e 40) ( $P < 0,001$ ).

**Tabela 14** Análise univariada das características sociodemográficas associadas à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas

Variável	RIBA positivo N=54 n (%)	anti-VHC negativo (grupo controle) N=162 n (%)	“Odds ratio” (IC 95%) <sup>‡</sup>	p-valor
Idade, anos				
≤19	2 (3,7)	41 (25,3)	—	—
20-25	20 (37,0)	64 (39,5)	6,4 (1,4-28,9)	0,02*
≥ 26	32 (59,3)	57 (35,2)	11,5 (2,6-50,8)	0,001*
Raça negra	34 (64,2)	64 (39,5)	2,7 (1,4-5,2)	0,002*
Escolaridade >4 anos	27 (54,0)	101 (63,1)	1,5 (0,8-2,8)	0,25*
Nº de filhos vivos ≥3	32 (60,4)	52 (32,3)	3,2 (1,7-6,1)	<0,001*
Não residir com o parceiro	10 (19,2)	12 (7,4)	3,0 (1,2-7,4)	0,02*
Renda familiar ≤ 3SM <sup>§</sup>	37 (68,5)	104 (64,2)	1,2 (0,6-2,3)	0,56*

\* teste Qui-quadrado   <sup>‡</sup>Intervalo de confiança de 95%

<sup>§</sup>Sálario mínimo

O antecedente de transfusão de sangue quadruplicou o risco para infecção pelo VHC (Tabela 15).

Na caracterização da história gineco-obstétrica, ter iniciado atividade sexual antes de 19 anos de idade, ter tido quatro ou mais gestações e ter antecedente de aborto foram variáveis relacionados com a infecção pelo VHC.

Usar bebida alcoólica, maconha, cocaína e (ou) “crack” e drogas injetáveis foram fatores que também distinguiram as mulheres com RIBA positivo das do grupo controle.

Ainda na Tabela 15, ter comportamento sexual de risco, como antecedente de DST e prática de coito anal, foi associado a um maior risco de positividade no RIBA. Os itens história de prisão e prostituição relacionaram-se com o dobro do risco para a mulher de ser

infectada pelo VHC, mas sem atingir significância estatística.

As co-infecções pelos vírus HIV e VHB e pelo *T. pallidum* aumentaram em 74, 9 e 4 vezes o risco de infecção pelo VHC.

Outros fatores de risco que se mostraram positivamente associados à infecção pelo VHC foram ter ou ter tido algum parceiro sexual com história de hepatite, usuário de drogas injetáveis, usuário de drogas não-injetáveis, com abuso de bebida alcoólica, com história de DST, heterossexual promíscuo, com infecção pelo HIV e com antecedente de prisão. Ter parceiro com história de transfusão foi relacionado com um maior risco da mulher ser VHC positiva, porém não alcançou significância estatística (Tabela 16).

As variáveis que não diferenciaram as mulheres com e sem infecção pelo VHC foram: escolaridade, renda familiar, parto cesáreo, número de parceiros sexuais nos últimos 36 meses e uso irregular de preservativos (Tabela 14 e Tabela 15).

**Tabela 15** Análise univariada dos fatores de risco (exceto parceria sexual) associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas

Fator de risco	RIBA positivo N=54 n (%)	anti-VHC negativo (grupo controle) N=162 n (%)	“Odds ratio” (IC 95%) ‡	p-valor
Idade do início da atividade sexual < 19 anos	49 (94,2)	122 (81,3)	3,8 (1,1-12,9)	0,03*
Nº gestações ≥ 4	24 (45,3)	35 (21,7)	3,0 (1,5-5,8)	0,001*
Aborto	18 (34,0)	33 (20,5)	2,0 (1,0-4,0)	0,05*
Parto cesáreo	19 (36,0)	42 (26,0)	1,6 (0,8-3,1)	0,2*
Transfusão	11 (21,2)	10 (6,2)	4,1 (1,6-10,3)	0,003*
Uso de drogas injetáveis	6 (11,0)	0	4,4 (3,4-5,6)	<0,001**
Uso de álcool §	12 (22,2)	6 (3,7)	7,4 (2,6-20,8)	<0,001**
Uso de maconha	10 (18,5)	4 (2,5)	9,0 (2,7-30,0)	<0,001**
Uso de cocaína e (ou) “crack “	11 (20,4)	2 (1,2)	20,5 (4,4-95,8)	<0,001**
História de prisão	4 (7,4)	0	4,2 (3,3-5,4)	0,001**
Nº de parceiros sexuais ≥ 2 †	17 (33,3)	35 (22,0)	1,8 (0,9-3,5)	0,1*
História de DST	13 (24,0)	6 (3,7)	8,2 (3,0-23,0)	<0,001**
Coito anal	9 (17,3)	11 (6,9)	2,8 (1,1-7,3)	0,03**
Prostituição	2 (4,2)	3 (2,0)	2,1 (0,3-12,9)	0,4**
Uso irregular de preservativo	48 (92,3)	136 (93,2)	0,9 (0,3-3,0)	0,8**
Anti-HIV	18 (33,3)	1 (0,6)	74,0 (9,5-573,6)	<0,001**
Anti-HBc	19 (38,8)	6 (6,9)	8,6 (3,1-23,5)	<0,001*
HBsAg	3 (5,6)	1 (0,6)	9,5 (1,0-93,1)	0,05**
VDRL	3 (5,6)	0	4,2 (3,3-5,3)	0,02**

\* teste Qui-quadrado \*\* teste exato de Fisher ‡Intervalo de confiança de 95%

† nos últimos 36 meses.

§ As três categorias de uso (leve, moderado e intenso) foram agrupadas em apenas uma. DST, Doença sexualmente transmissível.

**Tabela 16** Análise univariada da parceria sexual associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre as mulheres estudadas

Parceria sexual	RIBA positivo N=54 n (%)	anti-VHC negativo (grupo controle) N=162 n (%)	“Odds ratio” (IC 95%) <sup>‡</sup>	p-valor
Antecedente de transfusão	2 (3,7)	2 (1,2)	3,1 (0,4-22,4)	0,3**
História de hepatite	5 (9,3)	2 (1,2)	8,2 (1,5-43,4)	0,01**
Usuário de drogas injetáveis	9 (16,7)	1 (0,6)	32,2 (4,0-261)	0,001**
Usuário de drogas não-injetáveis	16 (29,6)	19 (11,7)	3,2 (1,5-6,7)	0,003*
Abuso de bebida alcoólica	19 (35,2)	35 (21,6)	2,0 (1,0-3,9)	0,05*
Heterossexual promíscuo <sup>†</sup>	12 (22,2)	11 (6,8)	3,9 (1,6-9,5)	0,003*
História de DST	5 (9,3)	2 (1,2)	8,2 (1,5-43,4)	0,01**
HIV positivo	8 (14,8)	0 0	4,5 (3,5-5,8)	<0,001**
Antecedente de prisão	8 (14,8)	3 (1,9)	9,2 (2,4-36,2)	0,001**

\* teste Qui-quadrado \*\* teste exato de Fisher <sup>‡</sup>Intervalo de confiança de 95%

DST, Doença sexualmente transmissível.

<sup>†</sup> Parceiros com múltipla parceria heterossexual.

Do total de mulheres com RIBA positivo, 6 (11%) não tinham fatores de risco identificáveis. Dentre as demais, um grupo de 17 (31,5%) informou fatores de risco parenteral clássico: 11 (20,4%) por transfusão de sangue e 6 (11%) por uso de drogas injetáveis (sendo 5 co-infectadas pelo HIV); outro grupo, de 13 (24%) mulheres, mencionou ter ou ter tido parceiros sexuais de risco como única e provável fonte de contaminação, 6 delas com parceiro usuário de drogas não-injetáveis, 6 mulheres co-infectadas pelo HIV e com parceiros com HIV positivo e uma com parceiro usuário de

drogas injetáveis; outras 7 mulheres (13%), também co-infectadas pelo HIV, relataram apenas parceria sexual múltipla; e 4 usuárias de drogas não-injetáveis (7%) não referiram outros fatores de risco. As 7 mulheres restantes apresentaram fatores de risco variados e múltiplos tais como uso de bebida alcoólica, abortos, prática de coito anal, parceria sexual múltipla, sífilis secundária. Havia outras 4 mulheres que informavam fatores de risco múltiplos e que já foram relacionadas, 3 entre as que sofreram transfusão de sangue e uma entre as usuárias de drogas injetáveis.

Dando continuidade ao estudo, criou-se um subgrupo de 37 mulheres com RIBA positivo e 152 mulheres do grupo controle formado pela exclusão das variáveis transfusão de hemoderivados e uso de drogas injetáveis, reconhecidamente relacionadas com a transmissão parenteral do VHC. Na Tabela 17, observam-se as variáveis analisadas neste subgrupo, segundo a positividade do RIBA, excetuando a parceria sexual.

As variáveis idade maior de 20 anos, raça negra, número de gestações  $\geq 4$ , uso de bebida alcoólica e de drogas ilícitas, história de DST, prática de coito anal e positividade anti-HIV, anti-HBc e ao teste VDRL mantiveram significativamente a associação à positividade do RIBA.

O subgrupo de 37 participantes com RIBA positivo também não se distinguiu do grupo controle quanto às variáveis parto cesáreo, prostituição, uso irregular de preservativos e número de parceiros sexuais nos últimos 36 meses.

Diferentemente da amostra de 54 mulheres com RIBA positivo, antecedente de aborto e HBsAg positivo não foram associados à presença da infecção pelo VHC.

**Tabela 17** Análise univariada dos fatores de risco (exceto parceria sexual) associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre mulheres grávidas, após exclusão das variáveis relativas à exposição parenteral clássica

Fator de risco	RIBA positivo N=37 n (%)	anti-VHC negativo (grupo controle) N=152 n (%)	"Odds ratio" (IC 95% ) <sup>‡</sup>	p-valor
Idade, anos				
≤ 19	2 (5,4)	41 (27,0)	—	—
20-25	14 (37,8)	58 (38,2)	5,0	(1,1-23,0) 0,04*
≥ 26	21 (56,8)	53 (34,9)	8,1	(1,8-36,6) 0,006*
Raça negra	25 (69,4)	58 (38,2)	3,7	(1,7-8,0) 0,001*
Nº gestações ≥ 4	14 (38,9)	31 (20,5)	2,5	(1,1-5,4) 0,02*
Aborto	10 (27,8)	28 (18,5)	1,7	(0,7-3,9) 0,20*
Parto cesáreo	14 (38,9)	39 (25,8)	1,8	(0,9-3,9) 0,10*
Uso de álcool <sup>§</sup>	9 (24,3)	6 (4,0)	7,8	(2,6-23,7) <0,001**
Uso de maconha	5 (13,5)	4 (2,6)	5,8	(1,5-22,7) 0,01**
Uso de cocaína e (ou) "crack"	6 (16,2)	2 (1,3)	14,5	(2,8-75,3) <0,001**
Nº de parceiros sexuais ≥ 2 <sup>†</sup>	12 (34,3)	31 (20,8)	2,0	(0,9-4,4) 0,09*
História de DST	8 (21,6)	6 (4,0)	6,7	(2,2-20,8) 0,001**
Coito anal	7 (20,0)	10 (6,7)	3,5	(1,2-10,0) 0,02**
Prostituição	0 0	3 (2,2)	1,2	(1,2-1,3) 1,000**
Uso irregular de preservativo	32 (91,4)	128 (94,1)	0,7	(0,2-2,7) 0,60**
Anti-HIV	10 (27,03)	1 (0,7)	56,0	(6,9-454,9) <0,001**
Anti-HBc	12 (36,4)	6 (7,6)	7,0	(2,3-20,8) <0,001*
HBsAg	1 (2,7)	1 (0,7)	4,2	(0,3-69,0) 0,30**
VDRL	2 (5,4)	0 0	5,3	(4,0-7,2) 0,04**

\* teste Qui-quadrado \*\* teste exato de Fisher ‡Intervalo de confiança de 95%

§ As três categorias de uso (leve, moderado e intenso) foram agrupadas em apenas uma.

† nos últimos 36 meses

DST, Doença sexualmente transmissível.

Na Tabela 18, podem ser observadas as variáveis relativas à parceria sexual que foram positivamente associadas à infecção pelo VHC (parceiro com história de hepatite, usuário de drogas não-injetáveis, abuso de bebida alcoólica, heterossexual promíscuo, infecção por HIV e com antecedente de prisão) e aquelas que foram relacionadas com maior risco de contaminação da mulher, mas sem atingir significância estatística (parceiro usuário de drogas injetáveis e com história de DST). Ter tido ou não parceiro com história de transfusão foi indiferente para a presença da infecção pelo VHC.

**Tabela 18** Análise univariada da parceria sexual das mulheres estudadas associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), após a exclusão das variáveis relativas à exposição parenteral clássica

Parceria sexual	RIBA positivo N=37 n (%)	anti-VHC negativo (grupo controle) N=152 n (%)	“Odds ratio” (IC 95%) ‡	p-valor
Antecedente de transfusão	0	1 (0,7)	1,3 (1,2-1,3)	1,000**
História de hepatite	3 (8,1)	2 (1,3)	6,6 (1,1-41,2)	0,04**
Usuário de drogas injetáveis	2 (5,4)	1 (0,7)	8,6 (0,8-97,9)	0,09**
Usuário de drogas não-injetáveis	11 (29,7)	18 (11,8)	3,2 (1,3-7,4)	0,007*
Abuso de bebida alcoólica	13 (35,1)	29 (19,1)	2,3 (1,1-5,1)	0,04*
Heterossexual promíscuo †	11 (29,7)	9 (5,9)	6,7 (2,5-17,8)	<0,001**
História de DST	2 (5,4)	2 (1,3)	4,3 (0,6-31,5)	0,15**
HIV positivo	4 (10,8)	0 0	5,6 (4,1-7,6)	0,001**
Antecedente de prisão	4 (10,8)	3 (2,0)	6,0 (1,3-28,2)	0,03**

\* teste Qui-quadrado \*\* teste exato de Fisher ‡ Intervalo de confiança de 95%

DST, Doença sexualmente transmissível.

† Parceiros com múltipla parceria heterossexual.

#### 4.7. Recém-nascidos das mulheres com RIBA positivo e das participantes do grupo-controle

Entre as mães com RIBA positivo e as do grupo controle não foram observadas diferenças quanto à procura por atendimento pré-natal ( $p=0,20$ ).

As crianças de mães com RIBA positivo não se distinguiram das de mães do grupo controle no que se refere ao tipo de parto, sexo, diagnóstico segundo a idade gestacional e diagnóstico quanto ao peso (Tabela 19).

**Tabela 19** Estudo das variáveis pesquisadas nos recém-nascidos de mães com RIBA positivo e de mães do grupo controle

Variável	Mãe		p-valor
	RIBA positivo N=54 n (%)	Grupo controle N=162 n (%)	
<b>Tipo de parto</b>			0,20*
Cesáreo	25 (46,3)	55 (34,0)	
Vaginal	29 (53,7)	107 (66,0)	
<b>Sexo</b>			0,33*
Masculino	24 (44,4)	85 (52,5)	
Feminino	30 (55,6)	77 (47,5)	
<b>Diagnóstico para idade gestacional</b>			0,70**
De termo	47 (87,0)	134 (82,9)	
Pré-termo	5 (9,3)	16 (9,8)	
Pós-termo	2 (3,7)	12 (7,3)	
<b>Diagnóstico segundo peso</b>			0,08*
Adequado	48 (88,8)	124 (76,4)	
Acima	1 (1,9)	20 (12,2)	
Abaixo	5 (9,3)	18 (11,4)	

\* Teste Qui-quadrado \*\* Teste exato de Fisher.

#### 4.8. Análises multivariadas dos fatores de risco associados à positividade do RIBA

Entre as variáveis selecionadas pela análise univariada como associadas à infecção pelo VHC, cinco permaneceram significantes quando foi aplicado o primeiro modelo de regressão múltipla (Tabela 20): o uso de bebidas alcoólicas (variável que teve as categorias uso leve, moderado e intenso agrupadas em apenas uma), história de DST, anti-HBc positivo, transfusão de sangue e raça (negra).

As variáveis uso de drogas injetáveis, antecedente de prisão e VDRL positivo foram excluídas da análise multivariada, pois no grupo controle não havia mulheres com esses fatores de risco, impossibilitando a validação do modelo.

**Tabela 20** Fatores de risco associados à positividade do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3), utilizando-se a análise multivariada (n=110)

Fator de risco	Análise multivariada por regressão logística		
	Coefficiente estimado	p-valor da estimativa	“Odds ratio” (IC 95%)*
Uso de bebida alcoólica	2,899	0,02	18,2 (1,7-191,3)
História de DST	2,496	0,01	12,1 (2,4-62,7)
anti-HBc positivo	2,411	<0,001	11,1 (3,1-40,6)
Transfusão de sangue	1,563	0,02	4,8 (1,3-17,0)
Raça negra	1,433	0,008	4,2 (1,5-12,1)

\* Intervalo de confiança de 95%.  
DST, Doença sexualmente transmissível

Um segundo modelo de regressão múltipla foi executado, após a exclusão das variáveis relativas à exposição parenteral clássica (transusão de sangue e uso de drogas injetáveis), e quatro variáveis foram determinantes da infecção pelo VHC: parceiro com história de hepatite, parceiro com parceria heterossexual múltipla, anti-HBc positivo e história de DST (Tabela 21).

**Tabela 21** Fatores de risco associados à positividade do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3) entre mulheres sem exposição parenteral clássica, utilizando-se a análise multivariada (n=91)

Fator de risco	Análise multivariada por regressão logística		
	Coefficiente estimado	p-valor da estimativa	“Odds ratio” (IC 95%)*
Parceiro com história de hepatite †	2,879	0,03	17,8 (1,4-226,6)
Parceiro heterossexual promíscuo §	2,780	<0,001	16,1 (3,3-79,7)
anti-HBc positivo	2,433	<0,001	11,4 (2,8-46,4)
História de DST	2,277	0,01	9,8 (1,7-54,7)

\*Intervalo de confiança de 95%.

DST, Doença sexualmente transmissível.

† Antecedente de hepatite viral independentemente do tipo.

§ Parceiros com múltipla parceria heterossexual.

#### 4.9. Análise multivariada das variáveis associadas à positividade da PCR

Para executar a análise multivariada das características associadas à presença do RNA-VHC, inicialmente era necessário ter todas as possíveis combinações (interações) entre as variáveis c100-3, c33c, c22-3 e NS5 encontradas nos resultados do RIBA, com duas ou mais bandas de antígenos. Assim sendo, foram criadas dez ‘novas variáveis’ que

participaram do modelo juntamente com as outras variáveis estudadas e constam da Tabela 22. Observa-se, nesta tabela, que as variáveis que estimaram a presença do RNA-VHC foram as interações c100-3 – c33c e c22-3 – c33c.

Embora o p-valor da interação c22-3 – c33c seja 0,06 e o intervalo de confiança da “odds” contenha o valor 1, aceitou-se a variável c22-3 – c33c como preditora da presença do RNA-VHC, uma vez que 0,06 foi considerado significativo, apesar de levemente, e o intervalo de confiança apresenta-se com grande assimetria à direita.

Com a presença da interação c22-3 – c33c no modelo, os critérios de bondade-de-ajuste ainda eram satisfeitos.

Por não terem atingido o nível de significância na análise univariada, não participaram do modelo as seguintes variáveis: transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis, uso de maconha, uso de cocaína e (ou) “crack”, anti-HIV, VDRL e parceiro sexual com HIV positivo, heterossexual promíscuo, politransfundido, com história de hepatite e usuário de drogas injetáveis.

**Tabela 22** Variáveis estudadas na determinação da presença do RNA-VHC, segundo análise multivariada (n=52)

Variável	RT-PCR		Análise multivariada por regressão logística		
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Coefficiente estimado	p-valor da estimativa	“Odds ratio” (IC 95%) *
c100-3 – c33c	27 (81,8)	4 (23,5)	1,988	0,01	7,3 (1,6-33,3)
c22-3 – c33c	32 (97,0)	13 (65,0)	1,796	0,06	6,0 (0,9-39,6)
c100-3 – c22-3	26 (78,8)	4 (22,2)	—	—	—
c100-3 – NS5	12 (37,5)	1 (6,3)	—	—	—
c22-3 – NS5	11 (34,4)	3 (17,7)	—	—	—
c33c – NS5	12 (37,5)	3 (18,8)	—	—	—
c100-3 – c22-3 – c33c	26 (78,8)	4 (26,7)	—	—	—
c100-3 – c33c – NS5	12 (37,5)	1 (8,3)	—	—	—
c22-3 – c33c – NS5	11 (34,4)	3 (20,0)	—	—	—
c100-3 – c22-3 – c33c – NS5	11 (34,4)	1 (9,1)	—	—	—
Raça negraíde	23 (65,8)	13 (36,1)	—	—	—
Nº filhos vivos: $\geq 3$	20 (60,6)	16 (42,1)	—	—	—
Nº de gestações : $\geq 4$	24 (44,4)	4 (12,1)	—	—	—
Uso de bebidas alcoólicas	7 (20,6)	4 (10,5)	—	—	—
Anti-HBc	12 (36,4)	6 (23,1)	—	—	—
ALT alterada	19 (54,3)	3 (12,5)	—	—	—
<b>Parceria sexual</b>					
-Antecedente de prisão	6 (17,6)	1 (2,6)	—	—	—
-Usuário de drogas não- injetáveis	14 (41,2)	10 (26,3)	—	—	—
Abuso de bebidas alcoólicas	14 (41,2)	8 (21,1)	—	—	—

\* Intervalo de confiança de 95%

(—) as variáveis que não foram selecionadas para compor o modelo final.

#### **4.10. Caracterização dos pares mãe-filho participantes do estudo sobre transmissão vertical do VHC**

Das 75 mães com anti-VHC-EIA positivo que retornaram, 14 (11 mães com RIBA positivo, uma mãe com RIBA indeterminado e duas mães com RIBA negativo) não trouxeram seus filhos para a coleta de sangue. Entre estes, dois lactentes foram a óbito, antes do retorno materno em virtude de sépsis, um com três meses de idade e outro com 45 dias de vida. Uma criança, filha de usuária de drogas injetáveis com HIV positivo, estava sob a guarda do juizado de menores, não tendo sido possível obter autorização judicial para o seu seguimento. Quanto às outras mães (11), cinco delas contaminadas pelo HIV, não concordaram em trazer os filhos, a despeito dos esclarecimentos sobre a importância do acompanhamento.

Assim, resultaram 61 pares mãe-filho: 36 mães com RIBA positivo, sendo 30 delas com RNA-VHC positivo, 11 com RIBA indeterminado, sendo uma com RNA-VHC positivo, e 14 com RIBA negativo. Estes pares tiveram o sangue coletado no período entre o 2º e o 18º mês após o parto.

Dentre essas 61 mães, 7 tinham HIV positivo e eram assintomáticas, categoria clínica A, segundo a classificação revisada do CDC de 1993 (CDC, 1993). Três das 7 (43%) mães co-infectadas apresentaram ALT alterada, enquanto nas mães sem co-infecção, os níveis anormais de ALT estavam presentes em 16 com RIBA positivo (55%) e em uma com RIBA indeterminado (9%).

Durante os 54 meses de duração do projeto, foi possível acompanhar outros 11 partos e os respectivos recém-nascidos de nove das participantes. Destas mulheres, duas tiveram mais dois filhos e as outras sete, mais um. Todas as 11 crianças eram filhas de mulheres com viremia, sendo 9 de mães com RIBA positivo e as outras duas, de RIBA

indeterminado.

Portanto, o total de partos acompanhados foi 72, sendo 45 de mulheres com RIBA positivo (39 com RNA-VHC positivo), 13 com RIBA indeterminado (3 com RNA-VHC positivo) e 14 com RIBA negativo (todas com RNA-VHC negativo).

A Tabela 23 mostra o perfil das crianças, filhas das mulheres com anti-VHC-EIA positivo e participantes do estudo sobre transmissão vertical do VHC, categorizadas segundo os resultados do RIBA materno. Verifica-se que a proporção de crianças nascidas de parto vaginal (65,3%) é semelhante ( $p=0,67$ ) à da amostra global do estudo (69,4%). A taxa de partos cesáreos entre mulheres com RIBA positivo foi superior à das mulheres com RIBA negativo e indeterminado.

**Tabela 23** Perfil das 72 crianças participantes do estudo sobre transmissão vertical do VHC

Variáveis	Crianças segundo o RIBA materno (N)			
	Positivo (45) n (%)	Indeterm.(13) n (%)	Negativo (14) n (%)	Total (72) n (%)
Tipo de parto				
Vaginal	24 (53,3)	12 (92,3)	11 (78,6)	47 (65,3)
Cesáreo	21 (46,7)	1 (7,7)	3 (21,4)	25 (34,7)
Sexo da criança				
Masculino	21 (46,7)	5 (38,5)	8 (57,1)	34 (47,2)
Feminino	24 (53,3)	8 (61,5)	6 (42,9)	38 (52,8)
Prematuridade*	5 (11,1)	0	0	5 (6,9)
Abaixo do peso	2 (4,4)	1 (7,7)	0	3 (4,2)
Filhos de mães com RNA-VHC	39 (86,7)	3 (23,1)	0	42 (58,3)
Filhos de mães com co-infecção VHC-HIV	9 (20,0)	0	0	9 (12,5)
Filhos de mães com ALT alterada	23 (51,0)	3 (23,0)	0	26 (36,0)
Aleitamento materno**	27 (60,0)	10 (77,0)	11 (78,6)	48 (66,7)

\*Prematuridade ou pré-termo= idade gestacional < 37 semanas.

\*\* 31 crianças nascidas de mães com RNA-VHC positivo tiveram aleitamento materno.

Neste grupo de participantes da 2ª parte deste trabalho, manteve-se a proporção de crianças do sexo feminino e masculino em relação ao total de recém-nascidos da primeira parte deste trabalho. A prematuridade (11,1 %) foi observada apenas entre crianças de mães com RIBA positivo, e as crianças com baixo peso para a idade gestacional eram filhas das mulheres com RIBA positivo (4,4%) e indeterminado (7,7%).

Do total das crianças acompanhadas, 42 (58,3%) nasceram de mães com RNA-VHC positivo. Nove crianças eram filhas das sete mulheres com co-infecção VHC-HIV e oito tinham mães com RT-PCR positiva. Do total das crianças, 26 (36,1%) tinham mães com

níveis alterados de ALT. Quarenta e oito crianças (66,7%) foram amamentadas com leite materno, e dentre estas, 31 (73,8%) eram filhas de mulheres com RNA-VHC positivo. As mães dos 72 lactentes acompanhados no estudo não eram portadoras do HBsAg.

Durante o seguimento, as crianças não apresentaram sintomas que revelassem comprometimento hepático, não tiveram transfusão de hemoderivados e não foram submetidas a cirurgias.

No período entre o 2º e 18º mês de vida, coletou-se, no mínimo, uma amostra de sangue de cada um desses 72 lactentes para pesquisar os anticorpos anti-VHC, o RNA viral e os níveis de ALT. Na Tabela 24, observa-se a distribuição da idade dessas crianças por ocasião da coleta das amostras, categorizada em períodos, e os respectivos resultados do RIBA. Quando houve mais de uma coleta, o período relacionado na tabela corresponde ao da primeira amostra coletada. Entre os lactentes de mães com RIBA positivo, nota-se a presença de anticorpos apenas nos soros coletados até o 6º mês de vida. Entre as crianças de mães com RIBA indeterminado, apenas uma (7,7%) manteve o padrão materno no sangue coletado até o terceiro mês de vida.

*Discussão  
dos  
Resultados*

**Tabela 24** Idade das crianças, categorizada em períodos, quando se realizou a coleta de sangue e os respectivos resultados do teste imunoblot recombinante de terceira geração (RIBA-3), segundo o modelo materno deste teste

Período da coleta (em meses de idade)	Mãe						Total n
	RIBA positivo		RIBA indeterminado		RIBA negativo		
	Crianças n	Criança com RIBA positivo	Crianças n	Criança com RIBA indeterminado	Crianças n	Criança com RIBA negativo	
2-3	8	7	3	1	6	6	17
4-6	6	3	3	0	0	0	9
7-9	6	0	5	0	2	2	13
10-12	8	0	0	0	3	3	11
13-15	4	0	0	0	1	1	5
16-18	13	0	2	0	2	2	17
Total	45		13		14		72

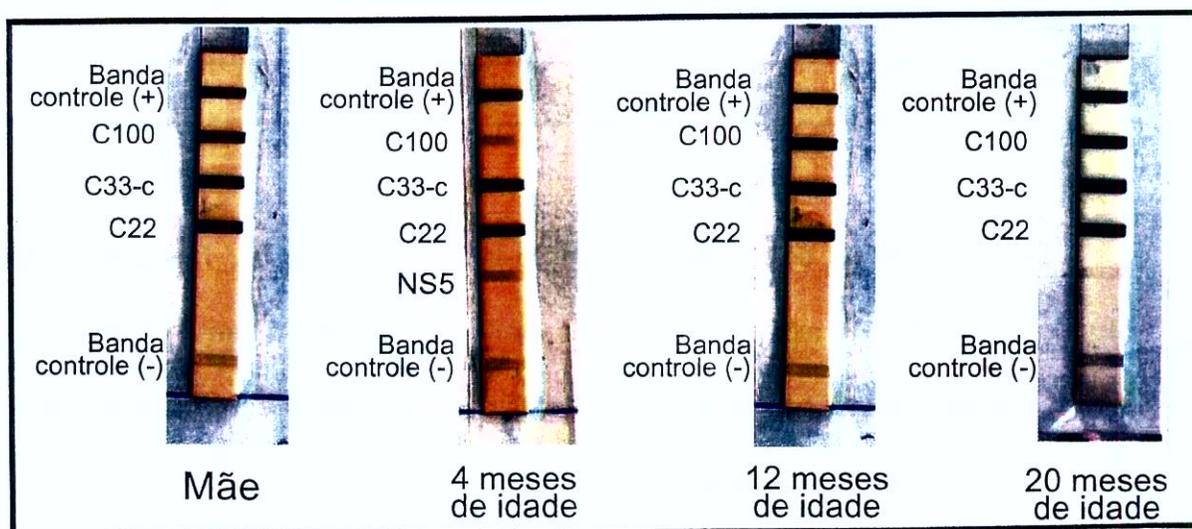
Dos nove filhos das mulheres com co-infecção VHC-HIV, 7 tiveram o sangue coletado entre 12º e 18º mês e apresentaram sorologia anti-VHC e anti-HIV negativas, e 2 tiveram o sangue coletado entre o 2º e o 3º mês de vida, com padrões de positividade aos vírus VHC e HIV iguais aos maternos.

#### 4.11. Contaminação do lactente pelo VHC

A pesquisa do RNA-VHC, realizada nos soros das 72 crianças, foi positiva em apenas uma das crianças nos dois testes realizados na amostra coletada aos quatro meses de vida. Neste lactente, esta foi a primeira amostra de sangue coletada com os cuidados exigidos para a realização de análise molecular. Novas amostras foram obtidas para a repetição deste exame, aos 12 e aos 18 meses de vida. A pesquisa do RNA viral nestas

duas últimas amostras foi negativa.

Os testes sorológicos anti-VHC foram executados em alíquotas das amostras obtidas para a PCR (4, 12 e 18 meses). Na Figura 3, podem ser observadas cópias das fitas com as bandas de antígenos positivos, correspondentes ao resultado do RIBA-3 materno e aos três testes realizados na criança. O modelo do RIBA-3 da criança, que no sangue do cordão foi idêntico ao materno, apresentou duas diferenças na amostra coletada no quarto mês de vida. A primeira foi a diminuição da reatividade da banda c100-3 de 4+ para 1+, e a segunda foi o aparecimento de uma quarta banda, a NS5, com intensidade de 1+. A partir dos 12 meses, o modelo encontrado na criança voltou a ser igual ao materno.

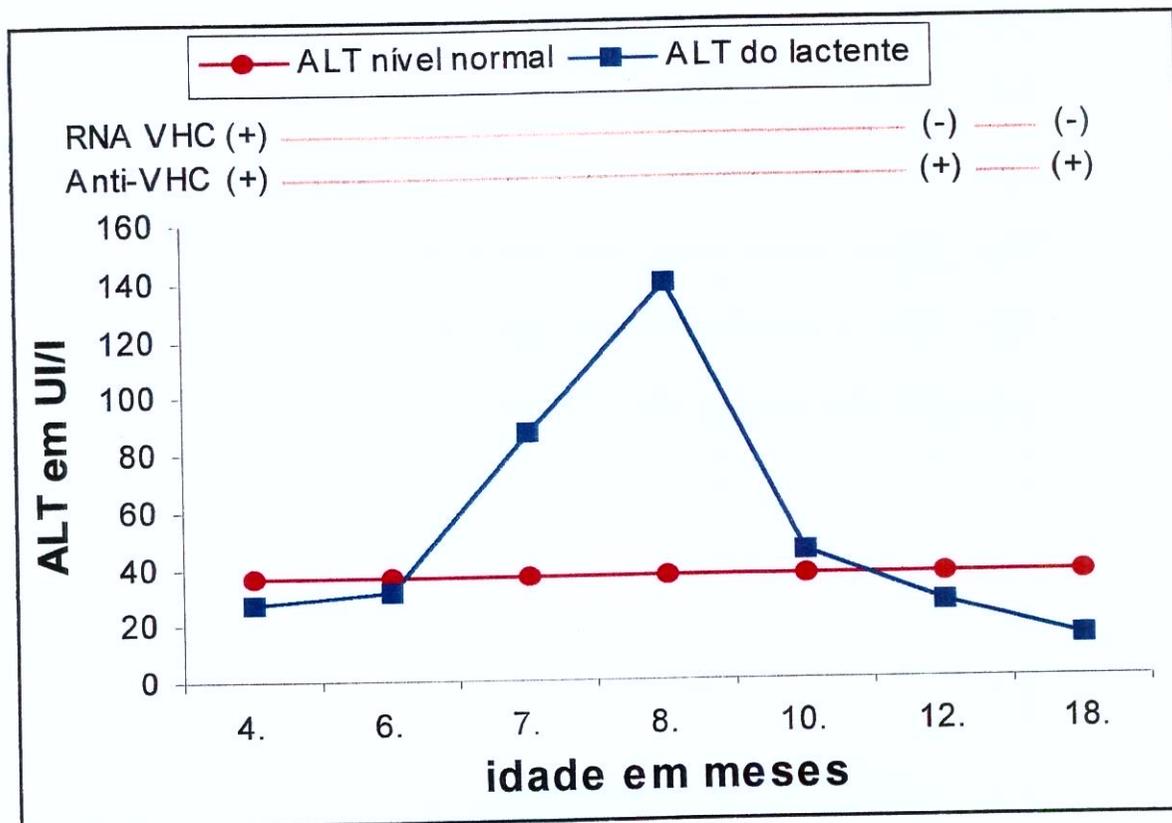


**Figura 3** Resultados dos testes RIBA-3 realizados no soro da criança contaminada, em três idades diferentes, comparando-os com o resultado materno

Os resultados da detecção dos níveis de ALT no lactente infectado estão presentes na Figura 4, juntamente com o RNA viral e os anticorpos anti-VHC-RIBA. O nível de ALT apresenta-se alterado entre 7 e 11 meses de idade, normalizando-se a partir de então.

Quando o lactente, clinicamente assintomático, apresentou pela primeira vez, aos

sete meses, nível de ALT alterado, foram realizados testes sorológicos para detecção do HBsAg, dos anticorpos da classe IgM contra o vírus da hepatite A, o citomegalovirus e o *Epstein-Barr* e contra o “core” do VHB (anti-HBc). Estes testes resultaram negativos.



**Figura 4** Níveis de alanina aminotransferase (ALT) na criança infectada pelo VHC, o RNA-VHC e os anticorpos anti-VHC-RIBA

Segundo os dados obtidos, a criança atende aos dois critérios que, individualmente, diagnosticam a transmissão vertical do VHC, ou seja, presença do RNA viral no soro a partir do segundo mês de vida e a permanência dos anticorpos anti-VHC até os 18 meses de idade. Esta criança nasceu de parto vaginal, capurro de 40 semanas e peso adequado à idade gestacional, recebeu aleitamento materno até os 18 meses de vida e sempre apresentou exame físico sem anormalidades.

A mãe da criança infectada tem outro filho, com 10 anos de idade e com anti-VHC negativo. Ter sido casada com usuário de drogas não-injetáveis foi o único fator de risco informado; não é co-infectada pelo HIV, teve infecção pregressa pelo VHB (anti-HBc e anti-HBs positivos) e apresentou níveis normais de ALT em várias amostras coletadas. O atual companheiro e pai da criança infectada tem anti-VHC negativo.

Considerando os resultados apresentados, este estudo encontrou apenas uma criança infectada, entre 42 com potencial de contaminação, por serem filhas de mães com RNA-VHC positivo. Assim, a taxa de transmissão vertical do VHC encontrada neste estudo é de 2,4% (IC 95%: 2,2% - 7,0%). Considerando apenas as crianças filhas de mulheres não co-infectadas pelo HIV (33), esta taxa é de 3,0% (IC 95%: 2,8% - 8,8%).

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

---

Na primeira parte deste estudo, abordou-se a investigação soroepidemiológica da infecção pelo VHC e os prováveis fatores de risco, entre parturientes atendidas no Hospital da PUC-Campinas, no período de janeiro de 1994 a julho de 1998; a segunda parte avaliou a transmissão vertical do VHC.

As informações foram obtidas a partir de entrevistas realizadas por três assistentes sociais, profissionais experientes que, além do treinamento específico recebido do pesquisador principal, possuíam, graças à sua profissão, a habilidade de adaptar-se com facilidade às diferentes situações e aos diferentes níveis socioculturais dos indivíduos. Adiciona-se a esta vantagem, o fato de duas das entrevistadoras pertencerem ao quadro de funcionários do serviço de obstetrícia, com anos de experiência no setor. Estes fatores, provavelmente, foram os responsáveis pela pequena taxa de recusa (1%) e pela minimização do constrangimento das parturientes, dando maior credibilidade aos dados obtidos durante a entrevista. Apesar disso, deve ter sido impossível evitar as respostas consideradas socialmente desejáveis, principalmente por parte das mulheres mais aptas a elaborar respostas.

Durante o período da pesquisa, foram estudados apenas 54,3% do total de parturientes internadas devido ao curto período de internação no serviço de obstetrícia do hospital (máximo de 48 horas), que reduzia o tempo para a entrevista. Essa escassez de tempo foi consequência, em particular, do predomínio de partos normais – 70% do total, situação que embora não atenda plenamente ao preconizado pela Organização Mundial de Saúde, é significativamente melhor que as médias de Campinas – 44% (MARIOTONI &

BARROS FILHO, 1997), e do Estado de São Paulo – 50,2% (BRASIL. Ministério da Saúde, 1998).

O tamanho da amostra deste estudo prospectivo (6.995 mulheres), acompanha o de publicações existentes, que exibem uma ampla variabilidade no número de participantes, de 648 a 25.654 gestantes (REINUS *et al.*, 1992; RESTI *et al.*, 1998).

A distribuição das parturientes deste estudo, segundo as diferentes faixas etárias, acompanhou a do município de Campinas, com exceção da faixa maior que 35 anos que congregou menos mulheres (6,2% *versus* 8,3%) (MARIOTONI & BARROS FILHO, 1997). Confirmando o perfil do município, esta pesquisa também encontrou 2% das parturientes com 15 anos ou menos. Este fato carrega alguns significados preocupantes, como a maior probabilidade de gestação de alto risco, a maior frequência de recém-nascido de baixo peso e (ou) pré-termo e, particularmente, a constatação do início precoce da atividade sexual, com 40% das mulheres tendo sua primeira relação sexual até os 15 anos de idade, como detectado nesta casuística. Ao analisar a média de idade das participantes, 24,4 anos (variando de 13 a 49), observou-se que foi semelhante à que constam em outro estudo nacional sobre o assunto, 25 anos (entre 12 e 58) (MARTINS *et al.*, 1995a) e em uma publicação americana 23,4 anos  $\pm$  5,2 (BOHMAN *et al.*, 1992). Todavia, foi mais baixa que as médias (entre 28 e 30 anos) dos estudos europeus (PURO *et al.*, 1992; SALLERAS *et al.*, 1997; SILVERMAN *et al.*, 1993; MARRANCONI *et al.*, 1994; MARCELLIN *et al.*, 1993; SABATINO *et al.*, 1996).

Apesar do predomínio da raça caucasóide encontrado entre as mulheres desta amostra (54,5%), sua porcentagem ficou abaixo da encontrada na Região Sudeste (65,4%), segundo dados do IBGE, (1998)<sup>3</sup>.

A média de escolaridade do grupo pesquisado (5,5 anos  $\pm$  2,6) acompanhou a da Região Sudeste (6 anos).

A renda média familiar, de 3,3 salários mínimos, informada pelas participantes deixam-nas situadas no segundo quinto mais pobre da população brasileira. E, para exemplificar a marginalização destas mulheres no seu dia-a-dia, um quarto delas não tinha informações sobre a renda da sua família. Metade dos companheiros não tinha vínculo com a Previdência Social, participando da economia informal, situação semelhante à da média da Região Sudeste.

Do total das parturientes, 63% eram dependentes da renda de seus companheiros. Essa subordinação financeira pode ocasionar constante troca de companheiro, seja por abandono ou troca voluntária. O fato de um terço das mulheres ter informado mais de um parceiro sexual nos últimos 36 meses é um indício dessa instabilidade, levando a pensar nas profundas implicações que essa alta dependência causa na vida dessas mulheres, favorecendo a auto-exposição aos riscos provenientes dessas trocas.

O comportamento sexual das mulheres em idade fértil (15 a 49 anos) tem sido inadequadamente estudado, sendo necessário conhecer o quanto este pode expor a mulher aos riscos das doenças transmitidas pelas vias sexual e (ou) sangüínea e a conseqüente repercussão sobre uma provável gestação. Além disso, são raros os estudos que abordam o

---

<sup>3</sup> Salvo especificações, os dados sociodemográficos deste estudo foram comparados com os Indicadores Sociais Mínimos obtidos pela Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios.

comportamento sexual dos parceiros e o nível de conhecimento dessas mulheres sobre as práticas de risco desses homens.

As informações mais citadas sobre os parceiros (atuais ou do passado) foram aquelas relacionadas com o hábito de uso de drogas lícitas e ilícitas e, com menor frequência, sobre o comportamento sexual, em particular a promiscuidade. Provavelmente porque grande parte dessas mulheres desconhece efetivamente quais são as práticas sexuais de risco e suas vinculações com a transmissão de doenças para si e para seus filhos, como também ignoram se seus parceiros as praticam ou não. Portanto, não percebem os riscos a que se expõem diariamente.

Reforçando essas observações, existem os dados fornecidos pela maioria das participantes (60%) que, apesar de conhecerem preservativo, informaram relacionamentos sexuais com parceiros eventuais sempre sem a sua utilização. Mesmo com parceiros fixos, em 50% das vezes o seu uso não acontecia ou era esporádico (44%). Considerando-se que a contracepção, entre as mulheres mais pobres, realiza-se por meio de pílula anticoncepcional com maior frequência (80%) do que entre as mulheres com melhores condições socioeconômicas (60%) (IBGE, 1998), o uso do preservativo deixa de ter a única função conhecida por elas, o controle da natalidade.

Mesmo entre as mulheres que têm a percepção do risco a que estão expostas, ainda pode existir a impossibilidade e (ou) incapacidade de negociar o uso de preservativo com seus parceiros.

De modo geral, as exposições dessas mulheres a parceiros de risco e a situações de risco são agravadas pela participação das drogas lícitas e ilícitas nas suas vidas. Estas

teriam o papel de cofatores nestas exposições, com uma dinâmica que vem sendo exaustivamente estudada e suscitando inúmeros questionamentos.

A taxa de uso de álcool encontrada (4%) está muito aquém das observadas entre mulheres americanas (15%) (CDC, 1997a; EBRAHIM *et al.*, 1998). É muito provável que as informações fornecidas pelas participantes deste estudo sobre o consumo de bebidas alcoólicas tenham sido subestimadas, com uma auto-exclusão daquelas que bebem menos. Questiona-se se aquelas parturientes, que responderam positivamente à questão sobre consumo de bebidas alcoólicas, não seriam as que de fato estariam mais relacionadas com o seu uso intenso, pois, entre as mulheres de baixo nível socioeconômico, existe uma taxa maior de consumo intenso de bebidas alcoólicas quando comparada com aquelas de nível mais alto (STEIN & CYR, 1997).

O uso de bebidas alcoólicas e o de drogas ilícitas freqüentemente coexistem. É comum o álcool ser usado tanto para potencializar o efeito de outras drogas, como para prevenir ou atenuar a síndrome de abstinência destas drogas. Neste estudo, entre as usuárias de cocaína e (ou) “crack”, 25% utilizavam bebida alcoólica, porcentual bem acima da média da casuística global (4%), e entre as consumidoras de álcool, 6% também utilizavam cocaína e (ou) “crack”, consumo bem superior ao do total das parturientes (1,3%).

Dentre as usuárias de maconha, 20% informaram o consumo de álcool, taxa bem maior que a do total da amostra (4%). Do mesmo modo, a taxa de usuárias de maconha entre as consumidoras de álcool (12%) também foi superior à do total das mulheres (2,5%). O uso de bebidas alcoólicas entre usuárias de drogas injetáveis foi de 30% e o contrário foi 4%, acima da taxa de usuárias de drogas injetáveis no total de participantes (0,5%).

Quanto ao consumo de maconha, a mais popular das drogas ilícitas, aquelas que responderam afirmativamente eram, provavelmente, consumidoras assíduas, uma vez que a resposta solicitada era qualitativa, sem especificar o período. A taxa resultante foi de 2,5%, não tão distante dos dados americanos (4%) sobre as usuárias freqüentes (DAY, COTTREAU, RICHARDSON, 1993). No que se refere ao consumo de cocaína e (ou) “crack”, o dado encontrado nesta pesquisa foi de 1,3%, próximo aos 2% encontrados por DAY *et al.* (1993).

O consumo de cocaína entre as usuárias de maconha foi de 36% e o de maconha entre os usuários de cocaína foi de 87%.

Entre as usuárias de drogas injetáveis, também existia o consumo, pela via inalatória, de cocaína e (ou) “crack” (57%), além de maconha (86%). O percentual de uso de droga parenteral foi de 18% entre as consumidoras de maconha e de 27% entre as usuárias de cocaína e (ou) “crack”.

As usuárias de drogas ilícitas têm maiores probabilidades de se envolver em atividades ilegais, de se expor a populações de alta prevalência para DST, inclusive AIDS, de ter parceiros sexuais que também usem drogas e de ter relacionamentos sexuais sem proteção para financiar a droga. Esta corrente freqüentemente culmina com uma DST ou com gravidez e, mais raramente, com prisão. Usuárias de drogas ilícitas têm maior probabilidade de estar engajadas na prostituição do que as usuárias de bebidas alcoólicas (STEIN & CYR, 1997).

Do total da amostra, 2,2% estavam envolvidas em prostituição, mas a taxa foi de 16% entre as usuárias de maconha, de 23% entre usuárias de cocaína e (ou) “crack” e de 10% entre as consumidoras de bebidas alcoólicas.

As mulheres que informaram o uso de bebida alcoólica, maconha e drogas injetáveis, tiveram menos assistência pré-natal,  $p=0,002$ ,  $p=0,05$  e  $p=0,03$  respectivamente. Além disso, um número menor de consultas ( $\leq 3$ ) no pré-natal foi encontrado entre as usuárias de maconha ( $p=0,01$ ), do mesmo modo que a cocaína ( $p=0,002$ ). Estes dados são coerentes com os da literatura (DAY *et al.*, 1993; STEIN & CYR, 1997).

Analisando a amostra total, a proporção de mulheres que fizeram pré-natal (95%) foi superior à média nacional (86%), e a das que compareceram a mais de 7 consultas – 38% – foi bem superior aos dados do Sistema Único de Saúde, que é de 8%. (BRASIL. Ministério da Saúde, 1998).

O número médio de gestações das mulheres desta amostra,  $2,5 \pm 1,7$ , acompanha os dados nacionais (3 gestações) para mulheres com nível de instrução semelhante. A taxa de mulheres que informaram aborto, independentemente do número, foi de 19%.

Os recém-nascidos deste estudo apresentaram algumas particularidades, tais como: 8,5% de crianças pré-termo e 9,4% de baixo peso. Estas taxas estão acima das observadas no município de Campinas, 6,2% e 8,3%, respectivamente. No entanto, estes índices ainda se destacam positivamente, comparando-se com os dados de outras regiões brasileiras. (MARIOTONI & BARROS FILHO, 1997).

Os estudos existentes no Brasil sobre a soroprevalência de marcadores de infecções transmitidas pelas vias sangüínea e (ou) sexual em populações de grávidas ou parturientes apresentam, na sua grande maioria, marcadores de no máximo duas dessas infecções (CARDOSO *et al.*, 1996; AMARAL *et al.*, 1996; DUARTE *et al.*, 1996; SABINO *et al.*, 1992; OLIVEIRA *et al.*, 1993; CUNHA *et al.*, 1995).

Este estudo é o primeiro no âmbito nacional cuja amostra – 6.995 – permitiu obter a prevalência da infecção pelo VHC entre parturientes atendidas em serviço público e avaliar os fatores de risco envolvidos na sua transmissão.

Apesar de não fazer parte dos objetivos deste estudo, foi possível conhecer, pela metodologia empregada, a prevalência também das infecções pelos vírus HIV e VHB e pelo *T. pallidum* entre as participantes. Esses dados permitiram comparar a população de parturientes à de doadores de sangue.

Assim, os resultados desta pesquisa e aqueles encontrados entre os doadores de sangue do Hospital da PUC-Campinas<sup>4</sup>, no mesmo período e utilizando os mesmos testes, mostraram que as amostras se diferenciam quanto à presença dos anticorpos anti-VHC, anti-HIV e anti-HBc.

A prevalência do anti-VHC-EIA (1,5%) entre as parturientes foi significativamente superior ( $p = 0,01$ ) à encontrada entre os doadores (1,1%), e a taxa de 1,0% para o anti-HIV-EIA foi expressivamente maior que a de 0,2%, dos doadores. A taxa de 6,8% para o anti-HBc também se diferenciou significativamente ( $p = 0,02$ ) da taxa encontrada entre os doadores (5,8%).

Quanto aos resultados da pesquisa do marcador HBsAg e do VDRL, as amostras mostraram-se semelhantes. A soroprevalência do anticorpo não-treponêmico (1%) e a do HBsAg (0,5%) foram iguais nos dois grupos.

---

4 Relatório fornecido pela Divisão de Sorologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCAMP, responsável pelo processamento dos testes sorológicos entre os doadores de sangue procedentes dos municípios pertencentes aos Diretórios Regionais de Campinas, Piracicaba e São João da Boa Vista.

As diferenças nas prevalências anti-VHC, anti-HIV e anti-HBc encontradas entre as parturientes e os doadores de sangue do mesmo hospital podem ser atribuídas à composição dos dois grupos, uma vez que as grávidas representam uma população não-selecionada, enquanto os doadores o são, seja por eles próprios (auto-exclusão) seja pelas entrevistas aplicadas por profissionais do Banco de Sangue aos candidatos a doadores de sangue.

Por conseguinte, os resultados obtidos neste estudo têm grande probabilidade de fornecer uma estimativa melhor da prevalência dessas infecções na população da região assistida pelo hospital.

Neste estudo, a porcentagem de positividade do RIBA-3 entre as 100 amostras EIA-3 estudadas foi de 54%, acompanhando os resultados de estudos que utilizaram o RIBA-2 em amostras com EIA-2 ou EIA-3 positivo (MARCELLIN *et al.*, 1993, MARRANCONI *et al.*, 1994; LAM *et al.*, 1993; ROUDOT-THORAVALE *et al.*, 1993). No estudo nacional de MARTINS *et al.*(1995a), que utilizaram um teste complementar de terceira geração, o Inno-LIA III, a positividade encontrada entre as amostras reagentes ao EIA-2 foi de 54,5%, taxa igual à desta pesquisa.

No estudo de MAZZA *et al.*(1998), a concordância entre os resultados positivos do EIA-3 e do RIBA-3 foi muito alta, 94,7%, e no de KUMAR *et al.*(1997), que utilizaram o EIA-3 e o RIBA-2, foi de 84,4%. No entanto, no primeiro, um italiano, quase metade das participantes já tinham o diagnóstico de infecção anterior à gestação e, no segundo, as mulheres egípcias eram procedentes de regiões com soroprevalência anti-VHC entre 13% e 22%. Portanto, nesses dois grupos já era esperada uma positividade maior do RIBA, do que em grupos não-selecionados e (ou) procedentes de regiões com baixa prevalência. Na

Bélgica, UYTENDAELE *et al.* (1994) obtiveram com doadores de sangue um resultado semelhante (59%) ao deste estudo, empregando ambos os testes de terceira geração.

A comparação da prevalência anti-VHC entre os diversos estudos publicados foi dificultada pela variedade de metodologias, em especial a diversidade relativa aos testes sorológicos empregados, tanto nos seus princípios quanto nas gerações do imunobiológico. Poucas foram as pesquisas que utilizaram o EIA e o RIBA de terceira geração e, principalmente, em populações de grávidas e (ou) parturientes não-selecionadas. MAZZA *et al.* (1998), utilizando testes de terceira geração, SALLERAS *et al.* (1997), com o EIA-3 e com o RIBA-2 e MARTINS *et al.* (1995a) com o teste complementar de 3ª geração encontraram a taxa de prevalência anti-VHC de 0,9%, muito semelhante à deste estudo, de 0,8%.

Na maioria das pesquisas com amostras não-selecionadas de mulheres, foi empregado o EIA-2, e o RIBA-2 como teste complementar. Entre esses estudos, os que mais se aproximaram da soroprevalência (EIA) desta pesquisa, de 1,5%, foram os de ROUDOT-THORAVALL *et al.* (1993), com 1,7%; CHANG *et al.* (1996), com 1,1%; MATSUBARA *et al.* (1995), com 1,2%; SABATINO *et al.* (1996), com 1,1%; MORIYA *et al.* (1995), com 1%, por hemoaglutinação passiva; e FLOREANI *et al.* (1996) e MARTINS *et al.* (1995a), ambos com 1,7%.

Alguns estudos obtiveram, após o emprego de um teste complementar de 2ª geração, taxas de soroprevalência anti-VHC semelhantes ou igual à de 0,8%, encontrada nesta pesquisa: ROUDOT-THORAVALL *et al.* (1993) e SABATINO *et al.* (1996), 1,0%; MATSUBARA *et al.* (1995), 0,8%; FLOREANI *et al.* (1996), 1,3%; GIACCHINO *et al.* (1998) e ZANETTI *et al.* (1995), 1,2%.

Ao confrontar a taxa de positividade anti-VHC-EIA deste estudo com dados da literatura, constata-se que poucos foram os resultados inferiores: 0,7% nas pesquisas de MARRANCONI *et al.* (1994) e MANZINI *et al.* (1995). Contudo, valores mais altos foram mais freqüentes, variando de 2,5% a 15% (PIPAN *et al.*, 1996; AIZAKI *et al.*, 1996; MARCELLIN *et al.*, 1993; REINUS *et al.*, 1992; KUMAR *et al.*, 1997). Quanto à prevalência do anti-VHC após a utilização do teste complementar, existem os dados de MARCELLIN *et al.* (1993), 1,9% com uso de RIBA-2 e 1,5% com o RIBA-3; o de LA TORRE *et al.* (1998), 1,6%, e o de TANZI *et al.* (1997), 1,9%, ambos com o RIBA-3; e o de KUMAR *et al.* (1997), 13% com o RIBA-2.

A soropositividade do RIBA manteve-se estável anualmente no período de 1994 a 1997, sem tendência para crescimento ou para redução.

Quanto às características dos resultados do RIBA-3 desta pesquisa, observa-se que cerca de 75% dos positivos tiveram, no mínimo, três bandas de antígenos positivos. É provável que esta ampla reatividade se deva ao fato de os peptídeos do teste trazerem epítomos comuns à maioria dos tipos virais (UYTTENDAELE *et al.*, 1994). A banda mais freqüente no RIBA positivo foi a c33c (100%) e, no indeterminado, a c22-3 (80%). Somando os resultados positivos aos indeterminados, a banda mais comum foi a c22-3, com 65 de 69 (94,2%), a seguir a banda c33c, com 55 (79,7%), em terceiro lugar a banda c100-3, 39 (56,5%) e a banda NS5, 19 (27,5%).

A maior freqüência de positividade da banda c22-3 explica-se provavelmente, por esta proteína ser codificada por uma região genômica altamente conservada (semelhança > 90%) e comum aos inúmeros genótipos virais (OKAMOTO *et al.*, 1991; MCOMISH *et al.*, 1994). A superioridade da banda c22-3 também foi observada nos estudos de MAZZA *et*

*al.* (1998), com o RIBA-3 e FLOREANI *et al.* (1996), com o RIBA-2. O predomínio da banda c22-3 nos resultados indeterminados também foi relatado por MANZINI *et al.* (1995) e FLOREANI *et al.* (1996) e nos estudos sobre doadores de sangue de CRAXI *et al.* (1994) e de GONÇALES (1997).

Neste trabalho, a banda c33c foi significativamente mais freqüente entre as mulheres co-infectadas e, no de MAZZA *et al.* (1998), a diferença observada neste tipo de população foi uma menor prevalência da banda NS5.

Para a detecção da viremia materna, importante na avaliação do potencial de transmissão do VHC para o recém-nascido, não foi utilizada a alíquota de soro obtida na sala de parto, uma vez que a análise molecular exige cuidados diferenciados inclusive no processamento das amostras para o seu armazenamento. Assim, a pesquisa da viremia materna foi realizada empregando-se a amostra coletada no ambulatório, entre o 2º e o 18º mês do pós-parto.

Na pesquisa do RNA-VHC, empregou-se a reação em cadeia da polimerase após a transcrição reversa (RT-PCR), utilizando um sistema de PCR simplificado (reação de amplificação e transcrição reversa combinadas), comercialmente disponível e com boa sensibilidade (YOUNG *et al.*, 1993; PRATI *et al.*, 1994). O RNA-VHC esteve presente em 34 (72,3%) amostras com RIBA positivo, resultado coerente com o dos estudos que utilizaram o mesmo “kit” comercial de PCR: RESTI *et al.* (1998) encontraram uma positividade de 68,2%; GRANOVSKY *et al.* (1998), 69%; LA TORRE *et al.* (1998), 70%; FISCHLER *et al.* (1996), 72,7%; e MAZZA *et al.* (1998), 84%. O resultado de 31% encontrado por KUMAR *et al.* (1997) foi discrepante da maioria.

Entre as 15 amostras com RIBA indeterminado, o RNA-VHC foi detectado em uma (8,3%). Apenas um dos dos estudos que utilizaram o mesmo “kit” contém a

informação do resultado, que se mostrou negativo (MAZZA *et al.*, 1998). TANZI *et al.* (1997), com outro “kit” para PCR, obteve 40% de positividade nas amostras com RIBA-3 indeterminado. No estudo de MANZINI *et al.* (1995), a única amostra com RIBA-2 indeterminado e PCR reagente apresentava co-infecção pelo HIV. Nas amostras de doadores de sangue, CRAIXI *et al.* (1994) detectaram viremia em três (33%) com RIBA-3 indeterminado e GONÇALES (1997) em seis (75%) com RIBA-2 indeterminado.

A viremia foi diretamente relacionada com o número de bandas do RIBA. Assim, a positividade do RNA-VHC nas amostras com 4 bandas foi de 84,6%, com três bandas foi de 75% e com duas bandas foi de 57%. Dados similares aos obtidos por TANZI *et al.* (1997) entre grávidas e por UYTTENDAELE *et al.* (1994), entre doadores de sangue, utilizando do mesmo modo o RIBA-3.

Na análise univariada deste estudo, a presença de cada uma das bandas esteve associada à positividade da PCR. Todavia, MARTINOT-PEIGNOUX *et al.* (1992), com o RIBA-2, e MAZZA *et al.* (1998), com o RIBA-3, encontraram apenas a banda c33c associada à viremia.

A viremia foi detectada com mais freqüência quando os níveis de ALT estavam alterados (86,4%) do que quando estavam normais (43,2%). Nos estudos publicados, as taxas de mães com PCR positiva e com níveis alterados de ALT variaram desde 0% (MARCELLIN *et al.*, 1993) a valores intermediários, de 32,5% (LA TORRE *et al.*, 1998) e de 38% (ROUDOT-THORAVAL *et al.*, 1993), e níveis elevados, semelhantes aos detectados neste estudo (FISCHLER *et al.*, 1996; MATSUBARA *et al.*, 1995). Quanto às mães virêmicas e com níveis normais de ALT, a freqüência encontrada na literatura oscilou

entre 10% e 80% (MATSUBARA *et al.*, 1995; ROUDOT-THORAVALL *et al.*, 1993, POLYWKA *et al.*, 1997; FISCHLER *et al.*, 1996, SABATINO *et al.*, 1996).

Poder-se-ia questionar a possibilidade de as 16 (43,2%) mães com viremia e ALT normal serem portadoras assintomáticas do VHC (ALBERTI *et al.*, 1992; BRILLANTI *et al.*, 1993). No entanto, altas taxas de hepatite crônica foram observadas entre doadores de sangue virêmicos e assintomáticos (PRATI *et al.*, 1996; SHINDO *et al.*, 1995).

Das 47 mães com RIBA positivo e submetidas à PCR, 13 (27,7%) não apresentaram o RNA viral, o que poderia significar infecção curada, ou a presença de outro genótipo viral, ou, principalmente, viremia intermitente, em especial naquelas que tinham níveis de ALT alterados (2 casos), ou com a presença de 4 bandas no RIBA (dois casos), ou, ainda, nos casos de co-infecção VHC-HIV (5 casos).

Na pesquisa das variáveis envolvidas com a viremia, o modelo de regressão logística múltipla restringiu os fatores com maior probabilidade de serem responsáveis pela presença do VHC-RNA, permanecendo apenas as interações das variáveis c100-3 e c33c (c100-3-c33c) e das variáveis c22-3 e c33c (c22-3-c33c) como preditoras da infectividade.

A associação da interação c100-3 e c33c com a presença do RNA-VHC foi consistente com a representatividade de cada uma das bandas, pois o antígeno c33c, codificado pela região NS3 do genoma viral, presumivelmente está associado à atividade da enzima helicase, comprometida na multiplicação do VHC (HOUGHTON *et al.*, 1991), e o antígeno c100-3, derivado da região NS4, tem sido detectado com maior frequência em pacientes com doença hepática em atividade (YUKI *et al.*, 1994). A segunda interação envolvida na positividade da PCR foi entre c22-3 e c33c. Como já abordado, a ampla reatividade ao antígeno c22-3 é pelo fato de ser originado de uma região genômica (“core”)

altamente conservada, independentemente do genótipo viral. Portanto, provavelmente, foi a positividade da banda c33c que determinou a associação dessa interação com a presença do RNA viral, uma vez que a banda c22-3 foi freqüente entre as amostras com RNA-VHC positivo e negativo.

Neste estudo, segundo a análise univariada, foi possível delinear o perfil sociodemográfico das mulheres com RIBA positivo: ter mais que 19 anos de idade, particularmente 26 anos ou mais, ser da raça negra, ter três ou mais filhos e não residir com o parceiro.

A forte associação da positividade do RIBA com faixa etária mais alta também foi observada na publicação nacional de MARTINS *et al.* (1995a) e em outros estudos de mulheres atendidas em clínicas de DST (THOMAS *et al.*, 1994; THOMAS *et al.*, 1995).

A média de idade das parturientes com RIBA positivo deste estudo, 27 anos  $\pm$  4,9 (entre 18 e 42 anos), foi semelhante à do estudo americano – 26,6 anos (BOHMAN *et al.*, 1992), e ambas foram significativamente maiores do que as médias daquelas com RIBA negativo encontradas nos dois estudos: 22,4 anos e 23,3 anos, respectivamente. Essa associação pode ser explicada pela maior probabilidade de exposição dessas mulheres aos fatores de risco ao longo de suas vidas.

Embora as participantes deste estudo não diferissem quanto à renda familiar, o maior número de filhos predominou entre aquelas com RIBA positivo, o que traduz uma situação economicamente mais comprometedora, agravada pelo fato de, com maior freqüência, não residirem com o parceiro.

A associação da raça negra com a presença da infecção pelo VHC pode representar o envolvimento de fatores econômicos, em particular, a renda familiar que foi mais baixa entre as mulheres negras deste estudo ( $p=0,07$ ). O baixo nível socioeconômico, avaliado também por baixa escolaridade, pode indicar fatores não-identificados que aumentam a oportunidade de exposição (ALTER *et al.*, 90; ALTER *et al.*, 92). WEINSTOCK *et al.* (1993) observaram, entre as clientes de clínica de DST, a associação da raça negra e a positividade anti-VHC, do mesmo modo que PATIÑO-SARCINELLI *et al.* (1994), entre doadores de sangue do Rio de Janeiro.

Diversos estudos mostraram o baixo nível socioeconômico como fator de risco para a infecção pelo VHC, em pacientes com hepatite aguda (ALTER *et al.*, 1990; ALTER, 1997), com hepatite adquirida na comunidade (ALTER *et al.*, 1992; ALTER *et al.*, 1999), entre grávidas (SALLERAS *et al.*, 1997) e doadores de sangue (CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996).

Além da raça negra, as variáveis transfusão de sangue, uso de bebidas alcoólicas, antecedente de DST e anti-HBc positivo foram preditoras da positividade do RIBA.

Do total de mulheres com RIBA positivo, 11 (20,4%) tinham história de transfusão e três delas apresentavam ainda outros fatores de risco (parceiros com AIDS ou presidiário). Dado semelhante –17%– foi obtido no estudo de SALLERAS *et al.* (1997), realizado entre grávidas, no qual a variável transfusão também foi uma das determinantes de infecção pelo VHC.

O papel da transfusão de sangue poderia ser questionado, como uma variável de confundimento, na associação entre o número de gestações e a positividade RIBA,

pressupondo-se que, quanto maior o número de gestações, maior seria a probabilidade de intercorrências, tais como sangramento durante o parto, síndrome anêmica severa ou abortos que poderiam resultar em transfusão. Na análise estatística, controlando-se o efeito da transfusão, observou-se que a associação entre o número de gestações e a positividade do RIBA se manteve, afastando-se, portanto, essa hipótese.

O uso de drogas injetáveis, outro reconhecido meio de transmissão parenteral do VHC, foi informado por seis mulheres, não tendo sido determinante da positividade do RIBA. Assim, os fatores de risco classicamente associados à transmissão parenteral do VHC foram citados por apenas 17 (31,5%) das mulheres com RIBA positivo estudadas. Este dado foi diferente do encontrado por MARTINS *et al.* (1995a) (58%), assim como, o dos estudos internacionais com soroprevalência anti-VHC (EIA e (ou) RIBA) semelhantes. Nesses estudos, as taxas desses fatores de risco variaram de 43% a 64,7% (ZANETTI *et al.*, 1995; MATSUBARA *et al.*, 1995; SALLERAS *et al.*, 1997; ROUDOT-THORAVALL *et al.*, 1993; MARRANCONI *et al.*, 1994).

O uso de bebidas alcoólicas, variável associada à presença da infecção pelo VHC, poderia estar refletindo outros comportamentos, como maior exposição às práticas sexuais de risco (LEIGH, TEMPLE, TROCKI, 1994) e o uso de drogas injetáveis, não admitido pela mulher. O consumo de bebida alcoólica induz a relacionamento sexual sem critério e sem proteção, como foi constatado por um grupo de pesquisadores suecos. Nesse estudo, foi detectado um aumento no uso de preservativos nos quatro anos anteriores à pesquisa, contudo 90% dos envolvidos disseram que, diante de um contato sexual eventual, a influência do álcool era uma razão comum para a não utilização do preservativo.

(HALLHAGEN, LOWHAGEN, TOSHACH, 1998).

A forte associação entre consumo de bebidas alcoólicas e uso de drogas ilícitas, injetáveis ou não, leva o indivíduo a participar de grupos em que pode acontecer, com maior frequência e facilidade, exposição ao VHC. Nas publicações sobre hepatite C, o álcool é sempre relacionado com a piora do quadro histológico da hepatopatia viral, e a infecção viral com a piora do quadro de hepatopatia alcoólica quando a ele se superpõe (FONG *et al.*, 1994; ROSMAN *et al.*, 1993). A presença do VHC e do uso de álcool em um mesmo paciente é considerada como secundária ao seu estilo de vida ou ao uso prévio de drogas injetáveis (VERBAAN, ANDERSSON, ERIKSSON, 1993). Há poucas referências na literatura sobre o consumo de bebidas alcoólicas como fator de risco para potencializar a transmissão do VHC.

Entre as mulheres com RIBA positivo deste estudo, a frequência do anti-HBc (39%), marcador de infecção prévia pelo VHB, foi semelhante à encontrada neste tipo de população por MARRANCONI *et al.* (1994) (42%), uma das poucas publicações disponíveis. No Rio de Janeiro, EDELENYI-PINTO *et al.* (1993) pesquisaram esse marcador entre doadores de sangue com anti-VHC positivo (RIBA-2), obtendo uma prevalência de 33,3%.

Epidemiologicamente, a prevalência aumentada do anti-HBc confirma o valor preditivo deste marcador que foi utilizado, juntamente com a dosagem dos níveis de ALT, para prevenir a transmissão da hepatite NANB pós-transfusional, desde 1986 até a introdução dos testes anti-VHC (KOZIOL *et al.*, 1986).

História de DST, um indicador de comportamento sexual de alto risco, foi determinante da positividade anti-VHC nesta pesquisa. Dados semelhantes foram obtidos

por BOHMAN *et al.* (1992), entre grávidas, e por SHEV *et al.* (1995), entre doadores de sangue. THOMAS *et al.* (1995), estudando mulheres clientes de clínica de DST, e HERSHOW *et al.* (1998), mulheres de risco para infecção pelo HIV, encontraram respectivamente tricomoníase e gonorréia como preditoras da presença do VHC.

Em decorrência das três últimas variáveis discutidas, é possível supor ligações da via sexual com a transmissão do VHC. No entanto, torna-se difícil a avaliação pois a maioria dos estudos já publicados sobre os fatores de risco para infecção pelo VHC, em mulheres grávidas ou em idade fértil não abordam as práticas sexuais de risco e, os que o fazem, restringem-se a uma população com antecedente de hepatite ou usuária de drogas injetáveis (MARRANCONI *et al.*, 1994; SALLERAS *et al.*, 1997; MATSUBARA *et al.*, 1995; ZANETTI *et al.*, 1995).

Considerando as 13 mulheres com RIBA positivo (24%), que informaram ter ou ter tido parceiros de risco como prováveis fontes de exposição ao VHC, e as sete mulheres co-infectadas pelo HIV, que informaram parceria sexual múltipla, a participação da via sexual na disseminação do VHC pode ser sugerida para 20 mulheres (37%).

A julgar pela associação entre o consumo de drogas ilícitas e práticas sexuais de risco, pode-se inferir que a exposição de quatro mulheres deste estudo, usuárias de drogas ilícitas não-injetáveis, sem outro fator informado, possa ter acontecido pela via sexual, totalizando assim 24 (44,4%) mulheres com potencial de contaminação pela via sexual.

Nos EUA, ALTER *et al.* (1999), em um estudo sobre a prevalência nacional da infecção pelo VHC, informaram que o uso de drogas ilícitas e comportamento sexual de alto risco são os fatores responsáveis pela maioria dos casos de infecção.

O grupo de 7 mulheres com RIBA positivo e com fatores de risco múltiplos e variados forneceu dados (história de abortos, ingestão de bebidas alcoólicas, prática de coito anal, parceria sexual múltipla nos últimos 36 meses, sífilis secundária) que poderiam aumentar a importância da via sexual na transmissão do VHC.

Quando um novo modelo de análise multivariada foi realizado, excluindo-se as participantes com antecedentes de transfusão de sangue e uso de drogas injetáveis, quatro variáveis apareceram independentemente associadas à infecção pelo VHC na população em estudo: antecedente de DST, anti-HBc positivo, ter ou ter tido parceiro heterossexual promíscuo ou com história de hepatite. Provavelmente, se a amostra de mulheres com RIBA positivo fosse maior, seria possível detectar envolvimento de outras variáveis com a transmissão do VHC.

A permanência da variável antecedente de DST no novo modelo de regressão múltipla sustenta o caráter independente de sua associação à infecção pelo VHC, estando de acordo com o estudo italiano de CORONA *et al.* (1991). O mesmo pode ser afirmado sobre o significado da manutenção da variável anti-HBc ( THOMAS *et al.*, 1994; CORONA *et al.*, 1991).

A associação dos vírus VHB e VHC com a via de transmissão sexual foi analisada por ALTER *et al.* (1989) em um estudo caso controle sobre a avaliação da transmissão heterossexual do VHB e do vírus NANB. Observou-se que 14% dos pacientes com hepatite B tinham múltiplos parceiros heterossexuais e 50% dos pacientes com hepatite NANB tinham o anti-HBc e antecedentes, no presente ou no passado, de parceria heterossexual múltipla.

Entre as cinco mulheres que informaram ter ou ter tido parceiro sexual com história de hepatite, duas eram co-infectadas pelo HIV e tinham parceiros com HIV positivo. As outras três, eram casadas com homens anti-VHC positivos (dados de prontuário), sendo que duas tinham também antecedente de transfusão. SALLERAS *et al.* (1997) também encontraram um maior risco de infecção pelo VHC quando o parceiro sexual das mulheres grávidas tinha história de hepatite viral.

Outro fator de risco para a positividade do RIBA entre as mulheres deste estudo foi ter ou ter tido parceiro heterossexual promíscuo. Este resultado foi diferente do obtido por BOHMAN *et al.* (1992) em uma das poucas publicações que aborda esta questão.

Nesta pesquisa, a análise univariada mostrou que a presença do anti-HIV, do mesmo modo que o anti-HBc, foi fortemente associada à positividade anti-VHC, mas apenas o anti-HBc apareceu no modelo de regressão múltipla como preditora da infecção pelo VHC. Um dos prováveis motivos para isso seria a intensa interação entre o HIV e o VHB ( $p=0,01$ ). Em estudos com mulheres não-usuárias de drogas injetáveis atendidas em clínicas de DST também foi mostrada a associação do VHC aos vírus HIV e VHB (THOMAS *et al.*, 1994) e do VHC ao HIV (THOMAS *et al.*, 1995).

No presente estudo, a permanência da associação significativa entre as positivities do anti-VHC, do anti-HBc e do anti-HIV, no subgrupo com a participação das mulheres sem exposição parenteral, sugere que os três vírus compartilham a mesma via de transmissão, como também foi apresentado em outras publicações (CORONA *et al.*, 1991; TOR *et al.*, 1990; THOMAS *et al.*, 1994).

Os achados desta pesquisa propõem que a transmissão sexual tem um papel na disseminação do VHC entre as mulheres do subgrupo citado, considerando particularmente o baixo nível socioeconômico em que vivem (ALTER *et al.*, 1990). O reforço desta transmissão pode acontecer pelo consumo intenso de bebida alcoólica, maconha ou cocaína (inalatória) e (ou) “crack” e pela existência de prováveis co-fatores, tais como o não-uso de preservativo e a quebra da integridade da mucosa. Esta última pode ser secundária a ulcerações genitais (DST), relações sexuais traumáticas ou à presença de vaginoses, que podem estar muito mais associadas à atividade sexual promíscua do que à atividade sexual monogâmica e estável (BRETTLER, MANNUCCI, GRINGERI, 1992; EVERHART *et al.*, 1990). O risco da transmissão sexual do VHC pode ser reforçado pelo estudo de BELEC *et al.* (1998), que constataram a presença do vírus em células da secreção cérvicovaginal de algumas mulheres contaminadas.

Um outro co-fator da transmissão sexual do VHC é a presença da co-infecção VHC-HIV no parceiro, que eleva a carga viral do VHC proporcionalmente à sua imunossupressão, facilitando a transmissão deste vírus e resultando no aumento da infecção pelo VHC, via sexual, entre as mulheres parceiras dos homens com HIV positivo. Nesta pesquisa, isto pode ter ocorrido com duas mulheres co-infectadas, não-usuárias de drogas injetáveis e não-promíscuas, e em quatro mulheres promíscuas e não-usuárias de drogas injetáveis, cujos parceiros apresentavam co-infecção VHC-HIV. Esses dados acompanham as observações de EYSTER *et al.* (1991) e de LISSEN *et al.* (1993), que demonstraram o aumento da transmissão do VHC para as mulheres quando o parceiro apresentava a co-infecção VHC-HIV.

A exposição das mulheres deste estudo aos agentes das infecções veiculadas pelas vias sanguínea e (ou) sexual ocorreu, provavelmente, sem que elas tivessem a percepção do risco envolvido. No entanto, as explicações sobre as formas de contágio das infecções a serem investigadas, fornecidas pelas assistentes sociais no aconselhamento pré-teste, despertavam nessas mulheres muito interesse em saber se estavam contaminadas. Era como se, naquele momento, estivessem entrando em contato com a realidade de suas vidas. Isto demonstra que a triagem não-anônima de parturientes é possível de ser realizada, com uma pequena taxa de recusa, podendo fornecer a estas mulheres a oportunidade de receber o aconselhamento pré e pós-teste.

Essa investigação sorológica tem todas as condições para acontecer durante o atendimento no pré-natal, pois resulta na identificação de necessidades de atenção às grávidas, particularmente no melhor planejamento de ações a serem tomadas no parto nos casos, por exemplo de infecção materna pelo HIV ou VHB. É muito importante que programas de prevenção e tratamento aconteçam em ambientes nos quais a mulher não tenha medo de ser segregada pelos profissionais de saúde, considerando a existência do estigma social ligado às doenças de transmissão sexual e aos fatores associados ao uso de drogas ilícitas.

Todavia, até o presente, ainda são raros os serviços de pré-natal que, de rotina, fazem a investigação, já consagrada, dos marcadores de infecção pelos vírus HIV e VHB.

Quanto ao VHC, não há consenso para a realização de teste sorológico em todas as mulheres durante o pré-natal. De acordo com este estudo, se o anti-VHC fosse pesquisado apenas nas mulheres com alguns dos marcadores de infecção pelos vírus HIV e VHB ou da sífilis, que devem fazer parte da rotina do pré-natal, 60% das mulheres com RIBA positivo, incluindo todas as usuárias de drogas injetáveis, seriam detectadas. Esta taxa alcançaria

80% se houvesse a triagem também das mulheres que informassem transfusão de sangue ou uso de drogas ilícitas não-injetáveis, no presente ou no passado.

Mesmo que a pesquisa do anti-VHC fosse realizada em todas as grávidas, sem seleção prévia, ainda seria válido, considerando que a gravidez é um momento único que leva a mulher a procurar assistência médica, não devendo portanto ser perdido, particularmente em se tratando de uma população de baixo nível socioeconômico. Além disso, atualmente, o tratamento da infecção crônica pelo VHC é mais efetivo, diminui a reação inflamatória hepática e desacelera a evolução para cirrose ou carcinoma. Outra vantagem seria a oportunidade de acompanhar as crianças nascidas de mães contaminadas pelo VHC, que é associado a uma significativa morbidade e mortalidade.

Na segunda parte desta pesquisa, estudou-se a transmissão vertical do VHC entre mulheres selecionadas na pesquisa sobre a prevalência dessa infecção. A seleção da amostra aconteceu ao longo dos 4,5 anos de duração do estudo e resultou na participação de 61 mães com VHC-EIA positivo e dos seus respectivos filhos, de 72 partos acompanhados, incluindo 11 partos seqüenciais. Do total das crianças acompanhadas, 45 tinham mães com RIBA positivo, 13 com RIBA indeterminado, e 14 com RIBA negativo. Do mesmo total, 42 eram filhas de mulheres com viremia, sendo 39 de mães com RIBA positivo e três, com RIBA indeterminado.

A pesquisa do RNA viral foi realizada nas 72 crianças, durante o 2º e o 18º mês de vida. Em apenas uma criança, aos quatro meses de idade, o resultado do exame realizado foi positivo. Considerando-se as 42 crianças de mães com viremia, a taxa de transmissão vertical foi de 2,4% e, excluindo-se as crianças nascidas de mães com co-infecção pelo HIV, esta taxa passou para 3%. Ao comparar a taxa de transmissão vertical de 3%,

detectada neste estudo, com as encontradas em 12 publicações internacionais relacionadas na Tabela 1, o resultado foi coerente, uma vez que, a taxa média desses estudos entre populações não-selecionadas e não co-infectadas pelo HIV foi de 4,4% com intervalo de confiança de 95% entre 2,8% e 6,1%. Dos doze estudos apresentados na Tabela 1, seis não tiveram crianças contaminadas (REINUS *et al.*, 1992; ROUDOT-THORAVALL *et al.*, 1993; MARCELLIN *et al.*, 1993; ZANETTI *et al.*, 1995; MANZINI *et al.*, 1995; PIPAN *et al.*, 1996), e nos outros seis as taxas variaram de 2% (MORIYA *et al.*, 1995) a 14% (MATSUBARA *et al.*, 1995).

Neste estudo, a criança contaminada apresentou, aos quatro meses de idade, ocasião do primeiro RIBA em sangue periférico, 4 bandas reagentes (duas com intensidade de reação 4+ e duas com intensidade 1+), não sendo possível distinguir se os anticorpos eram próprios ou adquiridos passivamente da mãe.

Na amostra coletada aos 12 meses, o padrão do RIBA da criança passou a ser igual ao materno e, nessa ocasião, a pesquisa do RNA-VHC foi negativa, confirmando-se na amostra obtida aos 18 meses de idade. A criança contaminada atendeu aos dois critérios de infecção definidos no item 3.2.5 deste estudo: ter pesquisa positiva para o RNA-VHC no sangue periférico coletado após o primeiro mês de vida e ter anticorpos anti-VHC presentes aos 18 meses de idade ou após esta idade.

THOMAS *et al.* (1997), revendo o papel da PCR e dos testes sorológicos no diagnóstico da infecção pelo VHC transmitida verticalmente, analisaram 48 estudos, totalizando 74 crianças infectadas e 297 não-infectadas. Estimaram que 89% das crianças com evidências de infecção tinham RNA-VHC positivo inicialmente, aos três meses de

vida, demonstrando que caso a PCR fosse negativa nesta idade, havia grande probabilidade de a criança não estar infectada traduzindo, portanto, um elevado valor preditivo negativo deste teste.

Na maioria das publicações, o RNA-VHC manteve-se estável durante o acompanhamento das crianças (MATSUBARA *et al.*, 1995; MORIYA *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; SABATINO *et al.*, 1996; GRANOVSKY *et al.*, 1998, LA TORRE *et al.*, 1998).

No presente estudo, a produção de anticorpos pela criança e a não-deteção do RNA-VHC nas amostras de sangue, coletadas aos 12 e 18 meses de idade, propiciam algumas suposições: a presença de um genótipo viral diferente; estar diante de uma infecção resolvida; viremia em níveis abaixo do limite de detecção do teste; ou ainda, ausência de RNA-VHC no sangue, mas com persistência de replicação viral no fígado. A hipótese da existência de um genótipo viral não detectado pelo teste molecular não procede neste caso, uma vez que a RT-PCR já havia detectado aos quatro meses de idade o RNA viral na criança contaminada. As outras suposições, provavelmente serão respondidas com o acompanhamento em longo prazo desta criança.

Alguns estudos também apresentaram crianças cuja PCR tornou-se negativa durante o acompanhamento. No estudo de ZANETTI *et al.* (1995), com crianças infectadas pelo VHC e filhas de mulheres co-infectadas pelo HIV, foi relatada uma criança com RNA-VHC detectado apenas aos 8 meses de idade acompanhado de ALT alterada. Na amostra coletada aos 18 meses, o RNA-VHC desapareceu, apresentando ALT normal e anti-VHC-EIA positivo, o qual persistiu durante o seguimento, até 40 meses de idade. No estudo de LAM *et al.* (1993), das quatro crianças infectadas, uma passou a apresentar a

PCR negativa após os 12 meses, permanecendo com o RIBA-3 positivo. SPENCER *et al.*, (1997), acompanhando seis crianças infectadas, detectaram duas com o RNA-VHC negativo aos 27 e 29 meses de idade. Do mesmo modo, no estudo de XIONG *et al.* (1998) duas das quatro crianças infectadas apresentaram RNA-VHC negativo após os 11 meses.

Como neste estudo, outras publicações também mostraram a persistência de anticorpos anti-VHC nas crianças infectadas (PACCAGNINI *et al.*, 1995; PALOMBA *et al.*, 1996; SABATINO *et al.*, 1996; KUMAR *et al.*, 1997; GRANOVSKY *et al.*, 1998; MAZZA *et al.*, 1998; LA TORRE *et al.*, 1998).

Nesta pesquisa, das 45 crianças filhas de mulheres com RIBA positivo, 31 tiveram a primeira amostra de sangue coletada em idades diferentes, após o 6º mês de vida, para a pesquisa de anti-VHC, sendo todas negativas. Em grande parte dos estudos, o desaparecimento dos anticorpos anti-VHC nas crianças não contaminadas aconteceu freqüentemente antes dos 12 meses de vida, em média entre 6 e 8 meses (MANZINI *et al.*, 1995; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; POLYWKA *et al.*, 1997; GRANOVSKY *et al.*, 1998; LAM *et al.*, 1993; WEJSTAL *et al.*, 1992; PACCAGNINI *et al.*, 1995; MAZZA *et al.*, 1998; XIONG *et al.*, 1998).

No estudo de RESTI *et al.* (1998), com 275 crianças filhas de mães RNA-VHC positivas e sem co-infecção pelo HIV, os anticorpos maternos, em algumas crianças, demoraram mais tempo a desaparecer (aos 16 meses de idade). Resultados semelhantes foram encontrados nas publicações de GRANOVSKY *et al.* (1998), MATSUBARA *et al.* (1995), KUMAR *et al.* (1997) e POLYWKA *et al.* (1997).

Neste estudo, o lactente contaminado pelo VHC apresentou alterações nos níveis de ALT entre o 7º e o 11º mês, acompanhando a maioria dos estudos, que demonstra elevações da ALT, particularmente a partir do 6º mês de vida, a despeito de as crianças estarem assintomáticas (PALOMBA *et al.*, 1996; ZUCCOTTI *et al.*, 1995; ZANETTI *et al.*, 1995; MANZINI *et al.*, 1995; OHTO *et al.*, 1994; GIACCHINO *et al.*, 1998; BORTOLOTTI *et al.*, 1997; RESTI *et al.*, 1998; MAZZA *et al.*, 1998).

No estudo de PALOMBA *et al.* (1996), foram normais ou próximos do limite normal por períodos prolongados os níveis de ALT de quatro das sete crianças infectadas e acompanhadas em média durante cinco anos. Todavia, em dois casos foram observados picos nos níveis de ALT. Os resultados apresentados por RESTI *et al.* (1998) mostraram níveis de ALT persistentemente alterados em oito das 13 crianças infectadas e acompanhadas durante dois anos.

Segundo a metodologia proposta neste estudo, foi possível diagnosticar apenas um caso de transmissão vertical do VHC. No entanto, algum outro caso pode eventualmente não ter sido detectado, pois existe a possibilidade de ter ocorrido viremia intermitente, não diagnosticada com uma ou com duas amostras coletadas. Ainda poderia ocorrer o período de ‘janela imunológica’, entre o desaparecimento dos anticorpos maternos e a detecção dos anticorpos da criança. Com frequência, estes são detectados entre 5 e 7 meses de idade, período que pode ser encurtado proporcionalmente à evolução técnica dos testes sorológicos utilizados para o diagnóstico. Assim, 10 das vinte crianças filhas de mulheres com RIBA positivo que coletaram sangue no período entre 2 e 9 meses de vida, tinham anti-VHC-EIA negativo, mas poderiam eventualmente estar em ‘janela imunológica’. Nestes casos, a sorologia deveria ser repetida, pois quando no momento da 1ª coleta a

soroconversão para a positividade poderia ainda não ter acontecido. A mesma conduta deveria ser aplicada para as 10 crianças que apresentaram RIBA ainda positivo no período entre 2º e 6º mês, independentemente do resultado da PCR. Isto porque ainda não era possível distinguir se os anticorpos eram próprios ou maternos.

Das 10 crianças que tiveram o sangue coletado dentro do período de possível 'janela imunológica', sete repetiram a coleta entre 12 e 18 meses e mantiveram a sorologia e PCR negativos.

Das 10 crianças que apresentaram o RIBA positivo entre o 2º e 6º mês de vida, duas já repetiram a coleta. Uma delas aos 12 meses, e foi considerada como não-infectada. A outra é a criança contaminada pelo VHC. Os outros oito lactentes repetirão a sorologia de 8 a 10 meses após o encerramento deste estudo, quando completarão 18 meses de idade.

Os 25 lactentes de mães com RIBA positivo, que tiveram o sangue coletado após os 10 meses de idade com resultados sorológicos negativos, foram considerados como não-infectados e como excluídos do período de soroconversão para a positividade. Isto porque nenhuma dessas crianças tinha HIV positivo, não sendo, portanto passíveis de apresentarem positividade anti-VHC tardia (CHANG *et al.*, 1994; PACCAGNINI *et al.*, 1995; THALER *et al.*, 1991; ZANETTI *et al.*, 1995; GRANOVISKI *et al.*, 1998; PAPAEVANGELOU *et al.*, 1998).

Assim, para o acompanhamento de lactentes de mães com RNA-VHC positivo e não co-infectadas pelo HIV, o diagnóstico deve ser realizado pela detecção do RNA entre o 3º e 6º mês de vida ou pela sorologia (EIA e RIBA) aos 12 meses. Se o resultado da sorologia for negativo afasta-se a probabilidade de infecção e, se positivo, repete-se o teste aos 18 meses para afastar os raros casos de persistência dos anticorpos maternos além dos

12 meses de idade. Em filhos de mães co-infectadas, a 1ª sorologia deve ser realizada aos 18 meses de idade.

Este estudo mostrou que a transmissão vertical do VHC acontece mesmo na ausência da co-infecção materna pelo HIV, todavia com uma frequência baixa. Muitas das questões envolvidas na transmissão vertical desse vírus, tais como, a influência do tipo de parto, o papel dos níveis alterados de ALT, a participação da via de contaminação materna como co-fator, o papel das co-infecções HIV, VHB e *T. pallidum* e, ainda, o momento da transmissão – se intra-útero, durante o trabalho de parto ou pelo aleitamento materno – só poderão ser respondidas ou encaminhadas com a continuidade desta pesquisa e com novos estudos que possam complementá-la.

*Conclusão*

## 6. CONCLUSÃO

---

1 – A soroprevalência da infecção pelo VHC entre 6.995 parturientes não-selecionadas foi de 1,5% pelo EIA-3 e de 0,8% pelo RIBA-3.

2 – O RIBA deve ser utilizado nesta população, com baixa prevalência, para confirmar sorologicamente a infecção pelo VHC. A sua importância foi demonstrada afastando os resultados falso-positivos do EIA em 36,5% (31/85) e confirmando a positividade inicial deste teste em 54%, com 15% de resultados indeterminados.

3 – A proporção de positividade do RIBA ao longo dos anos deste estudo manteve-se estável.

4 – A equivalência dos resultados positivos no EIA e na RT-PCR foi de 46,7%, e a dos resultados positivos no RIBA e na RT-PCR foi de 72,3%.

5 – Quanto maior o número de bandas presentes nos resultados do RIBA, maior a positividade do RNA-VHC.

6 – Entre mulheres com RIBA positivo, os níveis alterados de ALT estiveram fortemente associados à presença do RNA-VHC, embora 43,2% das amostras com RNA viral tivessem ALT normal.

7 – As interações das bandas c100-3 – c33c e c22-3 – c33c foram preditoras da presença do RNA viral.

8 – O perfil das parturientes com maior probabilidade de estar infectadas pelo VHC foi: idade maior de 20 anos, principalmente acima de 26 anos, pertencer à da raça negra, ter antecedente de transfusão sangüínea, usar bebida alcoólica, ter antecedente de DST e ter tido contato com o VHB. Fatores que não se mantiveram significantes na análise multivariada foram: os antecedentes obstétricos, o uso de drogas ilícitas injetáveis e não-injetáveis, parceria sexual e os outros fatores sociodemográficos.

9 – Quando as variáveis parenterais clássicas foram excluídas, ter antecedente de DST, ter tido contato com o VHB e ter ou ter tido parceiro heterossexual promíscuo ou com história de hepatite foram associados a um maior risco do VHC estar presente. Número de parceiros sexuais, VDRL positivo, uso de drogas ilícitas não-injetáveis e uso de bebidas alcoólicas não foram associados a maior risco de ter o RIBA positivo.

10 – A positividade das variáveis anti-HIV e anti-HBc esteve fortemente associada ao RIBA positivo entre as mulheres com ou sem exposição parenteral classicamente reconhecida.

11 – A taxa de transmissão vertical do VHC encontrada entre crianças de mães com RNA-VHC positivo foi de 2,4% e, excluindo-se as crianças de mães co-infectadas pelo HIV, o valor obtido foi de 3,0%.

12 – O presente estudo não permitiu conclusões sobre fatores de risco envolvidos na contaminação do lactente em função do número de crianças infectadas.

# *Summary*

## 7. SUMMARY

---

This study performed at the University Hospital of the Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) between January of 1994 and July of 1998 was divided into two parts: the first was about the HCV prevalence among parturients, the risk factors involved in it and the infectivity potential among anti HCV-EIA positive women; the second one was about vertical transmission of the HCV. A total of 6995 women have participated in the HCV prevalence study. The women answered a standard questionnaire during their stay in the hospital and had their blood collected in the obstetric center. These two procedures were performed in order to study the epidemiological history related to pathogens of sexual or blood-borne transmission.

Analyses of association and models of multiple regression were utilized in association of the RIBA and HCV RNA positivity with the epidemiological variables.

The anti-HCV seroprevalence by EIA-3 was 1.5% (104/6995) and after RIBA-3 was 0.8%. It was obtained in this population anti-HIV-EIA seropositivity of 1.0% and 0.9% according to the Western blot; HBsAg positivity of 0.5% and anti-HBc of 6.8%; and 0.9% of the anti *T.pallidum* positivity (VDRL and FTA-abs).

The HCV RNA was studied, utilizing RT-PCR, in 75 anti-HCV-EIA reactive women, resulting in 35 (46,7%) positive samples.

Of the 47 RIBA-reactive samples, 20 (42,6%) showed abnormal alanine aminotransferase (ALT) levels with HCV RNA in 90% of them and, of the 12 indeterminate samples, 2 (16,7%) had abnormal ALT levels with HCV RNA in 50% of them.

In the model of multiple logistic regression, five independent predictors of RIBA positivity, the marker of previous HCV infection, were: alcohol use, blood transfusion, race (blacks), a history of STD and anti-HBc positivity. It was not possible to build this model with the variables – injectable drug use and positive VDRL .

The model of multiple logistic regression was repeated, after controlling for parenteral exposure, in order to explore the potential of the sexual via in HCV transmission. A history of STD, anti-HBc positivity and having or having had promiscuous heterosexual partner or sex partner with a history of hepatitis were determinants of RIBA positivity.

The results of RT-PCR test were tested in the association with the characteristics of RIBA results, with ALT levels, with HIV or VHB coinfection, and with the epidemiological variables studied. In the multivariate analysis, RNA HCV was estimated by interactions of the C100 – C33c and of the C22-3 – C33c bands.

A total of 61 anti-HCV-EIA-positive women and their respective children, of 72 sequentially assisted deliveries, participated in the second part of this study, which was about HCV vertical transmission. Between the 2<sup>nd</sup> and the 18<sup>th</sup> month of age, at least one blood sample was collected from mother-child.

Forty-five out of these children had RIBA-positive mothers; 13 had indeterminate RIBA; and 14 had negative RIBA. Forty-two of them were children of women with viremia: 39 had RIBA-positive mothers and 3 indeterminate. Among the 42 infants there were 09 whose mothers were HIV coinfectd.

From this total of 42, one presented the RNA-HCV repeatedly at the fourth month of age and he also showed abnormal ALT levels between 7<sup>o</sup> and 11<sup>o</sup> month of age. Anti-HCV

(EIA and RIBA) positivity of this child was kept until the 18<sup>th</sup> month of live, according to the proposed diagnostic criteria of vertical transmission. The transmission rate was 2.4% (1 in 42) and 3%, being excluded the children of the HIV-coinfected women (1 in 33).

This study has demonstrated that anti-HCV-EIA prevalence was higher in pregnant women than in blood donors of the same hospital; that sexual exposure may be an important factor to the spreading of HCV; and that vertical HCV transmission occurs, but with a low frequency.

*Referências  
Bibliográficas*

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- AACH, R.; STEVENS, C.; HOLLINGER, F.; MOSLEY, J.; PETERSON, D.; TAYLOR, P.; JOHNSON, R.; BARBOSA, L.; NEMO, G. – Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: an analysis with first and second-generation assays. *N. Engl. J. Med.*, **325**: 1325-9, 1991.
- AIZAKI, H.; SAITO, A.; KUSAKAWA, I.; ASHIWARA, Y.; NAGAMORI, S.; TODA, G.; SUZUKI, T.; ISHII, K.; MATSUURA, Y.; MIYAMURA, T. – Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J. Hepatol.*, **25**: 608-13, 1996.
- AKAHANE, Y.; KOJIMA, M.; SUGAI, Y.; SAKAMOTO, M.; MIYAZAKI, Y.; TANAKA, T.; TSUDA, F.; MISHIRO, S.; OKAMOTO, H.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. – Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann. Intern. Med.*, **120**: 748-52, 1994.
- ALBERTI, A.; MORSICA, G.; CHEMELLO L.; CAVALLETTO, D.; NOVENTA, F.; PONTISSO, P.; RUOL, A. – Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet*, **340**: 697-8, 1992.
- ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; SHIH, J.W.; MELPOLDER, J.C.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L.; KUO, G. – Detection of antibody to hepatitis C virus prospectively transfusion recipients with acute chronic non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, **321**: 1494-500, 1989a.
- ALTER, H.J. – Descartes before the horse: I clone, therefore I am: the hepatitis C virus in current perspective. *Ann. Intern. Med.*, **115**: 644-9, 1991.
- ALTER, H.J. – New kit on the block: evaluation of second generation assay for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology*, **15**: 350-3, 1992.
- ALTER, M.J.; COLEMAN, P.J.; ALEXANDER, J.; KRAMER, E.; MILLER, J.K.; MANDEL, E.; HADLER, S.C.; MARGOLIS, H.S. – Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA*, **262**: 1201-5, 1989b.
- ALTER, M.J.; HADLER, S.C.; JUDSON, F.N.; MARES, A.; ALEXANDER, J.; HU, P.Y.; MILLER, J.K.; MOYER, L.A.; FIELDS, H.A.; BRADLEY, D.W., MARGOLIS, H.S. Risk factors for acute Non-A, Non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*, **264**: 2231-5, 1990.

- ALTER, M.J.; MARGOLIS, H.S.; KRAWCZYNSKI, K.; JUDSON, F.N.; MARES, A.; ALEXANDER, J.; HU, P.Y.; MILLER, J.K.; GERBER, M.A.; SAMPLINER, R.E.; MEEKS, E.L.; BEACH, M.J. – The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N. Engl. J. Med.*, **327**: 1899-905, 1992.
- ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MCQUILLAN, G.M.; GAO, F.; MOYER, L.A.; KASLOW, R.A.; MARGOLIS, H.S. – The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N. Engl. J. Med.*, **341**(8): 556-62, 1999.
- ALTER, M.J. – Epidemiology C in the west. *Semin. Liver. Dis.*, **15**: 5-14, 1995.
- ALTER, M.J. – Epidemiology of hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **8**: 1-5, 1996.
- ALTER, M.J. – Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, **26**: 62S-65S, 1997.
- AMARAL, E.; FAÚNDES, A.; GONÇALES, N.S.L.; PELLEGRINO JÚNIOR, J.; SOUZA, C.A.; SILVA, J.L.P. – Prevalence of HIV and *Treponema pallidum* infections in pregnant women in Campinas and their association with socio-demographic factors. *Rev. Paul. Med.*, **114**: 1108-16, 1996.
- BASSIT, L.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; DA SILVA, L.C.; TAKEI, K.; VILLAÇA, P.; DAVID NETO, E.; CHAMONE, D.; SAEZ-ALQUEZAR, A. – Genotype distributions of hepatitis C virus in São Paulo, Brazil: rare subtype found. *Hepatology* **29** : 994-5, 1999. [letter]
- BELEC, L.; MOHAMED, A.S.I.; BLOCH, F.; MATTA, M.; BECQUART, P.; PETITE, J.P.; PAYAN, C.- Mucosal immune response to hepatitis C virus (HCV) and HCV shedding in saliva or cervicovaginal fluids from chronically infected patients. In: ICAAC, 38, San Diego, California, 1998. *Abstracts*. Washington, American Society for Microbiology, 1998 (H-145).
- BOHMAN, V.R.; STETTLER, R.W.; LITTLE, B.B.; WENDEL, G.D.; SUTOR, L.J.; CUNNINGHAM, F.G. – Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus antibody in pregnant women. *Obstet. Gynecol.*, **80**: 609-13, 1992.
- BORTOLOTTI, F.; RESTI, M.; GIACCHINI, R.; AZZARI, C.; GUSSETTI, N.; CRIVELLARO, C.; BARBERA, C.; MANNELLI, F.; ZANCAN, L.; BERTOLINI, A. – Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J. Pediatr.*, **130**: 990-3, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência à saúde da mulher do ciclo gravídico- puerperal**; SUS 199-4, 1997. Brasília. Disponível em [<http://www.saude.gov.br>] , acesso em 10/04/1999.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/ AIDS – **Boletim Epidemiológico-AIDS**. Ano III, nº 6, 1990.
- BRÉCHOT, C. – Polymerase chain reaction for the diagnosis of hepatitis B and C viral hepatitis. **J. Hepatol.**, **17**: S35-S41, 1993.
- BRESTERS, D.; ZAAIJER, H.L.; CUYPERS, H.T.M.; REESINK, H.W.; WINKEL, I.N.; VAN EXEL-OEHLERS, P.J.; VAN DRIMMELEN, A.A.J.; JENSEN, P.L.M.; VAN DER POEL, C.L.; LELIE, P.N. – Recombinant immunoblot assay reaction patterns and hepatitis C virus RNA in blood donors and non-A, non-B hepatitis patients. **Transfusion**, **33**: 634-8, 1993.
- BRETTLER, D.B.; MANNUCCI, P.M.; GRINGERI, A.; RASKO, J.E.; FORSBERG, A.D.; RUMI, M.G.; GARSIA, R.J.; RICKARD, K.A.; COLOMBO, M. – The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C infected hemophilic males: an international, multicenter study. **Blood**, **80**: 540-3, 1992.
- BRILLANTI, S.; FOLI, M.; GAIANI, S.; MASCI, M.; MIGLIONI, M.; BARBARA, L. – Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. **Lancet**, **341**: 464-5, 1993.
- BUKH, J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. – Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes. **Semin. Liver Dis.**, **15**: 41-63, 1995.
- CAPELLI, C.; PRATI, D.; BOSONI, P.; ZANUZO, F.; PAPPALETTERA, M.; MOZZI, F.- Sexual transmission of hepatitis C virus to a repeat blood donor. **Transfusion**, **37**:436-40,1997.
- CARDOSO, D.D.P.; FARIA, E.L.; AZAVEDO, M.S.P.; QUEIROZ, D.A.O.; MARTINS, R.M.B.; SOUZA, T.T.; DAHER, R.R.; MARTELLI, C.M.T. – Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VHB) em gestantes/ parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia-GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **29**: 349-53, 1996.
- CARVALHO, H.B.; MESQUITA, F.; MASSAD, E.; BUENO, R.C.; LOPES, G.T.; RUIZ, M.A.; BURATTINI, M.N. – HIV and infection of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **12**: 84-92, 1996.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL – CDC – Interpretation and use of the Western Blot assay for serodiagnosis. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, **38**: 1-7, 1989.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL – CDC – 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, **41**: 1-17, 1993.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL – CDC – Alcohol consumption among pregnant and childbearing-aged women – United States, 1991 and 1995. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, **46**: 346-50, 1997a.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL – CDC – Recommendations for follow-up of health-care hepatitis C virus. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, **46**: 603-6, 1997b.
- CHA, T.A.; BEALL, E.; IRVINE, B.; KOLBERG, J.; CHIEN, D.; KUO, G.; URDEA, M.S. – At least five related, but distinct hepatitis C viral genotypes exist. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **89**: 7144-8, 1992.
- CHAN, C.Y.; LEE, S.D.; HWANG, S.J.; LU, R.H.; LU, C.L.; LO, K.J. – Quantitative branched DNA assay and genotyping for hepatitis C virus RNA in chinese patients with acute and chronic hepatitis C. **J. Infect. Dis.**, **171**: 443-6, 1995.
- CHANG, M.H. – Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Clin. Invest. Med.**, **19**: 368-72, 1996.
- CHANG, M.H.; NI, Y.H.; HWANG, L.H. – Long-term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study. **Pediatr. Infect. Dis.**, **13**: 769-72, 1994.
- CHEMELLO, L.; BONETTI, P.; CAVALLETTO, L.; TALATO, F.; DONADON, V.; CASARIN, P.; BELUSSI, F.; FREZZA, M; et al – Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C. **Hepatology**, **22**: 700-6, 1995.
- CHEMELLO, L.; CAVALLETTO, D.; PONTISSO, P.; BORTOLOTTI, F.; DONADA, C.; DONADON, V.; FREZZA, M.; CASARIN, P.; ALBERTI, A. – Patterns of antibodies to hepatitis C virus in patients with chronic non-A, non-B hepatitis and their relationship to viral replication and liver disease. **Hepatology**, **17**: 179-82, 1993.
- CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OSERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. – Isolation of a Cdna clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, **244**: 359-62, 1989.
- CHOO, Q.L.; RICHMAN, K.H.; HAN, J.H.; BERGER, K.; LEE, C.; DONG, C.; GALLEGOS, C.; COIT, D.; MEDINA-SELBY, R.; BARR, P.J.; WEINER, A.J.; BRADLEY, D.W.; KUO, G.; HOUGHTON, M. – Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **88**: 2431-55, 1991.
- CONRY-CANTILENA, C.; VANRADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPOLDER, J.; SHAKIL, O.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; DIBISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J.W.; KASLOW, R.; NESS, P.; ALTER, H.J.- Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **N. Engl. J. Med.**, **334**: 1691-6, 1996.

- CORONA, R.; PRIGNANO, G.; MELE, A.; GENTILI, G.; CAPRILLI, F.; FRANCO, E.; FERRIGNO, L.; GIGLIO, A.; TITTI, F.; BRUNO, C.; VERANI, P.; PASQUINI, P. – Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. **Epidemiol. Infect.**, **107**: 667-72, 1991.
- CRAZI, A.; VALENZA, M.; FABIANO, C.; MAGRIN, S.; FIORENTINO, G.; DIQUATTRO, O.; PAGLIARO, L. – Third-generation hepatitis C virus tests in asymptomatic anti HCV-positive blood donors. **J. Hepatol.**, **21**: 730-4, 1994.
- CROXSON, M.; COUPER, A.; VOSS, L.; GROVES, D.; GUNN, T. – Vertical transmission of hepatitis C virus in New Zealand. **N. Z. Med. J.**, **110**: 165-7, 1997.
- CUNHA, A.A.; MIRANDA, A.T.; CAETANO, R.; CARMO, A.V.; BARBOSA, E.D.; LEITE, L.L. – Diagnóstico sorológico da sífilis na gravidez. **J. Bras. Ginecol.**, **105**: 393-6, 1995.
- DAVIS, G.L.; LAU, J.Y.N.; URDEA, M.S.; NEUWALD, P.D.W.J.C.; LINDSAY, K.; PERRILO, R.P.; ALBRECHT, J. – Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with solid-phase signal amplification method: a definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. **Hepatology**, **19**: 1337-41, 1994.
- DAY, N.L.; COTTREAU, C.M.; RICHARDSON, G.A. – The epidemiology of alcohol, marijuana, and cocaine use among women of childbearing age and pregnant women. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**: 232-45, 1993.
- DIENSTAG, J.L. – Non A, non B hepatitis: recognition, epidemiology and clinical features. **Gastroenterology**, **85**: 439-61, 1983.
- DOW, B.C.; COOTE, I.; MUNRO, H.; MCOMISH, F.; YAP, P.L.; SIMMONDS, P.; FOLLETT, E.A.C. – Confirmation of hepatitis C virus antibody in blood donors. **J. Med. Virol.**, **41**: 215-20, 1993.
- DUARTE, G.; PINHATA, M.M.M.; MARTINEZ, R.; LEMOS, C.; FIGUEIREDO, E.M.L.; QUINTANA, S.M. – Frequência de gestantes portadoras do HBsAg em uma comunidade brasileira. **Bol. Oficina Sanit. Panam.**, **120**: 189-96, 1996.
- EBRAHIM, S.H.; LUMAN, E.T.; FLOYD, R.L.; MURPHY, C.C.; BENNETT, E.M.; BOYLE, C.A. – Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995. **Obstet. Gynecol.**, **92**: 187-92, 1998.
- EDELENYI-PINTO, M.; CARVALHO, A.P.; NOGUEIRA, C.; FERREIRA-JR, O.; SCHECHTER, M. – Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in populations at low and high risk for sexually transmitted diseases in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **88**: 305-7, 1993.

- ESTEBAN, J.I.; GÓMEZ, J.; MARTELL, M.; GUARDIA, J. – Hepatitis C. In: WILSON, R.A. – **Viral Hepatitis: diagnosis, treatment, prevention**. New York: Marcel Dekker, 1997: 147-216.
- ESTEBAN, J.I.; VILADOMIU, L.; GONZALEZ, A.; ROGET, M.; GENESCÀ, J.; ESTEBAN, R.; LOPEZ-TALAVERA, J.C.; HERNANDEZ, J.M.; VARGAS, V.; BUTI, M.; GUARDIA, J.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L.; KUO, G. – Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. **Lancet**, **2**: 294-7, 1989.
- ESTEBAN, J.I.; GÓMEZ, J.; MARTELL, M.; CABOT, B.; QUER, J.; CAMPS, J.; GONZALEZ, A.; OTERO, T.; MOYA, A.; ESTEBAN, R. – Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. **N. Engl. J. Med.**, **334**: 555-60, 1996.
- EVERHART, J.E.; DI BISCEGLIE, A.M.; MURRAY, L.M.; ALTER, H.J.; MELPOLDER, J.J.; KUO, G.; HOOFNAGLE, J.H. – Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual household contact with chronic carriers. **Ann. Intern. Med.**, **112**: 544-5, 1990.
- EYSTER, M.E.; ALTER, H.J.; ALEDORT, L.M.; QUAN, S.; HATZAKIS, A.; GOEDERT, J.J. – Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). **Ann. Intern. Med.**, **115**: 764-8, 1991.
- FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V. – Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **N. Engl. J. Med.**, **292**: 767-70, 1975.
- FERAY, C.; GIGOU, M.; SAMUEL, D.; PARADIS, V.; MISHIRO, S.; MAERTENS, G.; REYNES, M.; OKAMOTO, H.; BISMUTH, H.; BRECHOT, C. – Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. **Gastroenterology**, **108**: 1088-96, 1995.
- FÉRAY, C.; SAMUEL, D.; BISMUTH, A.; THIERS, V.; GIGOU, M.; PICHON, F.; BISMUTH, A.; REYNES, A.; MAISONNEUVE, P.; BISMUTH, H.; BRECHOT, C. – Reinfection of liver graft by hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation. **J. Clin. Invest.**, **89**: 1361-5, 1992.
- FIOREDDA, F.; RANIERI, E.; LORUSSO, C.; LOY, A.; ANTINOZZI, A.; ROCCA, P.; GOTTA, C.; BASSETTI, D. – Vertical transmission of hepatitis C. **Lancet**, **1**: 736-7, 1994. [Letter]
- FISCHLER, B.; LINDH, G.; LINDGREN, S.; FORSGREN, M.; SYDOW, M.V.; SANGFELT, P.; ALAEUS, A.; HARLAND, L.; ENOCKSON, E.; NEMETH, A. – Vertical transmission of hepatitis C virus infection. **Scand. J. Infect. Dis.**, **28**: 353-6, 1996.
- FLEISS, J.L. – **Statistical methods for rates and proportions**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley, 1981. 321p

- FLOREANI, A.; PATERNOSTER, D.; ZAPPALA, F. – Hepatitis C virus infection in pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **103**: 325-329, 1996.
- FONG, T.L.; KANEL, G.C.; CONRAD, A.; VALINLUCK, B.; CHARBONEAU, F.; ADKINS, R.H. – Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. **Hepatology**, **19**: 554-7, 1994.
- FONSECA, M.O.; PIERRE, M.T.L.; NASCIMENTO, M.C.; FIGUEIREDO, G.M.; MIRANDA, M.A.S.; OBA, I.T.; SARACENE, C.P. – Hepatitis C prevalence in a cohort among men who have sex with men, the Bela Vista Cohort, São Paulo, Brazil – In: 12<sup>th</sup> WORLD AIDS CONFERENCE, Geneva, June 28 – July 3 1998 (abstract 60753).
- GARCIA-SAMANIEGO, J.; ENRIQUEZ, A.; SORIANO, V.; GUTIERREZ, M.; BAQUERO, M.; MUNOZ, F. – Third-generation recombinant immunoblot assay to confirm hepatitis C virus-indeterminate serological samples. **Vox. Sang.**, **64**: 191-2, 1993.
- GARSON, J.A.; CLEWLEY, J.P.; SIMMONDS, P.; ZHANG, L.Q.; MORI, J.; RING, C.; FOLLETT, E.A.; DOW, B.C.; MARTIN, S.; GUNSON, H. – Hepatitis C viraemia in United Kingdom blood donors: a multicentre study. **Vox. Sang.**, **62**: 218-23, 1992.
- GARSON, J.A.; TEDDER, R.S.; BRIGGS, M.; TUKE, P.; GLAZEBROOK, J.A.; TRUTE, A.; PARKER, D.; BARBARA, A.J.; CONTRERAS, M.; ALOYSIUS, S. – Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by “nested” polymerase chain reaction and prediction of infectivity. **Lancet**, **335**: 1419-22, 1990.
- GIACCHINO, R.; TASSO, L.; TIMITILLI, A.; CASTAGNOLA, E.; CRISTINA, E.; SINELLI, N.; GOTTA, C.; GIAMBARTOLOMEI, G.; MOSCATELLI, P.; PICCIOTTO, A. – Vertical transmission of hepatitis C virus infection: usefulness of viremia detection in HIV-seronegative hepatitis C virus-seropositive mothers. **J. Pediatr.**, **132**: 167-9, 1998.
- GINABREDA, M.C.P.; YOSHIDA, C.F.T.; NIEL, C. – Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a e 1b. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, **30**(3): 339-45, 1997.
- GIOVANNINI, M.; TAGGER, A.; RIBERO, M.L.; ZUCCOTTI, G.; POGLIANI, L.; GROSSI, A.; FERRONI, P.; FIOCCHI, A. – Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. **Lancet**, **335**: 1166, 1990. [Letter]
- GIULIANI, M.; CAPRILLI, F.; GENTILI, G.; MAINI, A.; LEPRI, A.C.; PRIGNANO G.; PALAMARA, G.; GIGLIO, A.; CRESCIMBENI, E.; REZZA, G. – Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. **Sex. Transm. Dis.**, **24**: 533-7, 1997.

- GONÇALES JÚNIOR, F.L.; BOCCATO, R.S.B.S.; PEDRO, R.J.; PAPAÍORDANOU, P.M.O.; SOUZA, C.A.; GONÇALES, N.S.L.; PELLEGRINO JÚNIOR, J. – Prevalência do HBsAg, do anti-HBc e do anti-HCV na população de candidatos a doadores de sangue do Hemocentro-Campinas. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, **35**: 45-51, 1993.
- GONÇALES, N.S.L. – **Hepatite C em doadores de sangue: diagnóstico por transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase e sua correlação com os testes imunoenzimático e “immunoblot” recombinante.** Campinas, 1997. [Tese Doutorado – Universidade Estadual de Campinas – Unicamp]
- GRANOVSKY, M.O.; MINKOFF, H.L.; TESS, B.H.; WATERS, D.; HATZAKIS, A.; DEVOID, D.E.; LANDSMAN, S.H.; RUBINSTEIN, A.; BISCEGLIE, A.M.; GOEDERT, J.J. – Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*, **102**: 355-9, 1998.
- GRAYSON, M.L.; BRANIFF, K.M.; BOWDEN, D.S.; TURNIDGE, J.D. – Breastfeeding and the risk of vertical transmission of hepatitis C virus. *Med. J. Aust.*, **163**: 107, 1995.
- GREENE, W.K.; CHEONG, M.K.; NG, V.; YAP, K.W. Prevalence of hepatitis C virus sequence variants in Southeast Asia. *J. Gen. Virol.*, **76**: 211-5, 1995.
- GRETCH, D.; COREY, L.; WILSON, J.; DELA ROSA, C.; WILLSON, R.; CARITHERS JR, R.; BUSCH, M.; HART, J.; SAYERS, M.; HAN, J. – Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J. Infect. Dis.*, **169**: 1219-25, 1994.
- GRETCH, D.R.; WILSON, J.J.; CARITHERS, R.L.; DELA ROSA, C.; HAN, J.H.; COREY, L. – Detection of hepatitis C virus RNA: comparison of one-stage polymerase chain reaction (PCR) with nested-set PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **31**: 289-91, 1993.
- HAGIRAWA, H.; HAYASHI, N.; MITA, E.; TAKEHARA, T.; KASAHARA, A.; FUSAMOTO, H.; KAMADA, T. – Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology*, **104**: 877-83, 1993.
- HALLHAGEN, G.; LOWHAGEN, G.B.; TOSHACH, B. – Changes in sexual behavior focusing on condom use in STD clinic attenders in Göteborg, Sweden, from 1989 to 1994: a questionnaire survey. *Acta Derm. Venereol.*, **78**: 142-4, 1998.
- HAYASHI, J.; KISHIHARA, Y.; YOSHIMURA, E.; TANI, Y.; YAMAJI, K.; IKEMATSU, H.; ISHIKO, H.; KASHIWAGI, S. – Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J. Infect.*, **30**: 235-9, 1995.

- HAYASHI, J.; YOSHIMURA, E.; KISHIHARA, Y.; YAMAJI, K.; ETOH, Y.; IKEMATSU, H.; HASHIWAGI, S. – Hepatitis C virus RNA levels determined by branched DNA probe assay correlated with levels assessed using competitive PCR. **Am. J. Gastroenterol.**, **91**: 314-8, 1996.
- HERSHOW, R.C.; KALISH, L.A.; SHA, B.; TILL, M.; COHEN, M.- Hepatitis C virus infection in Chicago women with or at risk for HIV infection- Evidence for sexual transmission. **Sex. Transm. Dis.**, **25**: 527-32, 1998.
- HIJIKATA, M.; MIZUSHIMA, H.; AKAGI, T.; MORI, S.; KAKIUCHI, N.; KATO, N.; TANAKA, T.; KIMURA, K.; SHIMOTOHNO, K. – Two distinct proteinase activities required for the processing of a populative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus. **J. Virol.**, **67**: 4665-75, 1993 a.
- HIJIKATA, M.; SHIMIZU, Y.K.; KATO, H.; IWAMOTO, A.; SHIH, J.W.; ALTER, H.J.- Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. **J. Virol.**, **67**: 1953-8, 1993b.
- HOLLINGSWORTH, R.C.; SILLEKENS, P.; VANDEURSEN, P.; NEAL, K.R.; IRVING, W.L.- Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA® : stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. **J. Hepatol.** **25**: 301-6,1996.
- HOSEIN, B.; FANG, C.; POPOVSKY, M.; YE, J.; ZHANG, M.; WANG, C. – Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **88**: 3647-51, 1991.
- HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. – **Applied logistic regression**. New York: John Wiley, 1989. 307p
- HOUGHTON, M.; WEINER, A.; JANG, H.; KUO, J.; CHOO, Q.L. – Molecular biology of hepatitis C viruses: implication for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, **14**: 381-8, 1991.
- HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. – **Designing clinical research-an epidemiologic approach**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. 247p .
- IBGE. **Censo Demográfico e Contagem da população**. Rio de Janeiro, 1997. Disponível em [<http://www.ibge.gov.br/estatistica/população>] , acesso em 11/02/1999.
- IBGE. **Indicadores Sociais Mínimos – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 1996**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em [<http://www.ibge.gov.br/estatistica/população/condição/indicadoresminimos>], acesso em 11/02/1999.
- INOUE, Y.; TAKEUCHI, K.; CHOU, W.H.; UNAYAMA, T.; TAKAHASHI, K.; SALTO, I. – Silent mother-to-child transmission of hepatitis C virus through two generations determined by comparative nucleotide sequence analysis of the viral cDNA. **J. Infect. Dis.**, **166**: 1425-8, 1992.

- KANAZAWA, Y.; HAYASHI, N.; MITA, E.; HAGIWARA, H; KASAHARA, A; FUSAMOTO, H; KAMADA, T. – Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. **Hepatology**, **20**: 1121-30, 1994.
- KATO, N.; HIJIKATA, M.; OOTSUYAMA, Y.; NAKAGAWA, M.; OHKOSHI, S.; SUGIMURA, T.; SHIMOTOHNO, K. – Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **87**: 9524-8, 1990.
- KIYOSAWA, K.; GIBO, Y.; SODEYAMA, T.; FURUTA, K.; IMAI, H.; YODA, H; KOIKE, Y; YOSHIZAWA, K; FURUTA, S. – Possible infectious causes in 651 patients with acute viral hepatitis during a 10-year period (1976-1985). **Liver**, **7**: 163-8, 1987.
- KLEINMAN, S; ALTER, H; BUSCH, M; HOLLAND, P; TEGTMEIER, G; NELLES, M; LEE, S; PAGE, E; WILBER, J; POLITO, A – Increased detection of hepatitis C virus (HCV) infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. **Transfusion**, **32**: 805-13, 1992.
- KOZIOL, D.E.; HOLLAND, P.V.; ALLING, D.W.; MELPOLDER, J.C.; SOLOMON, R.E.; PURCELL, R.H. – Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agent in donated blood. **Ann. Intern. Med.**, **104**: 486-95, 1986.
- KUDO, Y.; YANASE, Y.; OHSHIRO, M.; YAMAMOTO, M.; MORITA, M.; SHIBATA, M.; MORISHIMA, T. – Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: Quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. **J. Med. Virol.**, **51**: 225-30, 1997.
- KUMAR, R.M.; FROSSAD, P.M.; HUGHES, P.F. – Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis C in asymptomatic egyptian women. **Obstet. Gynecol.**, **75**: 177-82, 1997.
- KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, H.; GITNICK, G.L.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAG, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E.; TEGTMEIER, G.E.; BONINO, F.; COLOMBO, M.; LEE, W.S; KUO, C.; BERGER, K.; SHUSTER, J.R.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. – An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, **244**: 362-4, 1989.
- KURAUCHI, O.; FURUI, T.; ITAKURA, A.; ISHIKO, H.; SUGIYAMA, M.; OHNO, Y. – Studies on transmission of hepatitis C virus from mother-to-child in the perinatal period. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **253**: 121-6, 1993.
- KURU, U.; TURAN, O.; KURU, N.; SAGLAM, Z.; CEYLAN, Y.; NURLUOGLU, M.; AGACFIDAN, A. – Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant turkish women and their families. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **15**: 248-51, 1996.

- KWOK, S. & HIGUCHI, R. – Avoiding false positives with PCR. **Nature**, **339**: 237-8, 1989.
- LA TORRE, A.; BIADAIOLI, R.; CAPOBIANCO, T.; COLAO, M.G.; MONTI, M.; PULLI, F.; VISIOLI, C.B.; ZIGNEGO, A.L.; RUBALTELLI, F. – Vertical transmission of HCV. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **77**: 889-92, 1998.
- LAM, J.P.; MCOMISH, F.; BURNS, S.M.; YAP, P.L.; MOK, J.Y.; SIMMONDS, P. – Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. **J. Infect. Dis.**, **67**: 572, 1993.
- LAU, J.Y.N.; DAVIS, G.L.; KNIFFEN, J.; QIAN, K.P.; URDEA, M.S.; CHAN, C.S.; MIZOKAMI, M.; NEUWALD, P.D.; WILBER, J.C. – Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. **Lancet**, **341**: 1501-4, 1993.
- LEIGH, B.C.; TEMPLE, M.T.; TROCKI, C.F. – The relationship of alcohol use to sexual activity in a US national sample. **Soc. Sci. Med.**, **39**: 1527-35, 1994.
- LIN, H.H.; KAO, J.H.; HSU, H.Y.; NI, Y.H.; CHANG, M.H.; HUANG, S.C. – Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. **J. Pediatr.**, **126**: 589-91, 1995.
- LIN, H.H.; KAO, J.H.; HSU, H.Y.; NI, Y.H.; YEH, S.H.; HWANG, L.H.; CHANG, M.H.; HWANG, S.C.; CHEN, P.J.; CHEN, D.S. – Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. **J. Infect. Dis.**, **169**: 638-41, 1994.
- LISSEN, E.; ALTER, H.J.; ABAD, M.A.; TORRES, Y.; PEREZ-ROMERO, M.; LEAL, M.; PINEDA, J.A.; TORRONTERAS, R.; SANCHEZ-QUIJANO, A. – Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **12**: 827-31, 1993.
- LOK, A.S.F.; CHEUNG, R.; CHAN, R.; LIU, V. – Hepatitis C viremia in patients with hepatitis C virus infection. **Hepatology**, **15**: 1007-12, 1992.
- MACCABRUNI, A.; BOSSI, G.; CASELLI, D.; CIVIDINI, A.; SILINI, E.; MONDELLI, UM – High efficiency of vertical transmission of hepatitis C virus among babies born to human immunodeficiency virus-negative women. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **14**: 921-2, 1995.
- MACLEAN, A.B.; CAMERON, S.; FOLLETT, E.A.C. – Prevalence of hepatitis B and C viruses and human immunodeficiency virus infections in women of reproductive age. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **100**: 702-3, 1993.

- MANZINI, P.; SARACCO, G.; CERCHIER, A.; RIVA, C.; MUSSO, A.; RICOTTI, E. – Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; Persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. **Hepatology**, **21**: 328-32, 1995.
- MARCELLIN, P.; BERNUAU, J.; MARTINOT-PEIGNOUX, M.; LARZUL, D.; XU, L.Z.; TRAN, S.; BEZEAUD, A.; GUIMONT, M.C.; LEVARDON, M.; AUMONT, P.; ERLINGER, S.; BENHAMOU, J.P. – Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV1 negative pregnant women and their children. **Dig. Dis. Sci.**, **38**: 2151-5, 1993.
- MARIOTONI, G.G.B. & BARROS FILHO, A.A. – Nascer em Campinas: análise de dados do Sinasc. **Rev. Paul. Pediatria**, **15**: 24-30, 1997.
- MARRANCONI, F.; FABRIS, P.; STECCA, C.; LAMPIERI, L.; BETTINI, M.C.; FABRIZIO, N.; LALLA, F. – Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. **Infection**, **22**: 333-7, 1994.
- MARTELL, M.; ESTEBAN, J.I.; QUER, J.; GENESCA, J.; WEINER, A.; ESTEBAN, R.; GUARDIA, J.; GOMEZ, J. – Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. **J. Virol.**, **66**: 3225-9, 1992.
- MARTINOT-PEIGNOUX, M.; MARCELLIN, P.; XU, L.Z.; BERNUAU, J.; ERLINGER, S.; BENHAMOU, J.P.; LARZUL, D. – Reactivity to c33c antigen as a marker of hepatitis C virus multiplication. **J. Infect. Dis.**, **165**: 595-6, 1992.
- MARTINS, R.M.B.; VANDERBORGHT, B.O.M.; ROUZERE, C.D.; SANTANA, C.L.; FERREIRA, R.G.; YOSHIDA, C.F.T. – Anti HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of central Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **36**: 501-6, 1994.
- MARTINS, R.M.B.; VANDERBORGHT, B.O.M.; ROUZERE, C.; CARDOSO, D.D.P.; AZEVEDO, M.S.P.; YOSHIDA, C.F.T. – Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in central Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **90**:11, 1995 a.
- MARTINS, R.M.B.; PORTO, S.O.; VANDERBORGHT, B.O.; ROUZERE, C.D.; QUEIROZ, D.A.; CARDOSO, D.D.; YOSHIDA, C.F.T. – Short Report: Prevalence of hepatitis C viral antibody among children, adolescents and street youths. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **53**: 654-5, 1995b.
- MARTINS, R.M.B.; ALMEIDA, V.C.; VANDERBORGHT, B.O.M.; BRITO, J.B.A.; CARDOSO, D.D.P.; PEREIRA, M.S.; YOSHIDA, C.F.T. – Prevalence of hepatitis C antibodies among health care workers at high risk for blood exposure, **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **38**: 309-10, 1996.

- MARTINS, R.M.B.; VANDERBORGHT, B.O.M.; YOSHIDA, C.F.T. – Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **93**: 299-300, 1998.
- MAST, E.E. & ALTER, M.J. – Hepatitis C. **Semin. Ped. Infect. Dis.**, **8**: 17-22, 1997.
- MATSUBARA, T.; SUMAZAKI, R.; TAKITA, H. – Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. **Eur. J. Pediatr.**, **154**: 973-8, 1995.
- MAZZA, C.; RAVAGGI, A.; RODELLA, A.; PADULA, D.; DUSE, M.; LOMINI, M.; PUOTI, M.; ROSSINI, A.; CARIANI, E. – Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. **J. Med. Virol.**, **54**: 12-9, 1998.
- MCGUINNESS, P.H.; BISHOP, G.A.; LIEN, A.; WILEY, B.; PARSONS, C.; MCCAUGHAN, G.W. – Detection of serum hepatitis C virus RNA in HCV antibody-seropositive volunteer blood donors. **Hepatology**, **18**: 485-90, 1993.
- MCHUTCHISON, J.G.; PERSON, J.L.; GOVINDARAJAN, S.; VALINLUCK, B.; GORE, T.; LEE, S.R.; NELLES, M.; POLITO, A.; CHIEN, D.; DINELLO, R.; QUAN, S.; KUO, G.; REDEKER, A.G. – Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. **Hepatology**, **15**: 19-25, 1992.
- MCOMISH, F.; CHAN, S.W.; DOW, B.C. – Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences in serologic reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. **Transfusion**, **33**: 7-13, 1993.
- MCOMISH, F.; YAP, P.L.; DOW, B.C.; FOLLET, E.A.C.; SEED, C.; KELLER, A.J.; COBAIN, T.J.; KRUSIUS, T.; KOLHO, E.; NAUKARINNEN, R.; LIN, C.; LAI, C.; LEONG, S.; MEDGYESI, G.A.; HÈJJAS, M.; KIYOKAWA, H.; FUKADA, K.; CUYBERS, T.; SAEED, A.A.; AL-RASHEED, A.M.; LIN, M.; SIMMONDS, P. – Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. **J. Clin. Microbiol.**, **32**: 884-92, 1994.
- MEDINA, M. & SCHIFF E.R. – Hepatitis C: diagnostic assays. **Semin. Liver Dis.**, **15**: 33-40, 1995.
- MELLOR, J.; HOLMES, E.C.; JARVIS, L.M. – Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. **J. Gen. Virol.**, **76**: 2493-507, 1995.
- MESQUITA, P.E.; GRANATO, C.F.H.; CASTELO, A. – Risk Factors Associated with hepatitis C virus (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, São Paulo state, Brazil. **J. Med. Virol.**, **51**: 338-43, 1997.
- MILLER, R.H. & PURCELL, R.H. – Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **87**: 2057-61, 1990.

- MORIYA, T.; SASAKI, F.; MIZUI, M.; OHNO, N.; MOHRI, H.; MISHIRO, S.; YOSHIZAWA, H. – Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. **Biomed. & Pharmacother.**, **49**: 59-64, 1995.
- MORTIMER, P.P.; COHEN, B.J.; LITTOU, P.A.; VANDERVELDE, E.M.; BASSENDINE, M.F.; BRIND, A.M.; HAMBLING, M.H. – Hepatitis C antibody. **Lancet**, **ii**: 798, 1989.
- NAGATA, I.; SHIRAKI, K.; TANIMOTO, K.; HARADA, Y.; TANAKA, Y.; OKADA, T. – Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **J. Pediatr.**, **120**: 432-4, 1992.
- NAGHETTINI, A.V.; DAHER, R.R.; MATIN, R.M.B.; DOLES, J.; VANDERBORGHT, B.; YOSHIDA, C.F.T.; ROUZERE, C. – Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise em Goiânia, GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **30**: 113-7, 1997.
- NAKASHIMA, K.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; KISHIHARA, Y.; MITSUTAKE, A.; KASHIWAGI, S. – Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. **JAMA**, **274**: 1459-61, 1995.
- NAKATSUJI, Y.; MATSUMOTO, A.; TANAKA, E.; OGATA, K. – Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: first-generation and second-generation enzyme-linked immunosorbent assay, second-generation recombinant immunoblot assay nested polymerase chain reaction analysis. **Hepatology**, **16**: 300-5, 1992.
- NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. Alcohol Alert Nº16: Moderate Drinking . Bethesda, MD: NIAAA, 1992.
- NI, Y.H.; CHANG, M.H.; CHEN, P.J.; LIN, H.H.; HSU, H.Y. – Evolution of hepatitis C virus in mothers and infants infected through mother-to-infant transmission. **J. Hepatol.**, **26**: 967-74, 1997.
- NIGRO, G.; D'ORIO, F.; CATANIA, S.; BADOLATO, M.C.; LIVADIOTTI, S.; BERNARDI, S.; D'ARGENIO, P. – Mother to infant transmission of coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: prevalence and clinical manifestations. **Arch.Virol.**, **142**: 453-7, 1997
- NIU, M.T.; COLEMAN, P.J.; ALTER, M.J. – Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and staff. **Am. J. Kidney Dis.**, **22**: 568-73, 1993.
- NON-A, non-B ? **Lancet**, **2**: 64-5, 1975. [Editorial]

- NOVATI, R.; THIERS, V.; MONFORTE, A.D. – Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. **J. Infect. Dis.**, **165**: 720-3, 1992.
- OGATA, N.; ALTER, H.J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. – Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of the hepatitis C virus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **88**: 3392-6, 1991.
- OHTO, H.; TERAZAWA, S.; SASAKI, N. – Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. **N. Engl. J. Med.**, **330**: 744-50, 1994.
- OKADA S; AKAHANE, Y.; SUZUKI, H.; OKAMOTO, H.; MISHIRO, S. – The degree of variability in the aminoterminal region of the E2/NS1 protein of the hepatitis C virus correlates with the responsiveness to interferon therapy in viremic patients. **Hepatology**, **16**: 619-24, 1992.
- OKAMOTO, H.; OKADA, S.; SUGIYAMA, Y.; KURAI, K.; IIZUKA, H.; MACHIDA, A.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. – Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. **J. General. Virol.**, **72**: 2697-704, 1991.
- OKAMOTO, H.; SUGIYAMA, Y.; OKADA, S.; KURAI, K.; AKAHANE, Y.; SUGAI, Y.; TANAKA, T.; SATO, K.; TSUDA, F.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. – Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. **J. Gen. Virol.**, **73**: 673-9, 1992.
- OLIVEIRA, N.D.; KOPELMAN, B.I.; MUNDIN, H.C.; CAMPOS, T.M.A. – Prevalência de gestantes portadoras do vírus da hepatite B (VHB) e transmissão perinatal. **J. Pediatr.**, **69**: 53-60, 1993.
- OSMOND, D.H.; PADIAN, N.S.; SHEPPARD, H.W.; GLASS, S.; SHIBOSKI, S.C.; REINGOLD, A. – Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. **JAMA**, **269**: 361-5, 1993.
- PACCAGNINI, S.; PRINCIPI, N.; MASSIRONI, E.; TANZI, E.; ROMANO, L.; MUGGIASCA, M.L.; RAGNI, M.C.; SALVAGGIO, L. – Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **14**: 195-9, 1995.
- PALOMBA, E.; MANZINI, P.; FIAMMENGO, P.; MADERNI, P.; SARACCO, G.; TOVO, P.A. – Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. **Clin. Infect. Dis.**, **23**: 47-50, 1996.

- PAPAEVANGELOU, V.; POLLACK, H.; ROCHFORD, G.; KOKKA, R.; HOU, Z.; CHERNOFF, J.; HANNA, B.; KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W. – Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV): infected infants of HIV- and HCV- coinfecting women. **J. Infect. Dis.**, **178**: 1047-52, 1998.
- PATIÑO-SARCINELLI, F.; HYMAN, J.; CAMACHO, L.A.B.; LINHARES, D.B.; AZEVEDO, J.G.-Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. **Transfusion**, **34**: 138-41, 1994.
- PAWLITSKY, J.M.; ROUDOT-THORAVALL, F.; PELLET, C.; AUMONT, R.; DARTHUY, R.; REMIRE, J.; DUVAL, J.; DHUMEAUX, D. – Influence of hepatitis C virus (HCV) genotypes on HCV recombinant immunoblot assay patterns. **J.Clin. Microbiol.**, **33**: 357-9, 1995.
- PIPAN, C.; AMICI, S.; ASTORI, G.; CECI, G.P.; BOTTA, G.A. – Vertical transmission of hepatitis C virus in low-risk pregnant women. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **15**: 116-20, 1996.
- POLYWKA, S.; FEUCHT, H.; ZÖLLNER, B.; LAUFS, R. – Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **16**: 121-4, 1997.
- POTERUCHA, J.J.; RAKELA, J.; LUMENG, L.; LEE, C.H.; TASWELL, H.F.; WIESNER, R.H. – Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction. **Hepatology**, **15**: 42-5, 1992.
- POZZATO, G.; MORETTI, M.; FRANZIN, F. – Severity of liver disease with different hepatitis C viral clones. **Lancet**, **338**: 509, 1991.
- PRATI, D.; CAPELLI, C.; ZANELLA, A.; MOZZI, F.; BOSONI, P.; PAPPALETTERA, M.; ZANUSO, F.; VIANELLO, L.; LOCATELLI, E.; FAZIO, C.; RONCHI, G.; DEL NINNO, E.; COLOMBO, M.; SIRCHIA, G. – Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, **110**: 178-83, 1996.
- PRATI, E.; CAPELLI, C.; BOSONI, P.; MOZZI, F.; ZANELLA, A.; SIRCHIA, G. – Determination of hepatitis C virus RNA in the serum by the Amplicor HCV PCR kit. **Vox. Sang.**, **67**: 112-4, 1994.
- PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; GRADY, G.F.; KUHNS, W.J.; HAZZI, C.; LEVINE, R.W.; MILLIAN, S.J. – Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. **Lancet**, **2**: 241-6, 1974.

- PURO, V.; GIRARDI, E.; IPPOLITO, G.; LO PRESTI, E.; BENEDETTO, A.; ZANIRATTI, S.; GIANNINI, V.; GIOIA, C.; NATILI, S.; TOSSINI, G.; POMINI, P.; RIZZI, N.; TELLINI, P. – Prevalence of hepatitis B and C viruses and human immunodeficiency virus infection in women of reproductive age. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **99**: 598-600, 1992.
- REINUS, J.F.; LEIKIN, E.L.; ALTER, H.J. – Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. **Ann. Intern.**, **117**: 881, 1992.
- RESTI, M.; AZZARI, C.; MANNELLI, F.; MORIONDO, M.; NOVEMBRE, E.; MARTINO, M.; VIERUCCI, A.; TUSCANY STUDY GROUP ON HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN CHILDREN. – 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. **Br. Med. J.**, **317**: 437-41, 1998.
- RIDZON, R.; GALLAGHER, K.; CIESIELSKI, C.; MAST, E.E.; GINSBERG, M.B.; ROBERTSON, B.J.; LUO, C.C.; DEMARIA, A. – Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. **N. Engl. J. Med.**, **336** : 919-22, 1997.
- ROGGENDORF, M.; DEINHARDT, F.; RASSHOFER, R.; EBERLE, J.; HOPF, U.; MÖLLER, B.; ZACHOVAL, R.; PAPE, G.; SCHRAMM, W.; ROMMEL, F. – Antibodies to hepatitis C virus. **Lancet**, **2**: 324-5, 1989.
- ROMEO, J.M.; ULRICH, P.P.; BUSCH, M.P.; VYAS, G.N. – Analysis of hepatitis C virus RNA prevalence and surrogate markers of infection among seropositive voluntary blood donors. **Hepatology**, **17**: 188-95, 1993.
- ROSENBLUM, L.S.; HADLER, S.C.; CASTRO, K.G.; LIEB, S.; JAFFE, H.W. – Heterosexual transmission of hepatitis B virus in Belle Glade, Florida. **J. Infect. Dis.**, **161**: 407-11, 1990.
- ROSMAN, A.S.; PARONETTO, F.; GALVIN, K.; WILLIAMS, R.J.; LIEBER, C.S. – Hepatitis C virus antibody in alcoholic patients: association with the presence of portal and/ or lobular hepatitis. **Arch. Intern. Med.**, **153**: 965-9, 1993.
- ROUDOT-THORAVAL, F.; PAWLITSKY, J.M.; THIERS, V. – Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. **Hepatology**, **17**: 772, 1993.
- SABATINO, G.; RAMENGGHI, L.A.; DI MARZIO, M.; PIZZIGALLO, E. – Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2980 pregnant women in Italy. **Eur. J. Epidemiol.**, **12**: 443-7, 1996.

- SABINO, E.C.; GUERRA, E.M.; OBA, I.T.; SPINA, A.M.M.; VAZ, A.J. – Frequência de marcadores de hepatite B em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **34**: 535-41, 1992.
- SALLERAS, L.; BRUGUERA, M.; VIDAL, J.; PLANS, P.; DOMINGUEZ, A.; SALLERAS, M.; NAVAS, E.; GALI, N. – Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: a case-control study. **J. Med. Virol.**, **52**: 164-7, 1997.
- SASAKI, N.; MATSUI, A.; MOMOI, M.; TSUDA, F.; OKAMOTO, H. – Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. **Pediatr. Res.**, **42**: 263-7, 1997.
- SHERMAN, K.E.; O'BRIEN, J.; GUTIERREZ, A.G.; HARRISON, S.; URDEA, M.; NEUWALD, P.; WILBER, J. – Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. **J. Clin. Microbiol.**, **31**: 2679-82, 1993.
- SHEU, J.C.; LEE, S.H.; WANG, J.T.; SHIN, L.N.; WANG, T.H.; CHEN, D.S. – Prevalence of anti-HCV and HCV viremia in hemodialysis patients in Taiwan. **J. Med. Virol.**, **37**: 108-12, 1992.
- SHEV, S.; HERMODSSON, S.; LINDHOLM, A.; MALM, E.; WIDELL, A.; NORKRANS, G. – Risk factor exposure among hepatitis C virus RNA positive Swedish blood donors-The role of parenteral and sexual transmission. **Scand. J. Infect. Dis.**, **27**: 99-104, 1995.
- SHIMIZU, Y.K.; IWAMOTO, A.; HIJIKATA, M.; PURCELL, R.H.; YOSHIKURA, H. – Evidence for *in vitro* replication of hepatitis C virus genome in a human T-cell line. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **89**: 5477, 1992.
- SHINDO, M.; ARAI, K.; SOKAWA, Y.; OKUNO, T. – The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. **Hepatology**, **22**: 418-25, 1995.
- SILVERMAN, N.S.; JENKIN, B.K.; WU, C. – Hepatitis C virus in pregnancy: seroprevalence and risk factors for infections. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**: 583, 1993.
- SILVERMAN, N.S.; SNYDER, M.; HODINKA, R.L.; MCGILLEN, P.; KNEE, G. – Detection of hepatitis C virus antibodies and specific hepatitis C virus ribonucleic acid sequences in cord bloods from a heterogeneous prenatal population. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **173**: 1396-400, 1995.
- SIMMONDS, P. – Variability of hepatitis C virus. **Hepatology**, **21**: 570-83, 1995.

- SIMMONDS, P.; HOLMES, E.C.; CHA, T.A.; CHAN, S.W.; MCOMISH, F.; IRVINE, B.; BEALL, E.; YAP, P.L.; KOLBERG, J.; URDEA, M.S. - Classification of hepatitis C virus into six major genotype and a series of subtype by phylogenetic analyses of the NS-5 region. **J. Gen. Virol.**, **74**: 2391-9, 1993.
- SPENCER, J.D.; LATT, N.; BEEBY, P.J.; COLLINS, E.; SAUNDERS, J.B.; MCCAUGHAN, G.W.; COSSART, Y.E. - Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. **J. Viral. Hepat.**, **4**: 395-409, 1997.
- STEIN, M.D. & CYR, M.G. - Women and substance abuse. **Med. Clin. North. Am.**, **81**: 979-98, 1997.
- SUGITANI, M.; INCHAUSPE, G.; SHINDO, M.; PRINCE, A.M. - Sensitivity of serological assays to identify blood donors with hepatitis C viraemia. **Lancet**, **339**: 1018-9, 1992.
- SUZICH, J.A.; TAMURA, J.K.; PALMERHILL, F.; WARRENER, P.; GRAKOU, A.; RICE, C.M.; FEINSTONE, S.M.; COLLETT, M.S. - Hepatitis C virus NS3 protein polynucleotide-stimulated nucleoside triphosphatase and comparison with the related pestivirus and flavivirus enzymes. **J. Virol.**, **67**: 6152-8, 1993.
- TANZI, M; BELLELLI, E; BENAGLIA, G; CAVATORTA, E; MERIALDI, A; MORDACCI, E; RIBERO, M.L; TAGGER, A; VEROTTI, C; VOLPICELLI, A. - The prevalence of HCV infection in a cohort of pregnant women, the related risk factors and the possibility of vertical transmission. **Eur. J. Epidemiol.**, **13**: 517-21, 1997.
- THALER, M.M.; PARK, C.K.; LANDERS, D.V.; WARA, D.W.; HOUGHTON, M.; VEEREMAN-WAUTERS, G. - Vertical transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, **338**: 17-8, 1991.
- THOMAS SL, NEWELL ML, PECKHAM CS, ADES AE, HALL AJ. - Use of polymerase chain reaction and antibody tests in the diagnosis of vertically transmitted hepatitis C virus infection. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **16**: 711-9, 1997.
- THOMAS, D.L.; CANNON, R.O.; SHAPIRO, C.N.; HOOK, E.W.; ALTER, M.J.; QUINN, T.C. - Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. **J. Infect. Dis.**, **169**: 990-5, 1994.

- THOMAS, DL.; ZENILMAN, J.M.; ALTER, H.J.; SHIH, J.W.; GALAI, N.; CARELLA, A.V.; QUINN, T.C. – Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore: an analysis of 309 sex partnerships. **J. Infect. Dis.**, **171**: 768-75, 1995.
- TOBLER, L.H.; BUSCH, M.P.; WILBER, J.; DINELLO, R.; QUAN, S.; POLITO, A.; KOCHESKY, R.; BAHL, C.; NELLES, M.; LEE, S.R. – Evaluation of indeterminate c22-3 reactivity in volunteer blood. **Transfusion**, **34**: 130-4, 1994.
- TONG, M.J.; THURSBY, M.; RAKELA, J.; MCPEAK, C.; EDWARDS, V.M.; MOSLEY, J.W. – Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. **Gastroenterology**, **80**: 999-1004, 1981.
- TOKITA, H.; OKAMOTO, H.; TSUDA, F.; SONG, P.; NAKATA, S.; CHOSA, T.; IIZUKA, H.; MISHIRO, S.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. – Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eighth and ninth major genetic groups. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **91**: 11022-6, 1991.
- TOR, J.; LLIBRE, J.M.; CARBONELL, M.; MUGA, R.; RIBERA, A.; SORIANO, V.; CLOTET, B.; SABRIÁ, M.; FOZ, M. – Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV. **Br.Med.J.**, **301**: 1130-3, 1990.
- TOYODA, H.; NAKANO, S.; KUMADA, T.; TAKEDA, I.; SUGIYAMA, K.; OSADA, T.; KIRIYAMA, S.; ORITO, E.; MIZOKAMI, M. – Comparison of serum hepatitis C virus RNA concentration by branched DNA probe assay with competitive reverse transcription polymerase chain reaction as a predictor of response to interferon- $\alpha$  therapy in chronic hepatitis C patients. **J. Med. Virol.**, **48**: 354-9, 1996.
- URDEA, M.S. – Synthesis and characterization of branched DNA (bDNA) for the direct and quantitation detection of CMV, HBV, HCV, HIV. **Clin. Chem.**, **39**: 725-6, 1993.
- UYTTENDAELE, S.; CLAEYS, H.; MERTENS, W.; VERHAERT, H.; VERMYLEN, C. – Evaluation of third generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. **Vox. Sang.**, **66**: 122-9, 1994.
- VAN DER POEL, C.L.; CUYPERS, H.T.M.; REESLINK, H.W.; WEINER, A.J.; QUAN, S.; DINELLO, R.; VAN BONEN, J.J.P.; WINKEL, I.; MULDER-FOLKERTS, D.; EXEL-OEHLERS, T.J.; SCHAASBERG, W.; LEENTVAAR-KUYPERS, A.; POLITO, A.; HOUGHTON, M.; LELIE, P.N. – Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. **Lancet**, **337**: 317-9, 1991.
- VAN DER POEL, C.L.; REESINK, H.W.; LELIE, P.N.; LEENTVAAR-KUYPERS, A.; CHOO, Q.L.; KUO, G.; HOUGHTON, M. – Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post-transfusion in the Netherlands. **Lancet**, **ii**: 297-8, 1989.

- VAN DER POEL, C.L.; CUYPERS, H.T.; REESINK, H.W. – Hepatitis C virus six years on. **Lancet**, **334**: 1475-9, 1994.
- VAN DOORNUM, G.J.J.; HOOYKAAS, C.; CUYPERS, M.T.; VAN DER LINDEN, M.M.D.; COUTINHO, R.A. – Prevalence of hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. **J. Med. Virol.**, **35**: 22-7, 1991.
- VANDERBORGHT, B.O.M.; REIS, A.M.M.; ROUZERE, C.D.; SILVA, R.S.; YOSHIDA, C.F.T.; FRANCO, L.G.P.; MAERTENS, G.; VAN HEUVERSWIJN, H.; PEREIRA, J.M. – Prevalence of anti-hepatitis C virus in the blood donor population of Rio de Janeiro. **Vox. Sang.**, **65**: 122-5, 1993.
- VANDERBORGHT, B.O.M.; ROUZERE, C.; GINUINO, C.F.; MAERTENS, G.; VAN HEUVERSWYN, H.; YOSHIDA, C.F.T. – High prevalence of hepatitis C infection among brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **37**: 75-9, 1995.
- VERBAAN, H.; ANDERSSON, K.; ERIKSSON, S. – Intravenous drug abuse: the major route of hepatitis C virus transmission among alcohol-dependent individuals. **Scand. J. Gastroenterol**, **28**: 714-8, 1993.
- WATANABE, J.C.; MATSUMOTO, K.; FUJIMURA, K.; SHIMADA, T.; YOSHIZAWA, H.; OKAMOTO, H.; IIZUKA, H.; TANGO, T.; IKEDA, H.; ENDO, N.; MAZDA, T.; NOJIRI, T.; AOYAMA, K.; KANEMITSU, K.; YAMANO, H.; MIZUI, M.; YOKOISHI, F.; TOKUNAGA, K.; NISHIOKA, K. – Predictive value of screenig tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia: Japanese experience. **Vox. Sang.**, **65**: 199-203, 1993.
- WEINER, A.J.; KUO, G.; BRADLEY, D.W.; BONINO, F.; SARACCO, G.; LEE, C.; ROSENBLATT, J.; CHOO, Q.L.; HOUGHTON, M. – Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. **Lancet**, **335**:1-3, 1990.
- WEINER, A.J.; THALER, M.M.; CRAWFORD, K. – A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. **J. Virol.**, **67**: 365, 1993.
- WEINSTOCK, H.S.; BOLAN, G.; REINGOLD, A.L.; POLISH, L.B. – Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. **JAMA**, **269**: 392-4, 1993.
- WEJSTAL, R. & NORKRANS, G. – Chronic non-A, non-B hepatitis in pregnancy: outcome and possible transmission to the offspring. **Scand. J. Infect. Dis.**, **21**: 485-90, 1989.
- WEJSTAL, R.; WIDELL, A.; MANSSON, A.S.; HERMODSSON, S.; NORKRANS, G. – Mother-to-infant tranmission of hepatitis C virus. **Ann. Intern. Med.**, **117**: 887, 1992.

- WENGLER, G.; BRADLEY, D.W.; COLLETT, M.S.; HEINZ, F.X.; SCHLESINGER, R.W.; STRASS, J.H. – Flaviviridae. In: MURPHY, F.A.; FAUQUET, C.M.; BISHOP, D.H.L.; GHABRIAL, S.A.; JARVIS, A.W.; MARTELLI, G.P.; MAYO, M.A.; SUMMERS, M.D.(eds) – **Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.** New York: Springer, 1995: 415-27.
- WESTH, H.; WORM, A-M.; JENSEN, B.L.; KROON, S.; KVINESDAL, B.; NIELSEN, C.M.; WANTZIN, P. – Hepatitis C virus antibodies in homosexual men and intravenous drug users in Denmark. **Infection**, **21**:115-7, 1993.
- WICKI, A.N. & JOLLER-JEMELKA, H. – Indeterminate hepatitis C. **Lancet**, **341**: 1534, 1993.
- YOSHIOKA, K.; KAKAUMU, S.; WAKITA, T.; ISHIKAWA, T.; ITOH, Y.; TAKAYANAGI, M.; SHIBATA, M.; MORISHIMA, T. – Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-a therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. **Hepatology**, **16**:293-9, 1992.
- YOUNG, K.K.Y.; RESNICK, R.M.; MYERS, T.W. – Detection of hepatitis C virus RNA by a combined reverse transcription-polymerase chain reaction assay. **J. Clin. Microbiol.**, **31**: 882-6, 1993.
- YUKI, N.; HAYASHI, N.; HAGIWARA, H.; NAITO, M.; KASAHARA, A.; FUSAMOTO, H.; KAMADA, T. – Hepatitis C virus replication and antibodies to structural and nonstructural viral proteins in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, **20**: 421-5, 1994.
- XIONG, S.K.; OKAJIMA, Y.; ISHIKAWA, K.; WATANABE, H.; INABA, N. – Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile prognosis. **J. Obstet. Gynaecol.Res.**, **24**: 57-61, 1998.
- ZAAIJER, H.L.; CUYPERS, H.T.M.; REESINK, H.W.; WINKEL, I.N.; GERKEN, G.; LELIE, P.N. – Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. **Lancet**, **341**: 722-4, 1993.
- ZANETTI, A.R.; TANZI, E.; PACCAGNINI, S.; PRINCIPI, N.; PIZZOCOLO, G.; CACCAMO, M.L.; D'AMICO, E.; CAMBIÈ, G.; VECCHI, L. – Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, **345**: 289-91, 1995.
- ZUCCOTTI, G.V.; RIBERO, M.L.; GIOVANNINI, M.; FASOLA, M.; RIVA, E.; PORTERA, G.; BIASUCCI, G.; DECARLIS, S.; PROFETA, M.L.; TAGGER, A. – Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. **J. Pediatr.**, **127**: 278-80, 1995.

*Apêndice*

## APÊNDICE 1 - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, fui informada que na sala de parto foi coletado 10 ml do meu sangue e que, se eu concordar, serão utilizados na realização de exames para pesquisar quatro infecções: Hepatite B, Hepatite C, AIDS e Sífilis. Recebi informações sobre como essas doenças são transmitidas e sobre os problemas que podem causar para o neném. Também me explicaram que responderei a um questionário com informações pessoais que, por questão de sigilo, não ficará na minha pasta e sim arquivado sob os cuidados da pesquisadora (Dra Patelli).

Fui orientada a retornar para saber dos resultados dos exames e, na possibilidade de existir problemas com os exames, eu poderei ser acompanhada neste Hospital, assim como o meu filho.

Entendo que minha participação é totalmente voluntária não sendo, em hipótese alguma, uma exigência para eu e meu filho continuarmos recebendo atendimento neste Hospital.

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Assistente Social

## APÊNDICE 2 - FORMULÁRIO PARA A ENTREVISTA DAS MÃES

Data do parto: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nº da soroteca: [ ] [ ] [ ] [ ] - [1] [A]

Nome: \_\_\_\_\_

RH: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] - [ ]

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ fone: \_\_\_\_\_

Cidade: Campinas [ ]    Reg. Metrop. Camp. [ ]    Outra cid. SP [ ]

Ponto de refer.:	
fone contato:	Nome:



---

**PARTE 3: HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA**

3. 1. Número de gestações incluindo a última: [ ][ ]  
3. 2. Número de partos normais [ ][ ]  
3. 3. Número de cesáreas [ ][ ]  
3. 4. Número de abortos [ ][ ]  
3. 5. Já teve doença de transmissão sexual? [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
3. 6. Tipo de doença:  
    a- Sífilis [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b- Condiloma(crista de galo) [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    c- Herpes genital [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    d- Cancro mole [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    e- AIDS [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
3. 7. Fez pré-natal na gestação atual? [ ] Não [ ] Sim  
3. 8. Se sim, número de consultas? [ ][ ] consultas  
3.9. Local do pré-natal (> número consultas): [ ] Hospital da PUC  
    [ ] Postos da PUC [ ] Outro Serviço  
3. 10. Idade gestacional: [ ][ ] sem. [ ] Não sabe  
3. 11. Parto gemelar nesta gestação: [ ] Não [ ] Sim

---

**PARTE 4: COMPORTAMENTO SEXUAL**

4. 1. Início da atividade sexual: [ ][ ] anos [ ] Não lembra  
4. 2. N° de parceiros nos últimos 36 meses: [ ][ ] parceiros [ ] Não lembra  
4. 3. Parceiro politransfundido:  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 4. Parceiro com hepatite  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 5. Parceiro com DST  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 6. Parceiro com AIDS  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 7. Parceiro com problemas de bebida alcoólica  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 8. Parceiro usuário de drogas não-injetáveis  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 9. Parceiro usuário de drogas injetáveis  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 10. Parceiro presidiário ou ex  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
4. 11. Parceiro heteropromiscuo  
    a-Já teve [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe  
    b-Tem [ ] Não [ ] Sim [ ] Não sabe

4. 12. Parceiro bissexual

a-Já teve  Não  Sim  Não sabe  
b-Tem  Não  Sim  Não sabe

4. 13. Preservativo: conhece  Não  Sim

4. 14. Uso c/ parceiro fixo:  nunca  às vezes  sempre  não se aplica

4. 15. Uso com parceiro eventual:  nunca  às vezes  sempre  
 não se aplica

4. 16. Coito Anal:  Não  raramente  freqüente

4. 17. Prostituição:  Não  passado  presente

---

**PARTE 5: HÁBITOS**

Durante a vida até tomar conhecimento da gravidez:

5. 1. Álcool:  Não  2 a 3 doses/mês  2 a 3 d./semana

uso diário ou  $\geq 5$  d. em única ocasião

5. 2. Tabaco:  Não   $\leq 5$  cigar./dia  6 a 10 cigar./dia   $> 10$  cigar./dia

5. 3. Maconha:  Não  Sim

5. 6. Anfetamina e (ou) codeína  Não  Sim

5. 4. Cocaína inalatória:  Não  Sim

5. 5. "Crack":  Não  Sim

5. 7. Uso de drogas injetáveis:  Não  Sim

5. 8. Se sim, qual tipo de droga injetável:  cocaína  heroína  codeína

anfetamina  cocaína+ outras

**Durante a gestação:**

5. 9. Álcool:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 10. Tabaco:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 11. Maconha:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 12. Cocaína inalatória:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 13. "Crack":  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 14. Anfetamina:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

5. 15. Uso de drogas injetáveis:  Não  manteve  reduziu  já havia interrompido

**PARTE 6: OUTROS ANTECEDENTES**

6. 1. Transfusão de sangue/derivados:  Não  Sim  Não sabe

6. 2. Transfusão aconteceu há quantos anos?  anos  Não lembra

6. 3. Já teve hepatite?  Não  Sim  Não sabe

6. 4. Se sim, sabe qual o tipo?  Não sabe  hepatite A

hepatite B  hepatite C

6. 5. História de Prisão:  Não  Sim

Entrevista Realizada por: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**APÊNDICE 3 - FORMULÁRIO PARA OBTENÇÃO DE DADOS DOS  
RECÉM-NASCIDOS**

---

**PARTE 1: IDENTIFICAÇÃO**

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Nº da soroteca: [ ] [ ] [ ] [ ] - [1] [B]

1.1 Sexo: [ ] masculino [ ] feminino

1. 2. Peso: \_\_\_\_\_ [ ] Dado não disponível

1. 3. Altura: \_\_\_\_\_ [ ] Dado não disponível

1. 4. Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_ [ ] Dado não disponível

1. 5. Perímetro torácico: \_\_\_\_\_ [ ] Dado não disponível

---

**PARTE 2: CONDIÇÕES DE NASCIMENTO**

2. 1. Tipo de parto: [ ] vaginal [ ] vaginal com fórceps [ ] cesáreo

2. 2. Bolsa rota há mais de 6 horas: [ ] Não [ ] Sim [ ] Dado não disponível

2. 3. Líquido amniótico: [ ] normal [ ] oligodramnio [ ] polidramnio  
[ ] Dado não disponível

2. 4. Aspecto líquido amniótico: [ ] normal [ ] meconial [ ] com fisiometria

2. 5. Apgar : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ [ ] Dado não disponível

2. 6. Capurro: [ ] [ ]-[ ] semanas [ ] Dado não disponível

---

**PARTE 3: HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS**

3. 1. [ ] RN de termo [ ] RN pré-termo [ ] RN pós-termo  
[ ] Dado não disponível

3. 2. [ ] peso adequado à idade gest. (PAIG)  
[ ] peso abaixo da idade gest.(PIG)  
[ ] grande para idade gest.(GIG) [ ] Dado não disponível

---

**PARTE 4: OUTROS**

4. 1. Presença de má-formação congênita: [ ] Não [ ] Sim  
[ ] Dado não disponível

---

Dados obtidos por \_\_\_\_\_ data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---