



Transmissão vertical do vírus da hepatite C: experiência clínica de um hospital de nível III

Isabel Pinto Pais¹, Cátia Lourenço², Cristina Costa¹, Marcelina Carrilho², Anabela João¹

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

2. Serviço de Obstetrícia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

Resumo

A prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite C (VHC) na grávida é de 0 a 4%, não estando recomendado o seu rastreio universal. A transmissão mãe-filho, embora rara, representa a principal causa de hepatite C em Pediatria. O risco de transmissão vertical é superior nas grávidas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), havendo outros factores descritos mas com resultados inconsistentes. Actualmente, não existem intervenções específicas capazes de diminuir essa transmissão. Efectuou-se um estudo retrospectivo descritivo de 31 crianças, filhas de mães com anticorpos anti-VHC. O principal meio de transmissão materno foi o parentérico (18, 59%). Em 19% das mães existia co-infecção por VIH. Nove (29%) tinham uma virémia (VHC) superior a 10^5 e o genótipo mais frequente foi o 3a (3/4). Vinte e três por cento tiveram uma ruptura de membranas (RM) > 6 horas, 48% dos partos foram cesarianas e 65% dos recém-nascidos efectuaram aleitamento materno. Uma criança ficou infectada, tendo evoluído para seroconversão.

Face ao reduzido tamanho da amostra, apenas se podem retirar reflexões. Numa era em que a transmissão vertical representa a principal causa de hepatite C em Pediatria, seria importante a realização de um estudo multicêntrico com o intuito de se definirem factores de risco associados a essa transmissão, tentando através da sua manipulação minimizar essa mesma transmissão. A taxa de transmissão vertical na nossa amostra foi de 3,2%, com evolução para sero-reversão. O principal meio de contágio materno para HCV foi o toxicológico e uma percentagem substancial apresentava co-infecção por HIV.

Palavras-chave: Transmissão vertical, infecção VHC.

Acta Pediatr Port 2012;43(3):114-7

Vertical transmission of the hepatitis C virus: clinical experience of a Level III hospital

Abstract

The prevalence of anti-hepatitis C virus (HCV) in pregnant women is 0-4% and it's universal screening is not recommended.

The mother-child transmission, although rare, is the main cause of Hepatitis C in Paediatrics. The risk of vertical transmission is higher in pregnant women with human immunodeficiency virus (HIV) infection. There are other factors described but with inconsistent results. Currently there are no specific interventions that can reduce the transmission. A retrospective descriptive study of 31 children born of mothers with anti-HCV was carried out. The main mode of transmission was the parenteral one (59%). In 19% of mothers there was HIV co-infection. Nine (29%) had an HCV viraemia greater than 10^5 and the main genotype was 3a (3/4). In 23% there was a membranes' rupture > 6 hours, 48% of deliveries were by caesarean section and 65% of newborns were breastfed. One child was infected, having evolved to seroreversion.

Given the small sample size, only reflection can be drawn. In an era when the mother-to-child transmission is the main cause of hepatitis C in children, it would be important to conduct a multicenter study to determine risk factors associated with the transmission, believing that its manipulation would minimize the same transmission. In this sample, the vertical transmission rate was 3.2%, with progression to seroreversion. The primary means of maternal HCV infection was drugs use and a substantial proportion had co-infection with HIV.

Keywords: Vertical transmission, HCV infection.

Acta Pediatr Port 2012;43(3):114-7

Introdução

A infecção causada pelo vírus da Hepatite C (VHC) é uma causa importante de morbi-mortalidade, e a sua prevalência na população geral é de 1 a 2%. Em Pediatria estima-se que seja de 0.2 a 0.4%, sendo difícil estimar a potencial extensão desta infecção uma vez que o rastreio pré-natal é selectivo e como tal não representativo¹. O rastreio não é universal uma vez que actualmente não há intervenções de provada eficácia para a prevenção da transmissão vertical e a sua história natural não está adequadamente descrita. A disseminação do HCV efectua-se pela via percutânea ou mucosa. Neste sentido, a transmissão

Recebido: 21.06.2011

Aceite: 31.05.2012

Correspondência:

Isabel Pinto Pais

Serviço de Pediatria

Centro Hospital de Vila Nova de Gaia/Espinho

Isapintopais@gmail.com

entre indivíduos pode ocorrer por da via parentérica (sangue e hemoderivados, transplante de órgãos infectados, partilha de agulhas entre toxicodependentes, etc), vertical mãe-filho, horizontal (contacto domiciliário com um indivíduo infectado, através do contacto inadvertido com sangue contaminado em escovas de dentes, lâminas, etc) ou sexual¹⁻⁸.

O risco de transmissão vertical ocorre quase essencialmente nas mulheres com RNA VHC detectável durante a gravidez (5-10%), sendo o risco de transmissão extremamente baixo quando o RNA é indetectável. A presença de co-infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um factor de risco inquestionável, elevando o risco de transmissão para 20%. Outros factores possíveis, mas sem relação comprovada, são^{9,10}: utilização persistente de drogas endovenosas, virémia elevada (a maioria dos estudos descreve a presença de transmissão a partir de um título superior a 10^5 - 10^6 cópias/mL), elevada extensão das trocas hemáticas materno-fetais durante o trabalho de parto [rotura de membranas (RM) superior a 6 horas e realização de procedimentos invasivos fetais]. A maioria dos estudos afirma que o tipo de parto não influencia a taxa de transmissão vertical^{12,13}. Contudo, é importante referir que a quase totalidade dos mesmos não efectua a distinção entre o subgrupo de cesarianas electivas e cesarianas efectuadas após início do trabalho de parto ou da RM. O potencial benefício de uma cesariana electiva com membranas intactas é sugerido num estudo¹⁴. Até à data, não existe nenhum caso definitivo de transmissão mãe-filho através do leite materno.

O diagnóstico de infecção por VHC é efectuado por serologia e/ou pesquisa de virémia^{15,16}. Uma vez que os anticorpos maternos adquiridos passivamente podem persistir até aos 15-18 meses de vida e o RNA viral pode ser detectado intermitentemente, o diagnóstico de infecção vertical por VHC implica a presença de pelo menos duas determinações de RNA VHC positivas (≥ 3 meses de idade) antes dos 18 meses e/ou persistência de anticorpos anti-VHC aos 15-18 meses.

Em termos de evolução, a maioria das crianças encontra-se assintomática, apresentando anormalidades subtis tais como hepatomegalia ou sintomas ligeiros inespecíficos. É comum apresentarem alterações intermitentes ou persistentes dos enzimas hepáticas (AST, ALT), particularmente durante os primeiros 2 anos de vida, sendo que as elevações da ALT não se correlacionam adequadamente com a gravidade das alterações histológicas. Numa percentagem significativa ocorre resolução espontânea nos primeiros 3 anos, definida como o desaparecimento sustentado do RNA HCV, acompanhada de normalização dos enzimas hepáticas, embora os anticorpos possam persistir, pelo que o diagnóstico de infecção crónica em Pediatria implica uma persistência de RNA-HCV+ para além dos 3 anos. A evolução da infecção faz-se no sentido da resolução espontânea em 20% dos casos ou da progressão para doença crónica em 80% dos mesmos^{2, 15,16}.

Em adultos, o tratamento da infecção por HCV baseia-se no interferão α peguillado e ribavirina. Estes fármacos são contra-indicados na gravidez e nos 6 meses pré-concepcionais uma vez que o Interferão α peguillado tem neurotoxicidade e a ribavirina é teratogénica. Em Pediatria, a utilização de interferon-alfa-2b (não peguillado) em combinação com a Ribavirina é aprovada pela FDA em crianças > 3 anos, devendo ser efectuada uma

biopsia previamente ao início do tratamento para estabelecer um padrão histológico de base. Crianças com doença grave ou alterações histopatológicas avançadas (pontes de necrose e cirrose activa) devem ser referenciadas a um hepatologista pediátrico especialista na abordagem de infecção activa por HCV. Devem ser vacinadas contra a Hepatite A e B.^{1,17}

Resultados

1. Mãe e vigilância obstétrica

No período de 2003 a 2008 nasceram 12624 crianças no hospital, 31 das quais filhas de mãe com Anticorpos anti-VHC (+).

Em média, as mães tinham 33 anos \pm 5 anos e 84% eram multiparas. Em 16% dos casos, a vigilância obstétrica foi tardia/inadequada. O diagnóstico foi efectuado previamente à gestação actual na maioria dos casos (87% diagnóstico pré-concepcional e 13% durante a gestação actual).

Relativamente às vias de transmissão identificadas (Figura 1), a maioria foi a parentérica (59% apresentavam história presente/passada de consumo de drogas endovenosas). Concomitantemente, 3% apresentavam um parceiro sexual VHC (+) e 3% antecedentes de transfusão sanguínea em 1999, não se tendo identificando um factor de risco em 31% dos casos. 19% apresentavam co-infecção por VIH (Figura 2).

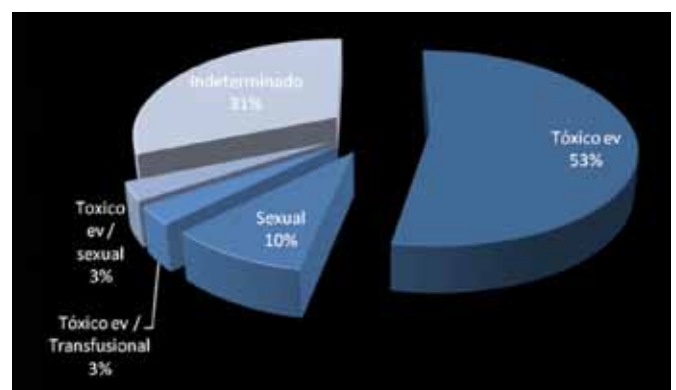


Figura 1 – Prováveis vias de infecção materna por vírus da hepatite C

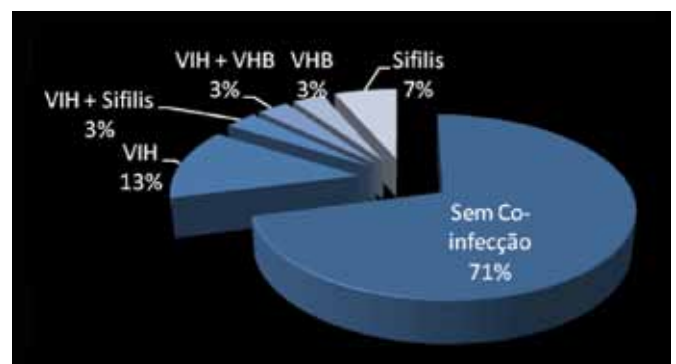


Figura 2 – Co-infecções maternas, em infecção por vírus da hepatite C

A virémia foi pesquisada em 17 dos 31 casos: 9/17 tinham uma virémia $> 10^5$ e 4/17 tinham uma carga vírica indeterminável. A genotipagem foi efectuada em 13% (três casos de genótipo

3a, 1 caso 4c/4d. 19% das grávidas efectuaram amniocentese (6/31: 5 por Idade Materna Avançada, 1 por hipercogenidade intestinal).

2. Período periparto

Setenta e sete por cento apresentaram rotura de membranas inferior a 6 horas, e em nenhuma foi efectuada monitorização fetal invasiva. Relativamente à via de parto, 15/31 partos foram distócicos por cesariana (4 dos quais devido a co-infecção por VIH com virémia > 1000, 10 por motivos obstétricos e 1 por indicação relativa devido a virémia extremamente elevada). Das seis grávidas VIH (+), cinco foram tratadas com o esquema HAART.

3. Recém-nascidos (RN)

A maioria dos RN era de termo (81%), apresentava um peso ao nascimento > 2500 g (81%) e era do sexo masculino (55%). A maioria dos RN foi alimentada por leite materno (61%). Dos alimentados por leite de fórmula, 16% apresentavam indicação formal por co-infecção HIV.

Dos 31 RN, um ficou infectado por VHC, sendo este filho de mãe ex-heroinómana, fruto de uma gestação mal vigiada em que não foi efectuada pesquisa de virémia. O parto foi eutócico e a ruptura de membranas inferior a uma hora. Foi um RN pré-termo e de baixo peso, amamentado por fórmula, tendo evoluído provavelmente para sero-reversão (Quadro).

Quadro - Evolução do perfil laboratorial da criança infectada por vírus de hepatite C

	6 meses	12 meses	16 meses	28 meses	36 meses
PCR HCV (cópias)	700.000	>700.000	>700.000	Indet.	Indet.
Transaminases	↑ discreto	↑ discreto	↑ discreto	Nr	Nr
Ac anti-HCV		+	+		+
Ac anti-HAV				Nr	Nr
AFP				Nr	
Ecografia hepática				Nr	

Ac – anticorpos, AFP – Alfa-fetoproteína, Nr – normal, Indet. – indeterminável.

Discussão

Face ao reduzido tamanho da nossa amostra, não se podem retirar conclusões mas apenas reflexões. Neste estudo, o principal meio de contágio materno para HCV foi o toxicológico (55%), tendo-se encontrado uma percentagem significativa de possível transmissão sexual (10%), percentagem esta sobreponível a taxas descritas em contexto de múltiplos parceiros sexuais. Neste sentido, os autores equacionam se a presença de um companheiro VHC (+) e / ou de múltiplos parceiros não deverá constituir uma indicação formal para o rastreio de VHC e recomendam a utilização de barreira mecânica, na medida em que a transmissão sexual é mínima mas possível. Uma percentagem razoável (19%) apresentava co-infecção por VIH. A presença desta co-infecção aumenta o risco de

transmissão, em média, de 5% para 20%. A administração de anti-retrovirais maternos e a manutenção da baixa virémia torna a taxa de transmissão equiparável ao de mães sem co-infecção HCV pelo que todas devem efectuar fármacos anti-retrovirais após o 1º Trimestre no sentido de diminuir a transmissão de ambos VHC e VIH. 5 das 6 gestantes infectadas cumpriram esquema HAART (83%), tendo uma das gestantes recusado efectuar o tratamento.

O diagnóstico de infecção materna por VHC foi efectuado maioritariamente em período pré-concepcional (87%) e a determinação da virémia em 55% dos casos. Sabendo-se que a probabilidade de transmissão é significativamente maior em grávidas com elevada virémia, e não havendo actualmente medidas específicas capazes de diminuir esta transmissão, a sua determinação a nível do período pré-concepcional será uma medida eficaz de planeamento sexual e, subsequentemente, tentativa de diminuição da taxa de transmissão vertical. Num recém-nascido filho de mãe com virémia baixa, não há necessidade de efectuar determinações seriadas da PCR devendo este ser reavaliado após os 15-18 meses e ser rastreada possível infecção VHC através do doseamento de anticorpos específicos. Tal como nos diferentes estudos publicados, a genotipagem foi infrequente, tendo sido efectuada em apenas 13% dos casos. Actualmente, o seu papel enquanto factor de risco é inconclusivo. Esta poderá ser uma variável importante no risco de transmissão vertical pelo que deverá ser determinada. Paralelamente, apresenta significado prognóstico na infecção crónica por VHC pelo que a sua determinação será útil.

Aproximadamente ¼ das grávidas efectuaram amniocentese (83% por idade materna avançada). Este procedimento invasivo não parece aumentar o risco de transmissão vertical. Contudo, poucos estudos avaliaram esta possibilidade pelo que as grávidas devem ser esclarecidas.

Embora muito controverso, o risco de transmissão vertical poderá estar relacionado com a extensão das trocas hemáticas materno-fetais durante o trabalho de parto. Alguns estudos associam um maior risco de transmissão com uma RM > 6h e a monitorização fetal invasiva. No presente estudo, não foi efectuada monitorização fetal invasiva e em 77% dos casos a RM foi inferior a 6 horas. Embora o potencial benefício de uma cesariana electiva com membranas intactas seja sugerido num pequeno estudo⁽¹⁴⁾, as recomendações actuais determinam que a via de parto deve ser decidida de acordo com critérios obstétricos e /ou risco de transmissão vertical de VIH. Dos 31 partos, 15 foram cesarianas (48%). O papel do tipo de parto deve ser aferido de futuro na medida em que, se confirmado, seria uma evidência a favor do rastreio universal antenatal para a programação do parto. O RN infectado teve um parto eutócico, com uma RM inferior a uma hora.

A transmissão através do leite materno é improvável. Onze dos RN foram alimentados com fórmula infantil, seis dos quais por co-infecção materna por VIH e nas restantes por opção pessoal. Actualmente, não há contra-indicação para amamentação. A mãe deve ser informada e, na presença de gretas mamárias, deverá/ponderar abster-se de amamentar.

A taxa de transmissão vertical na amostra foi de 3,2%, com evolução provável para serorreversão espontânea. Este tipo de desfecho é relativamente comum em Pediatria pelo que se deve ter uma atitude expectante no seguimento destas crianças, devendo o tratamento ser considerado após três anos de seguimento.

A taxa de transmissão determinada está de acordo com a bibliografia assim como a conduta médica está de acordo com as recomendações actuais. Numa era em que a transmissão vertical representa a principal causa de Hepatite C em Pediatria, seria importante a realização de um estudo multicêntrico com o intuito de se identificarem factores de risco significativos e, através da manipulação dos mesmos, minimizar a transmissão mãe-filho.

Referências

1. Zein NN. Hepatitis C en niños: avances recientes. *Curr Opin Pediatr* 2007 19:570-4.
2. Bueno AV e Remacha EF. Conduta ante la hepatitis por el VHC. In: *Protocolos Diagnosticos y Terapeuticos en Pediatria, Secção de Hepatologia, Associação Espanhola de Pediatria*. 2002.
3. Bresters D, Reesink HW, Van der Poel CL, Cuyper HTM, Lelie PN, Mauser-Bunschoten EP et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 342:210-1.
4. Osmond DH, Padian NS, Sheppard HW, Glass S, Shiboski SC, Reinhold A. Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA* 1993; 269:361-5.
5. Brettler DB, Mannucci PM., Gringeri A, Rasko JE, Forsberg AD, Rumi MG et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international multicenter study". *Blood* 1992; 80:540-3.
6. Terada S, Kawanishi K, Katayam K. Minimal hepatitis C infectivity in semen. *Ann Intern Med* 1992; 117:171-2.
7. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Domínguez A, Salleras M et al. Importance of sexual transmission of hepatitis C in seropositive pregnant women: a case-control study. *J Med Virol*. 1997; 52:164-7.
8. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C Virus. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl): 92-5.
9. Davisan SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91:781-5.
10. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-Infant transmission of Hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34:223-9.
11. Davies G, Wilson RD. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. In: *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guidelines*. *J SOGC* 200;123:1-4.
12. Sharma D, Spearman P. The impact of caesarean delivery on transmission of infectious agents to the neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35:407-20.
13. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005546.
14. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000, 356:904-7.
15. Anonymous. Consensus statement: EASL International Consensus Conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
16. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl): 9-16.
17. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Hepatitis C. In: *Red Book*, 28th Edition, 2009: 357-60.
18. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Dig Liver Dis* 2003; 35:453-7.
19. Robinson JL. Canadian Paediatric Society statement: Vertical transmission of the hepatitis C virus: current knowledge and issues. *Paediatr Child Health* 2008; 13:529-34.
20. Anónimo. Hepatites A, B e C. In: *Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçologia Perinatal, Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria*.
21. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P, Palù G, Baldo V, Boccagni P et al. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2751-4.
22. Boucher M, Gruslin A. The reproductive care of women living with hepatitis C infection, In: *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guidelines*. *J SOGC* 2000; 96:5-29.
23. Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:666-72.
24. G. Indolfi, M. Resti. "Perinatal transmission of hepatitis C virus infection". *J Med Virol* 2009; 8:836-43.
25. Anonymous. Hepatitis C. In: *World Health Organization*. 2002
26. Anonymous. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a World Health Organization Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. *J Viral Hepatitis* 1999; 6:35-47.
27. Gonik B. The role of Obstetrician/Gynecologists in the management of hepatitis C virus infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008:374517. doi:10.1155/2008/374517.
28. Berkley EM, Leslie KK, Arora S, Qualls C, Dunkelberg JC. Chronic hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112:304-10.
29. Anonymous. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Statement: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infections and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*.1998;47(RR-19):1-39
30. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 15; 44:1123-31.