

Transmissão Mãe-Filho do Vírus da Hepatite C

JORGE AREIAS

Serviço de Gastrenterologia, Hospital Geral Santo António e
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto

Resumo

A transmissão mãe-filho do vírus da hepatite C (VHC) é possível. A contaminação da criança parece ocorrer *in utero* ou pós-parto, e poderia ser favorecida pelo aleitamento. A análise combinada de 14 estudos publicados indica que o risco médio de transmissão do VHC nas crianças filhas de mães com Ac anti-VHC é de 7,4%. Este risco é de 15,5% se a mãe tem co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Se o ARN do VHC não é detectável no soro materno, o risco de transmissão é praticamente nulo. Quando o ARN é detectável no soro, o risco eleva-se a 10,7% e a 42,4% se a mãe não está ou está co-infectada pelo VIH, respectivamente. O prognóstico a longo prazo da infecção pelo VHC do recém-nascido não é conhecido.

Palavras-chave: Vírus da hepatite C; transmissão mãe-filho.

Summary

Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) is possible. Mother-to-child transmission can occur in utero or even after delivery, and may be increased by human breast feeding. The analysis of 14 studies shows that the mean risk of transmission of HCV to these children is about 7.4%. This risk is even higher (15.5%) when the mother is co-infected with the human immunodeficiency virus (HIV). If the HCV RNA is not detected in serum's mother, the risk of vertical transmission is void. When the HCV RNA is positive, the risk of vertical transmission is of 42.4% and 10.7% if the mother is co-infected or not with HIV, respectively. The outcome of HCV infection in the newborn is not known.

Key-words: Hepatitis C virus; vertical transmission.

A frequência relativamente elevada de anticorpos dirigidos contra o vírus da hepatite C (Ac anti-VHC) na população, nomeadamente em mulheres grávidas^(1, 2) levanta a questão da transmissão mãe-filho do VHC. O médico que lida com estes problemas, deve saber responder a várias questões: (1) quais são as vias de transmissão possíveis do VHC da mãe ao recém-nascido, e quais as precauções a tomar? Qual é o risco de transmissão do vírus da mãe à criança, e existem factores predisponentes? A infecção pelo VHC tem consequências sobre a gravidez e sobre o feto? Como fazer o diagnóstico de infecção pelo VHC no recém-nascido, e qual o prognóstico desta infecção neste grupo etário?

Neste trabalho, apenas consideramos os trabalhos nos quais a infecção pelo VHC na criança foi definida pela detecção do ARN do VHC por *polymerase chain reaction* (PCR).

I- VIAS DE TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO VÍRUS

1. Identificação do vírus da hepatite C em líquidos biológicos

A transmissão do vírus, presente no sangue das mães infectadas, poder-se-ia efectuar por intermédio de outros líquidos biológicos. A presença do ARN do vírus foi pesquisada por PCR em diferentes secreções de indivíduos infectados. O vírus foi sistematicamente detectado no sangue; contudo nunca foi detectado no esperma, na urina, nas fezes nem nas secreções vaginais⁽³⁻⁵⁾.

Cinco estudos, sob a forma de carta, documentaram a presença do ARN do VHC na saliva em 43 de 71 doentes estudados⁽⁶⁻¹⁰⁾. Estes resultados não foram confirmados noutros trabalhos; com efeito, em 2 estudos americanos foi demonstrada a ausência de ARN do VHC na saliva de 31 doentes infectados^(3, 4). Se bem que 3 estudos mostrassem ausência de ARN do VHC no leite materno de 14 doentes^(3, 6, 11), a presença de ARN vírico

no leite materno foi documentada numa doente num estudo de origem turca ⁽¹²⁾. A discordância entre estes resultados poderia ser explicada pela especificidade e sensibilidade insuficientes das técnicas de pesquisa de ARN do VHC ⁽¹³⁾. Uma das razões da falta de sensibilidade da PCR poderia ser a presença de inibidores nos líquidos biológicos ⁽¹⁴⁾.

2. Vias de transmissão possíveis

A transmissão materno-infantil poderia ocorrer *in utero* ou durante o parto ou após o nascimento. A presença do ARN vírico no soro de recém-nascidos (ou no sangue do cordão) documentada em vários estudos sugere uma contaminação das crianças *in utero* ou no momento do parto ⁽¹⁵⁻²²⁾ (Quadro 1). No estudo de Lin et al ⁽¹⁷⁾, o parto por cesariana parecia diminuir o risco de transmissão do VHC, mas este resultado não foi confirmado noutro estudo ⁽¹⁹⁾. A contaminação da criança pós-parto parece também possível pois demonstrou-se que a infecção pelo VHC na criança poderia aparecer várias semanas, mesmo vários meses, após o nascimento ^(16, 21, 23, 24) (Quadro 1).

O papel do aleitamento na transmissão do VHC tem sido largamente discutido e continua controverso. Enquanto que em 2 estudos o aleitamento não foi identificado como um factor de risco ^(19, 24), Otho et al ⁽²⁵⁾ demonstraram que o risco de transmissão do VHC ao recém-

nascido estava correlacionado com a duração do aleitamento. Mesmo que o vírus não estivesse presente no colostro, podemos imaginar que a transmissão à criança fosse possível a partir de uma laceração do seio. Pensamos assim, que as possíveis vias de transmissão do VHC ao recém-nascido são provavelmente múltiplas. Os dados apoiando o recurso à cesariana nestes casos são muito insuficientes. Por outro lado, parece-nos razoável desaconselhar o aleitamento para não multiplicar os riscos. Podemos igualmente levantar a questão de uma eventual transmissão paterno-fetal do VHC. No entanto, a ausência de ARN do VHC do esperma ^(3, 5) torna este modo de transmissão pouco provável.

RISCO DE TRANSMISSÃO MÃE-FILHO DO VÍRUS DA HEPATITE C E FACTORES FAVORECEDORES

A transmissão mãe-filho do VHC, documentada em numerosos estudos epidemiológicos, foi demonstrada pela homologia de sequências entre os vírus da mãe e do filho ⁽²³⁾. Para tentar quantificar o risco de transmissão, analisamos 14 estudos de coorte publicados sob a forma de artigos ou de carta à redacção ^(2, 15-24, 26-28).

A transmissão mãe-filho do VHC foi documentada pela presença de ARN viral detectado por PCR pelo menos uma vez no soro das crianças ou no sangue do cordão. O risco de transmissão varia de 0 a 100% de acordo com os estudos (Quadro 2). A diversidade do

QUADRO 1
Evolução de viremia detectada por PCR em 46 crianças infectadas pelo VHC

Referência	Nº	Cordão	D1	D3	D6	D8	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M12	
Giacchino (15)	1	+			-			-			-				-			
	2	+			-			-			-				-			
	3	+			-			-			-				-			
	4	+			+			+			+				+	+		
	5	+			+						+							
Novati (16)	6	+													-	-		
	7	+													-	-		
	8	+					-		+									
	9	-			+			+				+						
Lin (17)	10	+			+			+			-							
	11	-			+			+						+				
Otho (23)	12	-	+	+	+		+	+	+						+			
	13	-	+	+	+	+		+									+	
	14	+	+				+						+				+	
	15	-					+					+					+	
Thaler (18)	16	+			+	+		+				+					+	
	17	-			+	+		+				+					+	
	18	+			+		+										+	
	19	+			+												+	
	20																+	
	21															+		
	22																+	
	23	+			-				+			+						
	24								+								+	
	25	-							+							+	-/+	
Manzini (19)	26	-			+						+				-		-	
	27	-									+						-	
	28														-		+	
	29										+					+	+/-	
	30	-							+							+	+	
	31								+			+				+	+	
	32	-							+							+	+	
	33	-	-			+			+								+	
	34																-	
	35							+									-	
Ni (22)	36				-			+								-	-	
	37				+			+								-	-	
Areias (33)	38				+			+								+		
	39	+						+								-	-	
	40	+						+								+	+	
	41	+						+								-	-	
	42	+						+								-	-	
	43	+						+								-	-	
	44	+						+								-	-	
	45	+						+								+	+	
	46	+						-								-	-	
	Positivo/Total		21/31	4/8	1/7	12/20		11/15	16/21	7/12	1/3	7/11	6/12		1/4	10/26	12/20	2/8

D - Dia; M - Mês

QUADRO 2
Transmissão mãe-filho do VHC em função da co-infecção pelo VIH e da detecção do ARN vírico por PCR no soro da mãe

Autores	N.º crianças estudadas	Duração média do seguimento (meses)	Ac anti-VHC +			
			Infecção pelo VIH		Não infectada pelo VIH	
			Viremia VHC-	Viremia VHC+	Viremia VHC-	Viremia VHC+
Zanetti ⁽²⁴⁾	116	19 (12-46)	0/4 ^a	8/18	0/48	0/46
Kudesia ⁽²⁶⁾	13	6 (3-23)		0/1	0/12	
Giacchino ⁽¹⁵⁾	31	> 12			0/12	5/19 ^a
Manzini ⁽¹⁹⁾	45	15 (12-27)	0/9	0/9	0/8	0/19
Marcellin ⁽²⁾	10	6-18			0/5	0/5
Roudout-Thoraval ⁽²⁷⁾	18	11 (3-24)			0/10	0/18
Westal ⁽²¹⁾	21	20 (8-68)				3/21 ^b
Reinus ⁽²⁰⁾	24	6		0/4		0/20
Thaler ⁽¹⁸⁾	8	8 (2-22)	0/2	3/3		5/5 ^c
Ohto ⁽²³⁾	54	> 6 meses			0/23	3/31
	6					1/6
Ni ⁽²²⁾	11	8 (3-24)				3/11 ^d
Lin ⁽¹⁷⁾	15	12				1/15
Novati ⁽¹⁶⁾	8	14 (8-27)	1/2	3/6		
Lam ⁽²⁸⁾	66	12 (10-15)		3/58		1/8

^a 3 crianças com viremia detectável pelo menos no nascimento

^b 2 crianças com viremia detectável (cordão e 6 meses)

^c 2 crianças com viremia detectável 1 vez no cordão

^d 1 criança com viremia detectável no cordão

resultado tem provavelmente várias explicações. O número e a data das colheitas na criança são muito variáveis de estudo para estudo (Quadro 1). A viremia não foi senão detectada uma vez em 29% das crianças, por vezes unicamente no sangue do cordão. A persistência de anticorpos anti-VHC na criança para além dos 6 meses, outro argumento para a transmissão do vírus da mãe ao filho, não é mencionada no estudo onde é posta em evidência a transmissão em 100% dos casos ⁽¹⁸⁾. O problema da especificidade insuficiente da PCR põe-se igualmente neste estudo relativamente antigo.

Certos parâmetros, como a co-infecção pelo VIH ou o nível de viremia do VHC na mãe, influenciam provavelmente o risco de transmissão do VHC ao filho.

A fim de nos aproximarmos um pouco mais da realidade, calculámos, a partir de 14 estudos citados, os riscos médios de transmissão com vários intervalos de confiança a 95% nas crianças filhas de mães com Ac anti-VHC (Quadro 3). Quando o ARN do VHC não era detectável por PCR no soro da mãe, o risco de transmissão do VHC ao filho era quase nulo, qualquer que fosse o estado VIH da mãe (Quadro 2). Quando o ARN do VHC era detectável por PCR no soro da mãe, o risco é substancialmente maior (Quadro 3). A co-infecção da mãe pelo VIH representa um factor favorecedor da transmissão do VHC à criança pois a probabilidade média de contaminação nas crianças filhas de mães co-infectadas pelo VIH é significativamente mais elevado que nas crianças filhas

QUADRO 3
Transmissão mãe-filho do VHC em função da co-infecção pelo VIH e da detecção do ARN do VHC por PCR no soro da mãe: risco médio (calculado a partir dos resultados de 14 estudos)

	Com co-infecção VIH da mãe		Sem co-infecção VIH da mãe	
	Mães Ac anti-VHC+	Mães ARN VHC+	Mães Ac anti-VHC+	Mães ARN VHC+
Efectivos (n)	116	33	296	192
Risco médio (%)	15,5	42,4	7,4	10,7
Intervalo de confiança (95%)	(8,9-22,1)	(25,6-59,3)	(4,4-10,4)	(6,4-15)

de mães não co-infectadas (15,5% versus 7,4%, $p < 0,05$) (Quadro 3). O nível de viremia elevado é um factor favorecedor da transmissão do VHC à criança^(17, 23, 24). Este factor explica provavelmente o risco mais elevado de transmissão às crianças nascidas de mães co-infectadas pelo VIH. O genótipo do VHC não parece influenciar o risco de transmissão⁽²⁴⁾. Um estudo publicado sob a forma de carta indica que a hepatite aguda C na mulher grávida poderá favorecer a transmissão do vírus à criança⁽²⁹⁾.

O papel exacto do parto ou do aleitamento na transmissão do VHC ainda não são suficientemente bem conhecidos.

DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NO RECÉM-NASCIDO

O diagnóstico da infecção no recém-nascido assenta na detecção do ARN do VHC por PCR e/ou a persistência de Ac anti-VHC após 6 meses. Os anticorpos anti-VHC da mãe, transmitidos de forma passiva, estão presentes na criança desde o nascimento, e na ausência de infecção, desaparecem num intervalo de tempo médio de 6 meses. A sua persistência para lá dos 6 meses deve fazer suspeitar de infecção pelo VHC. No entanto, Weintrub et al⁽³⁰⁾ demonstraram que a seroconversão anti-VHC poderia desenvolver-se até 18 meses após o parto. Isto sublinha a importância do seguimento prolongado das crianças nascidas de mães infectadas pelo VHC.

O Quadro 1 mostra que, de entre os 26 casos de crianças infectadas com o VHC com seguimento suficientemente longo, a viremia e os anticorpos anti-VHC persistiam para além de 12 meses em 38% dos casos. Este resultado sugere que cerca de metade das crianças infectadas desenvolvem infecção crónica.

A repercussão hepática da infecção pelo VHC traduz-se por uma elevação das transaminases, a maior parte das vezes moderada, em cerca de 50% dos casos.

No momento actual, não se detectou doença grave nas crianças infectadas no momento do nascimento. O prognóstico destas crianças não é inteiramente conhecido.

No que diz respeito à repercussão da infecção pelo VHC sobre a gravidez⁽³²⁾ ou o feto, não se demonstrou a existência de parto prematuro, de morte *in utero* ou malformação congénita.

CONCLUSÕES

A transmissão materno-infantil do VHC é possível, eventualmente *in utero* não sendo de excluir a hipótese de poder ocorrer pós-parto. O risco, que depende princi-

palmente do nível de viremia da mãe, não é desprezível e deve ser levado em conta nestas situações. Se bem que o prognóstico a longo prazo da infecção pelo VHC no recém-nascido não seja conhecido, a atitude seguinte parece-nos razoável e prudente (nomeadamente em caso de viremia elevada da mãe):

- se a mulher deseja a gravidez: propor tratamento pelo interferão com o objectivo de diminuir ou mesmo anular a viremia antes da concepção (com contracepção eficaz durante o tratamento); evitar o aleitamento a fim de não multiplicar os riscos de contaminação da criança; o parto por via baixa não está contra-indicado;
- recém-nascido de mãe infectada: ao contrário do vírus da hepatite B, não existe qualquer profilaxia para o VHC (as imunoglobulinas policlonais são ineficazes)⁽³¹⁾. O interesse do tratamento antivírico precoce merece ser mais amplamente discutido. Assim, na medida em que o diagnóstico de infecção crónica pelo VHC não pode ser estabelecido com certeza senão após a idade de um ano, aconselhamos realizar uma colheita sanguínea para determinação de anticorpos anti-VHC e de ARN do VHC por PCR aos 1 e 2 anos de idade.

BIBLIOGRAFIA

1. Roudot-Thoraval F, Deforges L, Girollet PP, et al. Prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (test ELISA 2 et RIBA 2) dans une population de femmes enceintes en France. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 255-9.
2. Marcellin P, Bernuau J, Martinot-Peignoux M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV1 negative pregnant women and their children. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2151-5.
3. Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14: 763-7.
4. Fried M, Shindo M, Fong TL, et al. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 102: 1306-8.
5. Kawal GJ, Rustgi VK, Baroudy BM. Detection of hepatitis C virus-specific antigens in semen from non-A, non-B hepatitis patients. *Dig Dis Sci* 1992; 35: 641-4.
6. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341: 561.
7. Komiyama K, Moro I, Mastuda Y, et al. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *Lancet* 1991; 338: 572-3.
8. Wang JT, Wang TH, Lin JT, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with post-transfusion hepatitis C infection. *Lancet* 1991; 337: 48.
9. Takamatsu K, Koyanagi Y, Okita K, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva. *Lancet* 1990; 336: 1515.
10. Couzigou P, Richard L, Dumas F, et al. Detection of virus C RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1992; 16: S3.
11. Strauss RM, Nolte FS, Boyer TD. Is human breast milk a source of hepatitis C virus (HCV)? *Hepatology* 1993; 18: 257A.
12. Gürakan B, Oran O, Yigit S. Vertical transmission of hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 331: 339.
13. Zaaïjer HL, Cuyper HTM, Reesink HW, et al. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 341: 722-4.

14. Greenfield L, White TJ. Sample preparation methods. In: DH Persing, TF Smith, FC Tenover, TJ White, eds. *Diagnostic molecular microbiology: principles and applications*. Washington DC: ASM, 1993: 122-37.
15. Giacchino R, Picciotto A, Tasso L, et al. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet* 1995; 345: 1122-3.
16. Novati R, Thiers V, D'Arminio Monforte A, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 165: 720-3.
17. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-41.
18. Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338: 17-8.
19. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. 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 mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995; 21: 328-32.
20. Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 881-6.
21. Wejstal R, Widell A, Mansson AS, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 887-90.
22. Ni YH, Lin HH, Chen PJ, et al. Temporal profile of hepatitis C virus antibody and genome in infants born to mothers infected with hepatitis C virus but without human immunodeficiency virus coinfection. *J Hepatol* 1994; 20: 641-5.
23. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
24. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-91.
25. Ohto H, Okamoto H, Mishiro S. Vertical transmission of hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 331: 400.
26. Kudesia G, Ball G, Irving WL. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet* 1995; 345: 1122.
27. Roudot-Thoraval F, Pawlovtky JM, Thiers V, et al. 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* 1993; 17: 772-7.
28. Lam JP, McOmish F, Burns SF, et al. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993; 167: 572-6.
29. Maggiore G, Ventura A, De Giacomo C. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet* 1995; 345: 1122.
30. Weintrub PS, Veerman-Wauters G, Cowan MJ, et al. Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took street drugs intravenously. *J Pediatr* 1991; 119: 869-74.
31. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley DL, et al. Studies on protective efficacy of hepatitis C immunoglobulins (HCIG) in experimental hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1993; 18: 11A.
32. Areias J. *Grossesse et maladies du foie*. Edição do autor, 1994.
33. Areias J, Pedroto I, Ferreira L, et al. Transmissão mãe-filho do vírus da hepatite C (VHC): marcadores víricos, genótipos e implicações prognósticas. *GE- Jornal Português de Gastroenterologia* 1996; 3(2): 65.

Correspondência: Prof. Doutor Jorge Areias
Serviço de Gastrenterologia
Hospital Geral Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4050 Porto
Tel.: 200 73 54 (Ext. 1371)
Fax: (2) 332 03 18